



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS**  
**INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS**

**“Predicción del metabolismo de metil  
dodonatos obtenidos de *Dodonaea viscosa* empleando  
herramientas computacionales”**

**T E S I S**  
**QUE PRESENTA:**

**ROSALINDA GÓMEZ NAVA**

**Para obtener el grado de:**  
**LICENCIADO EN CIENCIAS CON ÁREA TERMINAL EN BIOQUÍMICA Y**  
**BIOLOGÍA MOLECULAR**

**Director de la Tesis:**  
**Dra. María Luisa del Carmen Garduño Ramírez**

**Sinodales:**  
**Dra. Carmen Nina Pastor Colón**  
**Dra. Sandra I. Ramírez Jiménez**  
**Dr. Iván Martínez- Duncker Ramírez**  
**Dra. Valeri Domínguez Villegas**

**CUERNAVACA, MORELOS**

**1 SEPTIEMBRE 2021**

Índice	Página
<i>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN</i> .....	9
<b>1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>10</b>
<b>1.2 HIPÓTESIS</b> .....	<b>10</b>
<b>1.3 JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>1.4 OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>11</b>
1.4.1. OBJETIVOS PARTICULARES.....	11
<i>CAPÍTULO 2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA</i> .....	<b>12</b>
<b>2.1. ANTECEDENTES</b> .....	<b>12</b>
2.1.1 Metil dodonatos A, B y C (Obtención y caracterización) .....	12
2.1.2 Propiedades farmacológicas de los metil dodonatos .....	13
2.1.2.1 Toxicidad frente a <i>Artemia salina</i> .....	13
2.1.2.2. Determinación de su actividad antiinflamatoria.....	14
2.1.2.3 Desarrollo de formulación nanoestructurada.....	14
<b>2.2 MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>15</b>
2.2.1 <i>Dodonaea viscosa</i> fuente de los compuestos metil dodonatos .....	15
2.2.2. Farmacología .....	17
2.2.2.1. Farmacocinética .....	17
2.2.2.1.1. Pasos de la farmacocinética (Proceso ADME).....	17
<b>2.2.2.1.1.1. ABSORCIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>2.2.2.1.1.1.1. Absorción de fármacos en relación con la vía de administración.</b> 18	
<b>2.2.2.1.1.1.1.1. Vías de administración</b> .....	<b>18</b>
<b>2.2.2.1.1.1.1.1.1. Enterales.</b> .....	<b>18</b>
<b>2.2.2.1.1.1.1.1.2. Parenterales.</b> .....	<b>19</b>
<b>2.2.2.1.1.1.1.1.3. Otras vías de administración</b> .....	<b>20</b>
<b>2.2.2.1.1.1.1.2. Mecanismos de transporte de fármacos.</b> .....	<b>20</b>
2.2.2.1.1.1.2.1. Permeabilidad .....	20
2.2.2.1.1.1.2.2. Difusión acuosa .....	21
2.2.2.1.1.1.2.2.1. Ley de difusión de Fick.....	22
2.2.2.1.1.1.2.3. Difusión lipídica. ....	22
2.2.2.1.1.1.2.3.1. Ecuación de Henderson y Hasselbalch .....	22
2.2.2.1.1.1.2.4 Transportadores especiales.....	23
2.2.2.1.1.1.2.5. Endocitosis y exocitosis.....	24
2.2.2.1.1.1.3. Biodisponibilidad .....	25
2.2.2.1.1.1.3.1 Biodisponibilidad vía oral. ....	25
<b>2.2.2.1.1.2. DISTRIBUCIÓN</b> .....	<b>27</b>
2.2.2.1.1.2.1. Transporte en la sangre y unión a proteínas plasmáticas .....	28
2.2.2.1.1.2.2. Distribución en los tejidos. ....	28
2.2.2.1.1.2.2.1. Distribución regional.....	28
2.2.2.1.1.2.2.2. Distribución a áreas especiales .....	29
2.2.2.1.1.2.3. Cinética de distribución .....	30
<b>2.2.2.1.1.3. METABOLISMO (Biotransformación)</b> .....	<b>32</b>
2.2.2.1.1.3.1. Reacciones de fase I.....	33
2.2.2.1.1.3.1.1. Enzimas P450 del hígado humano.....	35

2.2.2.1.1.3.2. Reacciones de fase II.....	36
2.2.2.1.1.4. ELIMINACIÓN (Excreción) .....	38
2.2.2.1.1.4.1 Excreción renal.....	39
2.2.2.1.1.4.2. Excreción biliar e intestinal: circulación enterohepática. ....	39
2.2.2.1.1.4.3. Cinética de eliminación .....	41
2.2.2.1.1.4.4. Aclaramiento.....	42
2.2.3. Herramientas <i>In silico</i> para predicción de metabolismo .....	42
2.2.3.1. Modelos computacionales aplicados a farmacocinética.....	44
2.2.3.1.1. <i>Molinspiration</i> .....	44
2.2.3.1.2. <i>SwissTargetPrediction</i> .....	44
2.2.3.1.3. <i>PASS Online</i> .....	44
2.2.3.1.4. <i>ADMETlab 2.0</i> .....	45
2.2.3.1.5. <i>NERDD</i> .....	45
NERDD es un portal web en rápida expansión que ofrece una variedad de herramientas para los esfuerzos de descubrimiento de fármacos .....	45
En este portal se encuentra FAME 3, modelo de aprendizaje automático para la predicción de sitios de metabolismo (SoM), las posiciones de los átomos en una molécula en la que se inician las reacciones metabólicas. También arroja datos de biotransformaciones de fases I y II.....	45
<i>CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA</i> .....	46
<b>3.1. Construcción de las moléculas en estudio</b> .....	46
<b>3.2. Cálculo de las propiedades fisicoquímicas</b> .....	46
<b>3.3. Bioactividad y riesgos de toxicidad</b> .....	46
<b>3.4. Metabolismo</b> .....	46
<i>CAPÍTULO 4. RESULTADOS</i> .....	47
<b>4.1. Construcción de las moléculas en estudio</b> .....	47
<b>4.2. Cálculo de las propiedades fisicoquímicas</b> .....	48
<b>4.3. Bioactividad y riesgos de toxicidad</b> .....	49
4.3.2. Riesgos de toxicidad .....	51
4.4.1. Propiedades farmacocinéticas. ....	53
4.4.2. Absorción .....	53
4.4.3. Distribución .....	54
4.4.4. Metabolismo .....	55
4.4.5. Biotransformaciones .....	56
4.4.5.1. Metabolitos predictivos de fase I para Metil dodonato A. ....	57
4.4.5.2. Metabolitos predictivos de fase II para Metil dodonato A. ....	58
4.4.5.3. Metabolitos predictivos de fase I para Metil dodonato B.....	58
4.4.5.4. Metabolitos predictivos de fase II para Metil dodonato B.....	59
4.4.5.5. Metabolitos predictivos de fase I para Metil dodonato C.....	59
4.4.5.6. Metabolitos predictivos de fase II para Metil dodonato C.....	60
4.4.6. Excreción .....	61

<i>CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN</i> .....	62
<b>5.1. Construcción de las moléculas en estudio</b> .....	<b>62</b>
<b>5.2. Cálculo de las propiedades fisicoquímicas.</b> .....	<b>62</b>
<b>5.3. Bioactividad y riesgos de toxicidad</b> .....	<b>63</b>
5.3.1. Bioactividad .....	63
5.3.2. Riesgos de toxicidad .....	64
<b>5.4. Metabolismo</b> .....	<b>65</b>
5.4.1. Propiedades farmacocinéticas. ....	66
5.4.2. Absorción .....	66
5.4.3. Distribución .....	67
5.4.4. Metabolismo .....	67
5.4.5. Biotransformación.....	68
5.4.5.1. Metabolitos predictivos de fase I para Metil dodonato A. ....	68
5.4.5.2. Metabolitos predictivos de fase II para Metil dodonato A. ....	69
5.4.5.3. Metabolitos predictivos de fase I para Metil dodonato B. ....	69
5.4.5.4. Metabolitos predictivos de fase II para Metil dodonato B. ....	69
5.4.5.5. Metabolitos predictivos de fase I para Metil dodonato C. ....	70
5.4.5.6. Metabolitos predictivos de fase II para Metil dodonato C.....	70
5.4.6. Excreción .....	71
 <i>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES</i> .....	 72
 <i>CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA</i> .....	 74

## LISTA DE FIGURAS

## Página

<b>Figura 1.</b> Estructuras de los metil dodonatos. Metil dodonato A, B y C.....	12
<b>Figura 2.</b> <i>Dodonaea viscosa</i> . (tomadas de: Ole Lantana's seed store. 2019).	16
<b>Figura 3.</b> Mecanismos de permeabilidad del fármaco. (figura tomada de Katzung B. G., 2019).	21
<b>Figura 4.</b> Influencia de la vía de administración y de la preparación farmacéutica sobre la curva de concentraciones plasmáticas de un fármaco. (figura tomada de Flores J. <i>Et al.</i> , 1998).	27
<b>Figura 5.</b> Esquema de los compartimientos intracraneales. (Flores J. <i>Et al</i> , 1998).	29
<b>Figura 6.</b> Modelos compartimentales. (figura tomada de Flores J. <i>Et al</i> , 1998)...	31
<b>Figura 7.</b> Ciclo del citocromo p450 en oxidaciones de fármacos. E-: electrón; RH: fármaco original; ROH: metabolito oxidado. (figura tomada de Katzung B. G., 2019).....	35
<b>Figura 8.</b> Fracción de los medicamentos metabolizados por las principales enzimas de la fase i. (figura tomada de Brunton L. <i>Et al.</i> , 2007).	36
<b>Figura 9.</b> Fracción de los medicamentos metabolizados por las principales enzimas de la fase ii. (figura tomada de Brunton L. <i>Et al</i> , 2007).	38
<b>Figura 10.</b> ADME para la administración oral (figura tomada de Shin, H. K., <i>et al.</i> , 2016).....	43
<b>Figura 11.</b> Estructuras químicas de los compuestos de interés en 2D y 3D.	47
<b>Figura 12.</b> Predicción por fame 3 de los som para los metil dodonatos A, B y C.	57
<b>Figura 13.</b> Metabolitos predictivos fase I con score >0.13 para metil dodonato A mediante NERDD .....	57
<b>Figura 14.</b> Metabolitos predictivos fase II con score > 0.46 para metil dodonato A mediante NERDD .....	58
<b>Figura 15.</b> Metabolitos predictivos fase I con score > 0.12 para metil dodonato B mediante NERDD .....	58
<b>Figura 16.</b> Metabolitos predictivos fase II con score > 0.15 para metil dodonato B mediante NERDD .....	59
<b>Figura 17.</b> Metabolitos predictivos fase I con score > 0.13 para metil dodonato C mediante NERDD .....	60
<b>Figura 18.</b> Metabolitos predictivos fase II con score > 0.13 para metil dodonato C mediante NERDD .....	60

## LISTA DE TABLAS

## Página

<b>Tabla 1.</b> Porcentaje de mortalidad frente a <i>Artemia salina</i> . (tabla tomada de González-Granados, N., <i>et al.</i> , 2018). .....	13
<b>Tabla 2.</b> Tamaño de gotícula obtenido mediante la técnica <i>dynamic light scattering</i> (dls). (tabla tomada de Lucena, P., <i>et al.</i> , 2018). .....	14
<b>Tabla 3.</b> Vías de administración, biodisponibilidad y características generales. (tabla tomada de Katzung B. G., 2019). .....	25
<b>Tabla 4.</b> Reacciones de fase I. (tabla tomada de (Flores J. <i>Et al.</i> , 1998). .....	34
<b>Tabla 5.</b> Reacciones de fase II. (tabla tomada de (Flores J. <i>Et al.</i> , 1998). .....	37
<b>Tabla 6.</b> Resultados obtenidos de las plataformas <i>Molinspiration</i> y <i>SwissADME</i> . .....	48
<b>Tabla 7.</b> Bioactividad obtenida por <i>Molinspiration</i> .....	49
<b>Tabla 8.</b> Predicción de la bioactividad de los metil dodonatos de acuerdo con la plataforma <i>pass online</i> .....	49
<b>Tabla 9.</b> Efectos adversos y tóxicos obtenidos por <i>pass online</i> .....	51
<b>Tabla 10.</b> Toxicidad predictiva para los metil dodonatos a partir de <i>ADMETLab 2.0</i> .....	52
<b>Tabla 11.</b> Propiedades farmacocinéticas para los metil dodonatos. ....	53
<b>Tabla 12.</b> Parámetros para la predicción de la absorción de los metil dodonatos. .....	54
<b>Tabla 13.</b> Parámetros de distribución para los metil dodonatos.....	55
<b>Tabla 14.</b> Predicción del metabolismo para los metil dodonatos. ....	56
<b>Tabla 15.</b> Parámetros de excreción obtenido por <i>ADMETLab 2.0</i> .....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ADME.** Absorción, distribución, metabolismo y excreción (Proceso farmacocinético).

**ATP.** Trifosfato de adenosina.

**AUC.** Área bajo la curva.

**BHE.** Barrera hematoencefálica.

**CL.** Aclaramiento.

**CYP.** Citocromo.

**DICLO.** Diclofenaco.

**DPPH.** 2,2-Difenil-1-Picrilhidrazilo.

**DPYD.** Deshidrogenasa de dihidropirimidina.

**EH.** Epóxido hidrolasas.

**ER.** Tasa de eliminación.

**EtOAc.** Acetato de etilo.

**FAD.** Dinucleotido de flavina adenina.

**FMN.** Mononucleotido de flavina.

**GI.** Tracto gastrointestinal.

**GPCR.** Receptores acoplados a proteína G.

**GSH.** Glutathion transferasa.

**GST.** Glutathion-S-transferasa.

**IBU.** Ibuprofeno.

**IM.** Intramuscular.

**INDO.** Indometacina.

**IV.** Intravenosa.

**LCR.** Líquido cefalorraquídeo.

**MDA.** Metil dodonato A.

**MDC.** Metil dodonato C.

**MDB.** Metil dodonato B.

**MDR1.** Proteína tipo 1 de resistencia a múltiples fármacos.

**MFO.** Oxidasas de función mixta.

**MRP.** Proteínas asociadas a la resistencia a múltiples fármacos.

**MRP2.** Proteína tipo 2 de resistencia a múltiples fármacos.

**MT.** Metiltransferasas.

**NADPH.** Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

**NAT.** *N*-acetiltransferasas.

**NEBAC.** Nanoemulsión base aceite de castor.

**NEBL.** Nanoemulsión base labrasol.

**PAPS.** 3'-fosfo-adenosina 5'-fosfosulfato.

**P-gp.** Glycoproteína P.

**PK.** Farmacocinética.

**PO.** Oral.

**PR.** Rectal.

**QSAR.** Relación cuantitativa estructura-actividad.

**SAMe.** S-adenosil-L-metionina.

**SC.** Subcutáneo.

**SLC.** Transportadores de soluto.

**SMILES.** Sistema de entrada de línea de entrada molecular simplificado.

**SNC.** Sistema nervioso central.

**SULT.** Sulfotransferasas.

**TOX.** Toxicidad.

**TPA.** Acetato de 12-O-tetradecanoil-forbol.

**TPMT.** Metiltransferasa de tiopurina.

**UGT.** Glucuronosil transferasas.

**Vd.** Volumen de distribución.

**UDP.** 5'-difosfato de uridina.



El presente trabajo de investigación se desarrollará en el Laboratorio 325: Química de Productos Básica y Aplicada del Centro de Investigaciones Químicas del Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas de la universidad Autónoma del Estado de Morelos bajo la dirección de la Dra. María Luisa del Carmen Garduño Ramírez.



## **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN**

*Dodonaea viscosa*, comúnmente llamada Chapuliztle o Chapulixtle, es un miembro de la familia *Sapindaceae*. La especie *D. viscosa* se puede encontrar en todos los estados de la República Mexicana y en territorios de Australia. Sin embargo, es muy variable y, en consecuencia, cuenta con subespecies reconocidas (ANBG, 2007). El lúpulo nativo es un arbusto de hoja perenne de múltiples tallos, densa o erecta, que se extiende, de 1.5 a 5 metros de altura, aunque puede llegar a alcanzar los 8 metros. El tronco puede tener de 15 - 25 cm de diámetro (Tropical Plants Database, 2019). Las hojas son ligeramente cianogénicas; contienen metabolitos secundarios como: diterpenos, saponinas y triterpenos pentacíclicos. A partir de *Dodonaea viscosa* se aisló un diterpeno de tipo entlabdano, así como varios clerodanos, un 5,10-secoclerodano y una serie de diterpenos, los dodonatos de metilo A, B y C, que presentaron un nuevo esqueleto para el que se propuso el nombre de dodonano (Ortega, A., *et al.*, 2001). En el grupo de investigación los metil dodonatos A, B y C son compuestos de interés por su actividad antiinflamatoria demostrada en un modelo *in vivo* (Domínguez-Villegas, V., *et al.*, 2017), su baja toxicidad en *Artemia salina* (González-Granados, N., 2018) y su estabilidad en una formulación nanoestructurada (Lucena, P., *et al.*, 2018). En el presente trabajo de investigación, los metil dodonatos A, B y C reportados por (Ortega, A. *et al.*, 2001), serán sujeto de estudio *In silico* para la predicción de su posible farmacocinética de ser administrados vía oral, identificando sus propiedades farmacocinéticas, su absorción, distribución, metabolismo a través de herramientas computacionales, las cuales ayudan a reconocer si existe la posibilidad de generarse metabolitos reactivos o no, sus posibles bioactividades y cuáles serían sus interacciones con blancos farmacológicos. (SalusPlay, 2021), así como también la comparación con tres fármacos de referencia (Indometacina, Diclofenaco e Ibuprofeno).

## 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La farmacocinética de nuevas moléculas como el caso de los metil dodonatos A, B y C, es posible predecirla empleando diferentes plataformas o simuladores computacionales disponibles de forma gratuita en internet para predecir sus propiedades de lipofilicidad y/o solubilidad en agua, así como su metabolismo y permeación en membranas fisiológicas importantes como la barrera hematoencefálica, entre otras. El conocer estos datos a través del estudio *in silico* permitirá reconocer algunos grupos funcionales importantes en las moléculas en estudio para considerarlos en futuras investigaciones para evitar la formación de posibles metabolitos reactivos.

## 1.2 HIPÓTESIS

Mediante modelos *in silico* será posible predicción del metabolismo de metil dodonatos A, B y C en contraste con tres fármacos de referencia (Indometacina, Diclofenaco e Ibuprofeno) para mostrar mayor eficacia y/o menos toxicidad.

## 1.3 JUSTIFICACIÓN

Las hojas de *Dodonaea viscosa* son fuente importante de un grupo particular de productos naturales como lo son los diterpenos de tipo clerodano que han demostrado tanto eficacia antiinflamatoria en modelo *in vivo* como antioxidante al reducir el radical libre DPPH. Estas propiedades han conducido a investigar mediante un estudio *in silico* cómo se metabolizan los metil dodonatos A, B y C en el organismo si fuesen administrados por vía oral. Por esta razón la investigación busca conocer su comportamiento farmacocinético y con ello identificar los procesos de absorción, distribución, biotransformación, posible excreción que siguen y los posibles efectos adversos o tóxicos de forma predictiva.

## 1.4 OBJETIVO GENERAL

Mediante el estudio *in silico* de los metil dodonatos A, B y C empleando los programas *Molinspiration*, *SwissADME*, *PASS Online*, *ADMETlab 2.0* y *SOMP*, predecir *a priori* las propiedades fisicoquímicas, los posibles receptores farmacológicos que podrían reconocerlos como ligandos, los posibles metabolitos que se pudieran originar por la administración vía oral, así como la toxicidad que podrían generar en el organismo.

### 1.4.1. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Construir las moléculas en estudio empleando el programa *Molinspiration* corroborando la construcción 3D con la estructura disponible en PUBCHEM para obtener la secuencia SMILE correspondientes de cada metil dodonato.
2. Realizar los cálculos de predicciones de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas en estudio empleando la secuencia SMILE obtenida y empleando el simulador *SwissADME*.
3. Realizar los cálculos de predicción de posibles blancos farmacológicos y posibles riesgos de toxicidad de las moléculas en estudio empleando los simuladores *Molinspiration* y *PASS Online*.
4. Realizar los cálculos sobre predicción del metabolismo de los compuestos en estudio empleando las herramientas *ADMETlab 2.0* y *NERDD*.
5. Analizar los resultados obtenidos para los metil dodonatos y valorar sus propiedades fisicoquímicas, su proceso farmacocinético y posibles riesgos de toxicidad.

## CAPÍTULO 2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

### 2.1. ANTECEDENTES

#### 2.1.1 Metil dodonatos A, B y C (Obtención y caracterización).

En la búsqueda de nuevos metabolitos, fueron aislados los metil dodonatos de *D. viscosa*, entre ellos Metil dodonato A (**MDA**), B (**MDB**) y C (**MDC**) (Ortega, A., *et al*, 2001, Figura 1). De las hojas frescas de *D. viscosa* fueron extraídos con hexano/EtOAc, con purificaciones cromatográficas exhaustivas y su caracterización estructural se realizó mediante diferentes procesos analíticos como espectrometría de masas, infrarrojo y resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono como lo reporta Ortega, A. *et al*, 2001.

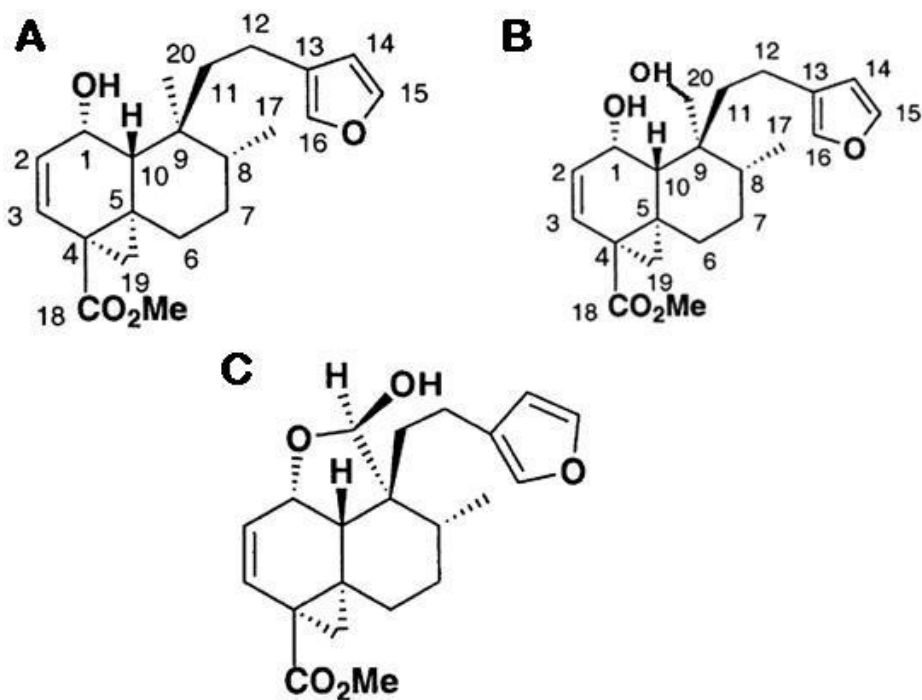


Figura 1. Estructuras de los metil dodonatos. Metil dodonato A, B y C.

(Figura tomada de Ortega, A., *et al*, 2001).

## 2.1.2 Propiedades farmacológicas de los metil dodonatos.

### 2.1.2.1 Toxicidad frente a *Artemia salina*.

Se determinó la toxicidad de metil dodonatos A (**MDA**) y B (**MDB**) con la utilización de los crustáceos (*Artemia salina*), para el Metil dodonato C (**MDC**) no se determinó la toxicidad. El método se caracterizó por su rapidez, confiabilidad y bajo presupuesto para su ejecución. Es utilizado como vía inicial de tamizaje tóxico para discriminar si los metil dodonatos A y B presentaban toxicidad, reconociendo que la toxicidad frente a *A. salina* presenta buena correlación con la toxicidad *in vitro* (Martinez-Hormaza, I. *et al.*, 2006). Se realizó la prueba por triplicado, a las concentraciones 5, 10, 20 mM y blanco en las cuales se colocaron 10 nauplios para cada muestra. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 1 y se observó que los compuestos muestran baja toxicidad en las concentraciones ensayadas (González-Granados, N., *et al.*, 2018). Así mismo, el comportamiento de toxicidad de los compuestos se consideró dependiente de la concentración.

**Tabla 1.** Porcentaje de mortalidad frente a *Artemia salina*.  
(Tabla tomada de González-Granados, N., *et al.*, 2018).

Compuesto	Porcentajes de mortalidad a concentraciones (mM)		
	5	10	20
Blanco	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
MDA	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	12.20 ± 0.07
MDB	5.00±0.05	11.10± 1.90	19.14 ± 0.04

### 2.1.2.2. Determinación de su actividad antiinflamatoria.

Se estudió la actividad antiinflamatoria de los diterpenos metil dodonatos A y B, evaluados en un modelo *in vivo* de inducción de la inflamación con TPA en oreja de ratón. Como resultado de la evaluación antiinflamatoria se encontró que el porcentaje de inhibición de la inflamación para metil dodonato A fue:  $80.47 \pm 2.53$  y para metil dodonato B  $85.87 \pm 1.10$ , observando una actividad antiinflamatoria considerablemente alta (Domínguez-Villegas, V., *et al.*, 2017).

### 2.1.2.3 Desarrollo de formulación nanoestructurada.

Para el desarrollo de medicamentos se requiere de la preparación de diferentes presentaciones farmacéuticas. En el caso de los metil dodonatos A, B y C, se prepararon formulaciones nanoestructuradas para que logren una buena solubilidad y estabilidad fisicoquímica para poder atravesar las barreras fisiológicas y lograr una buena biodisponibilidad en su aplicación percutánea. Las nanoemulsiones suelen tener un tamaño de gota inferior a  $1 \mu\text{m}$  con una baja tensión interfacial. Para los metil dodonatos A, B y C se formularon en dos nanoemulsiones: nanoemulsión base labrasol (NEBL) y nanoemulsión base aceite de castor (NEBAC). Dichas formulaciones se caracterización para identificar su comportamiento conforme al tamaño de gotícula. La nanoemulsión con dispersante labrasol demostró un comportamiento monomodal y con dispersante de castor un comportamiento bimodal como se muestra en la tabla 2 (Lucena, P., *et al.*, 2018).

**Tabla 2.** Tamaño de gotícula obtenido mediante la técnica *Dynamic light scattering* (DLS). (Tabla tomada de Lucena, P., *et al.*, 2018).

COMPUESTOS	NEBL Tamaño de gotícula (nm) (Monomodal)	NEBAC Tamaño de gotícula (nm) (Bimodal)
NEB	$609.8 \pm 146.9$	$2.12 \pm 0.38$ (62.30 %) $297.40 \pm 129.10$ (37.70 %)
Metil dodonato A	$720.8 \pm 232.1$	$2.03 \pm 0.50$ (63.4 %) $391.30 \pm 159.90$ (36.6 %)
Metil dodonato B	$546.3 \pm 212.0$	$2.35 \pm 0.58$ (67.5 %) $273.10 \pm 108.00$ (32.5 %)
Metil dodonato C	$667.4 \pm 165.6$	$2.17 \pm 1.01$ (50 %) $545.40 \pm 366.00$ (50 %)

## 2.2 MARCO TEÓRICO

### 2.2.1 *Dodonaea viscosa* fuente de los compuestos metil dodonatos

Nombre científico: *Dodonaea viscosa* (L.) Jacq. También conocida como Chapulixtle, aria, cuerno de cabra, chapulixtle, chapuliz, granadina, guayabillo, hierba de la cucaracha, huesito, jarilla, munditos, ocotillo, palomilto, tapa chile, tarachico (Martínez, M. 1979). Reino: Plantae; subreino: Traqueobionta (plantas vasculares); superdivisión: Spermatophyta (plantas con semillas); División: Magnoliophyta (plantas con flor); Clase: Magnoliopsida (dicotiledóneas); Subclase: Rosidae; Orden: Sapindales.

Chapulixtle es el nombre común para la especie vegetal *Dodonaea viscosa* (Figura 2). Es un arbusto leñoso perennifolio, sus hojas son sésiles, brillantes, de textura fina y cubiertas de resina. Esta planta alcanza alturas hasta de cinco metros. De manera natural crece y se desarrolla en la mayor parte de las regiones de México, en diversos tipos de suelos (incluyendo los impactados por las actividades antrópicas), y preferentemente donde los rayos solares son directos (planta heliófila). (Juan *et al*, 2014)

Chapulixtle es una planta cosmopolita que se puede adaptar a condiciones críticas de sequía, frío, suelos pobres pedregosos o deteriorados por procesos naturales o actividades humanas como la agricultura de temporal y el pastoreo sin control. Su distribución espacial es heterogénea y está condicionada por la interacción e interrelación de factores geográficos y socioculturales, tales como la altitud, geoformas, componentes climáticos, características del suelo, afloramientos rocosos, asociaciones vegetales e impacto de las actividades humanas. Se encuentra distribuido en varios países (Australia, Nueva Zelanda, China, África del este, sur de Asia, sur de Estados Unidos y América del sur). En varias ciudades de México, Estados Unidos de Norteamérica, Inglaterra y Marruecos. (Juan-Perez, J.I. *et al*, 2010).



**Figura 2. *Dodonaea viscosa*.** (Tomadas de: Ole Lantana's Seed Store. 2019).

Se ha investigado la actividad antimicrobiana de su aceite esencial contra siete bacterias Gram positivas y tres Gram negativas, mostrando actividad antibacteriana contra organismos Gram positivos (Lawal D., y Yunusa I., 2013). Las hojas exhibieron actividad antiviral y fueron activas contra polio-, rhino- y picorna-virus (Sandhya Rani, M., *et al.*, 2009). Las hojas se usan para aliviar la picazón, fiebres, hinchazones, dolores y como agente antiespasmódico; las hojas junto con las raíces como analgésicos para calmar los dolores de cabeza, trastornos del sistema digestivo con una decocción administrada por vía oral de hojas o raíces (Lawal D., y Yunusa I., 2013) y así una infinidad de usos medicinales alrededor del mundo. De las hojas de *Dodonaea viscosa* fueron extraídos tres metil dodonatos (A, B y C), y se probó que estos son los responsables de la actividad antiinflamatoria, lo que conduce a investigar cómo son metabolizados en el organismo, conocer el comportamiento farmacocinético de los compuestos y poder considerarlos a futuro como fármacos.

Conocer los componentes químicos de una planta medicinal son necesarios para mejorar la extracción, comprender su actividad farmacológica y su potencial de toxicidad (Sandhya Rani, M., *et al.*, 2009).



## **2.2.2. Farmacología**

La farmacología se puede definir como el estudio de sustancias que interactúan con los sistemas vivos a través de procesos químicos. Estas interacciones generalmente ocurren por la unión de la sustancia a las moléculas reguladoras y la activación o inhibición de los procesos corporales normales. Estas sustancias pueden ser productos químicos administrados para lograr un efecto terapéutico beneficioso en algún proceso que se desarrolla en el paciente o por sus efectos tóxicos en los procesos regulatorios en la infección del paciente por parásitos. (Katzung B.G *et al.*, 2018). Una de las ramas que estudia la farmacología es la farmacocinética, que se encarga de estudiar los procesos a los cuales es sometido un fármaco en su paso por el organismo. Conocer y comprender estos principios farmacocinéticos aumenta las posibilidades de éxito terapéutico.

### **2.2.2.1. Farmacocinética**

La farmacocinética estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos, y de sus metabolitos, en los líquidos biológicos, tejidos y excretas, así como su relación con la respuesta farmacológica, determinando la cantidad de fármaco presente en el sitio en que debe ejercer su efecto biológico en cada momento, a partir de la aplicación del fármaco sobre el organismo vivo. (Flores J. *et al.*, 1998). Cuando un fármaco penetra en el organismo, de inmediato el cuerpo empieza a trabajar sobre el mismo: lo absorbe, distribuye, metaboliza (biotransforma) y elimina. Éstos son los pasos de la farmacocinética. (Brunton L. *et al.*, 2007).

#### **2.2.2.1.1. Pasos de la farmacocinética (Proceso ADME)**

##### **2.2.2.1.1.1. ABSORCIÓN.**

El proceso de absorción comprende los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, su disolución, la entrada de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración, los mecanismos de transporte y la

eliminación presistémica, así como las características de cada vía de administración, la velocidad y la cantidad con que el fármaco accede a la circulación sistémica y los factores que pueden alterarla. (Flores J. *et al.*, 1998).

#### **2.2.2.1.1.1.1. Absorción de fármacos en relación con la vía de administración.**

La absorción de fármacos puede ser inmediata o mediata. Decimos que la absorción es inmediata cuando se utiliza la vía intravenosa, porque en este caso el fármaco no tiene que atravesar membranas celulares para alcanzar la circulación sistémica. Cuando se utilizan otras vías en las que el fármaco debe atravesar membranas biológicas, decimos que la absorción es mediata. (Moron F. J. y Levy M., 2002).

#### **2.2.2.1.1.1.1.1. Vías de administración.**

Las vías de administración son usadas por diferentes razones, ya sea por conveniencia, para la prolongación de absorción farmacológica, el tipo o cantidad de fármaco entre otras. A nivel general son conocidas dos vías de administración, enterales y parentales.

#### **2.2.2.1.1.1.1.1.1. Enterales.**

**Vía oral.** Depende de forma muy importante de la preparación farmacéutica, que condiciona los procesos de disgregación y disolución.

El intestino delgado está compuesto por el duodeno, el yeyuno y el íleon y presenta una gran superficie para la absorción, excreción y metabolismo de fármacos, toxinas y nutrientes. Las vellosidades y las microvellosidades, que aumentan la superficie de absorción, están más pobladas en el duodeno y el yeyuno. El sitio óptimo para la absorción del fármaco es a través de las vellosidades del epitelio cilíndrico proximal del intestino delgado que forman la barrera superficial de la luz gastrointestinal (Margaret M. *et. al.* 2002). En algunos

casos puede haber transporte activo y filtración a través de poros intercelulares (Flores J. *et al.*, 1998).

**Vía sublingual.** El fármaco depositado debajo de la lengua se absorbe por la mucosa sublingual accediendo por la vena cava a la aurícula derecha. Al evitar su paso intestinal y hepático se consigue un efecto más rápido e intenso, que es útil en situaciones agudas. (Flores J. *et al.*, 1998).

**Vía rectal.** Es más incómoda que la vía oral y la absorción puede ser errática, lenta e incompleta. Se utiliza para administrar fármacos que producen irritación gastrointestinal, son destruidos por el pH ácido del estómago o las enzimas digestivas, tienen un olor o sabor desagradables, o para evitar parcialmente el primer paso hepático. (Flores J. *et al.*, 1998).

#### **2.2.2.1.1.1.1.2. Parenterales.**

**Vía intravenosa.** La inyección intravenosa de fármacos en solución acuosa evita los factores relevantes que intervienen en la absorción, porque en la sangre venosa la biodisponibilidad es completa y rápida. Asimismo, la llegada del producto a los tejidos se hace de manera controlada y con una exactitud y celeridad que no son posibles por otras vías. (Brunton L. *et al.*, 2007).

**Vía intramuscular.** Se emplea para la administración de fármacos que por vía oral se absorben mal (p. ej., aminoglucósidos), son degradados por vía oral (p. ej., penicilina G) o tienen un primer paso hepático muy importante (p. ej., lidocaína). (Flores J. *et al.*, 1998).

**Vía subcutánea.** Después de una inyección subcutánea, la velocidad de absorción del fármaco suele ser lo suficientemente constante y lenta como para proporcionar un efecto sostenido. (Brunton L. *et al.*, 2007).

### **2.2.2.1.1.1.1.3. Otras vías de administración.**

**Vía dérmica.** No todos los fármacos penetran con facilidad a través de la piel íntegra. La absorción de los que penetran depende de la superficie sobre la que se aplican y de su liposolubilidad, ya que la epidermis se comporta como lipobarrera. (Brunton L. *et al.*, 2007).

**Vía inhalatoria.** Se utiliza principalmente para la administración de fármacos que deban actuar localmente en las vías respiratorias como  $\beta$ 2-adrenérgicos, cromoglicato sódico, corticoides o anticolinérgicos inhalatorios. (Flores J. *et al.*, 1998).

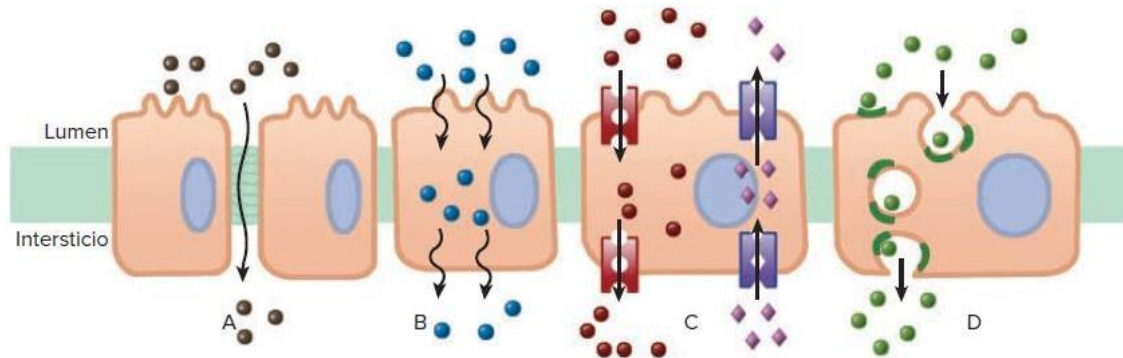
### **2.2.2.1.1.1.2. Mecanismos de transporte de fármacos.**

Un fármaco, desde que es administrado hasta que es eliminado, sufre una serie de procesos en los que constantemente está atravesando membranas celulares. Este movimiento de moléculas a través de las membranas se denomina biotransporte y los mecanismos que utiliza se llaman mecanismos de transporte. (Moron F. J. y Levy M., 2002). El paso de un lugar a otro en el cuerpo humano depende del mecanismo, el cómo los fármacos penetran y difunden sobre las barreras.

#### **2.2.2.1.1.1.2.1. Permeabilidad.**

La permeabilidad del fármaco se produce por varios mecanismos. La difusión pasiva en un medio acuoso o lipídico es común, pero los procesos activos desempeñan un papel en el movimiento de muchos fármacos, especialmente aquellos cuyas moléculas son demasiado grandes para difundirse fácilmente (figura 3). Los vehículos del fármaco pueden ser muy importantes para facilitar el transporte y la permeabilidad, por ejemplo, encapsulando el agente activo en liposomas y regulando la liberación, como en las preparaciones de liberación

lenta. Se están investigando nuevos métodos para facilitar el transporte de fármacos uniéndolos a nanopartículas. (Katzung B. G., 2019).



**Figura 3. Mecanismos de permeabilidad del fármaco.** Los fármacos pueden difundirse pasivamente a través de canales acuosos en las uniones intercelulares (p. ej., uniones estrechas, A) o a través de las membranas celulares lipídicas (B). Los transportadores pueden acarrear fármacos con las características apropiadas dentro o fuera de las células (C). Finalmente, la transcitosis, es decir los compuestos que migran desde el lado luminal al lado serosal de la capa de epitelio intestinal por incorporación en vesículas de la membrana celular, pueden contribuir a la captación de ciertos fármacos (D). (Figura tomada de Katzung B. G., 2019).

#### 2.2.2.1.1.2.2. Difusión acuosa.

La difusión acuosa ocurre dentro de los compartimientos acuosos más grandes del cuerpo (espacio intersticial, citosol, etc.) y a través de las uniones estrechas de la membrana epitelial y el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos a través de poros acuosos que –en algunos tejidos– permiten el paso de moléculas tan grandes como MW 20,000- 30,000 (Katzung B. G., 2019).. La difusión acuosa de las moléculas del fármaco suele estar condicionada por el gradiente de concentración del fármaco penetrante, La velocidad, según la ley de Fick, será tanto mayor cuanto mayor sea el gradiente de concentración, menor sea el tamaño de la molécula y mayor sea su liposolubilidad. A su vez, la liposolubilidad depende del grado de ionización: la forma ionizada no se difunde a través de la membrana, mientras que la forma no ionizada se difundirá hasta que se equilibre la concentración a ambos lados de esta. (Flores J. et al., 1998).

### 2.2.2.1.1.1.2.2.1. Ley de difusión de Fick.

El flujo pasivo de moléculas en un gradiente de concentración viene dado por la ley de Fick:

$$\text{Flujo (moléculas por unidad de tiempo)} = (C_1 - C_2) \times \frac{\text{Área} \times \text{Coeficiente de permeabilidad}}{\text{Densidad}}$$

Donde C1 es la concentración más alta, C2 es la concentración más baja, el área es el de la sección transversal de la vía de difusión, el coeficiente de permeabilidad es una medida de la movilidad de las moléculas del fármaco en el medio de la vía de difusión y la densidad es la longitud de la vía de difusión. (Katzung B. G., 2019).

### 2.2.2.1.1.1.2.3. Difusión lipídica.

Debido a que estas barreras lipídicas separan los compartimientos acuosos, el coeficiente de partición acuoso de un fármaco determina la facilidad con que la molécula se mueve entre los medios acuosos y los lípidos (Katzung B. G., 2019). La mayoría de los fármacos son electrólitos débiles que están más o menos ionizados dependiendo de su pKa, es decir, del logaritmo negativo de la constante de ionización de un ácido y del pH del medio según la fórmula de Henderson-Hasselbalch (Flores J. *et al.*, 1998).

### 2.2.2.1.1.1.2.3.1. Ecuación de Henderson y Hasselbalch.

Casi todos los fármacos son ácidos o bases débiles que están en solución, en sus formas ionizada o no ionizada. Las moléculas no ionizadas por lo regular son liposolubles y se difunden a través de la membrana celular. En cambio, las moléculas ionizadas no pueden penetrar por la membrana lipídica, por su escasa

liposolubilidad. (Brunton L. *et al*, 2007). Por consiguiente, la distribución transmembrana de un electrólito débil suele depender de su pKa y del gradiente de pH entre uno y otro lado de la membrana. El pKa es el pH en el cual la mitad del fármaco (electrólitos débiles) se halla en su forma ionizada. Se supone que la mucosa gástrica se comporta como una barrera de lípidos simple, que es permeable sólo a la forma liposoluble no ionizada de la sustancia ácida. La razón aritmética entre las formas no ionizada y ionizada en cada valor de pH se calcula fácilmente por medio de la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\log \frac{[Forma\ ionizada]}{[Forma\ no\ ionizada]} = pk - pH$$

Esta ecuación correlaciona al pH del medio que rodea al fármaco y a la constante de disociación ácida del fármaco (pKa) con la razón entre las formas protonada (HA o BH<sup>+</sup>) y no protonada (A<sup>-</sup> o B), donde HA ↔ A<sup>-</sup> + H<sup>+</sup> (Ka = [A<sup>-</sup>][H<sup>+</sup>] / [HA]) describe la disociación de un ácido y BH<sup>+</sup> ↔ B + H<sup>+</sup> (Ka = [B][H<sup>+</sup>] / [BH<sup>+</sup>]) describe la disociación de la forma protonada de una base. (Brunton L. *et al*, 2007).

#### **2.2.2.1.1.1.2.4 Transportadores especiales.**

Existen moléculas transportadoras especiales para muchas sustancias que son importantes para la función celular y son demasiado grandes o insolubles en los lípidos para difundirse pasivamente a través de las membranas, por ejemplo, péptidos, aminoácidos y glucosa. Estos transportadores producen movimiento mediante el transporte activo o la difusión facilitada y, a diferencia de la difusión pasiva, son selectivos, saturables e inhibitorios. Muchas células también contienen transportadores de membrana menos selectivos que están especializados para expulsar moléculas extrañas. Una gran familia de transportadores de este tipo se une al trifosfato de adenosina (ATP, adenosin trifosfato) y se denomina familia ABC (casete de unión al ATP). Esta familia incluye la P-glicoproteína o el transportador de resistencia a múltiples fármacos tipo 1 (MDR1, *multidrug*

*resistance type 1*) que se encuentra en el cerebro, los testículos y otros tejidos, y en algunas células neoplásicas resistentes a los medicamentos.

Las moléculas de transporte similares de la familia ABC, los transportadores de proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP, *multidrug resistance-associated protein*), desempeñan un papel importante en la excreción de algunos fármacos o sus metabolitos en la orina y la bilis, y en la resistencia de algunos tumores a los fármacos quimioterapéuticos. Se han identificado otras familias de transportadores que no se unen al ATP, pero usan gradientes de iones para impulsar el transporte. Algunos de éstos (la familia de transportadores de soluto [SLC, *solute carrier*]) son particularmente importantes en la captación de neurotransmisores a través de las membranas de las terminaciones nerviosas. (Katzung B. G., 2019).

#### **2.2.2.1.1.2.5. Endocitosis y exocitosis.**

Unas pocas sustancias son tan grandes o impermeables que pueden entrar en las células sólo por **endocitosis**, el proceso por el cual la sustancia se une a un receptor de la superficie celular es englobada en una invaginación de la membrana celular y transportada a la célula pellizcando la vesícula recién formada dentro de la membrana. La sustancia se puede liberar en el citosol por descomposición de la membrana de la vesícula. (Katzung B. G., 2019).

El proceso inverso (**exocitosis**) es responsable de la secreción de muchas sustancias de las células. Por ejemplo, muchas sustancias neurotransmisoras son almacenadas en vesículas unidas a la membrana en las terminaciones nerviosas para protegerlas de la destrucción metabólica en el citoplasma. La activación apropiada de la terminación del nervio provoca la fusión de la vesícula de almacenamiento con la membrana celular y la expulsión de su contenido al espacio extracelular. (Katzung B. G., 2019).



### 2.2.2.1.1.1.3. Biodisponibilidad.

La biodisponibilidad de un fármaco indica la velocidad y la cantidad de la forma inalterada de un fármaco que accede a la circulación sistémica y, por lo tanto, está disponible para acceder a los tejidos y producir un efecto. (Flores J. *et al.*, 1998). El área bajo la curva (AUC) de tiempo-concentración en sangre es proporcional a la dosis y al grado de biodisponibilidad de un fármaco si tiene eliminación de primer orden. La biodisponibilidad del fármaco depende de la vía de administración; grado de absorción, eliminación y velocidad de absorción. Tabla 3 (Katzung B. G., 2019).

**Tabla 3.** Vías de administración, biodisponibilidad y características generales.  
(Tabla tomada de Katzung B. G., 2019).

Vía	Biodisponibilidad (%)	Características
Intravenosa (IV)	100 (por definición)	Inicio más rápido.
Intramuscular (IM)	75 a $\leq$ 100	Grandes volúmenes a menudo factibles; puede ser dolorosa.
Subcutáneo (SC)	75 a $\leq$ 100	Volúmenes más pequeños que IM; puede ser dolorosa.
Oral (PO)	5 a $<$ 100	Más conveniente; el efecto de primer paso puede ser importante.
Rectal (PR)	30 a $<$ 100	Menor efecto de primer paso que la oral.
Inhalación	5 a $<$ 100	Inicio frecuente muy rápido.
Transdérmica	80 a $\leq$ 100	Usualmente la absorción es muy lenta; se usa para evadir el efecto de primer paso; duración de la acción prolongada

#### 2.2.2.1.1.1.3.1 Biodisponibilidad vía oral.

**1. Grado de absorción.** Después de la administración oral, un fármaco puede absorberse de forma incompleta, por ejemplo, sólo 70 % de una dosis de digoxina alcanza la circulación sistémica. Esto se debe en principio a la falta de absorción en el intestino. Otros fármacos son muy hidrófilos (p. ej., el atenolol) o muy lipófilos (p. ej., el aciclovir) para ser absorbidos con facilidad, y su baja biodisponibilidad se debe también a la absorción incompleta. Si es muy hidrófilo, el fármaco no puede

atravesar la membrana lipídica de la célula; si es muy lipófilo, el fármaco no es lo bastante soluble para cruzar la capa acuosa adyacente a la célula. (Katzung B. G., 2019).

**2. Eliminación de primer paso.** Luego de la absorción a través de la pared intestinal, la sangre portal entrega el fármaco al hígado antes de ingresar en la circulación sistémica. Un medicamento puede ser metabolizado en la pared intestinal (p. ej., por el sistema enzimático CYP3A4) o incluso en la sangre portal, pero lo más común es que el hígado sea responsable del metabolismo antes de que el fármaco llegue a la circulación sistémica. Además, el hígado puede excretarlo en la bilis. Cualquiera de estos sitios puede contribuir a la reducción de la biodisponibilidad, y el proceso completo se conoce como la eliminación de primer paso. El efecto de eliminación hepática de primer paso en la biodisponibilidad se expresa como la tasa de eliminación (ER, *extraction ratio*):

$$ER = \frac{CL_{\text{higado}}}{Q}$$

Donde Q es el flujo sanguíneo hepático, por lo general alrededor de 90 L/h en una persona que pesa 70 kg.

La biodisponibilidad sistémica del fármaco (F, *drug*) se puede pronosticar por el grado de absorción (f) y la tasa de eliminación (ER) (Katzung B. G., 2019):

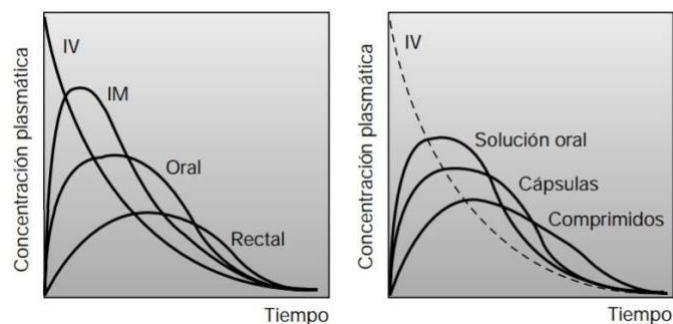
$$F = f \times (1 - ER)$$

**3. Velocidad de absorción.** La velocidad de absorción, es decir, el número de moléculas de un fármaco que se absorbe en la unidad de tiempo depende de la constante de absorción y del número de moléculas que se encuentren en solución en el lugar de absorción. La constante de absorción (Ka) puede expresarse como la probabilidad que tiene una molécula de absorberse en la unidad de tiempo. Por

ejemplo, una  $K_a$  de  $0.0 \text{ h}^{-1}$  indica que en 1 hora se absorberá aproximadamente el 3 % de las moléculas en disolución que están disponibles para absorberse. La semivida de absorción ( $t_{1/2a}$ ) es el tiempo que tarda en reducirse a la mitad el número de moléculas que quedan por absorberse y es la inversa de la constante de absorción:

$$t_{1/2a} = 0.693/K_a$$

Por lo tanto, cuanto más rápida sea la absorción de un fármaco, mayor será su constante de absorción y menor su semivida de absorción. (Flores J. *et al*, 1998). La velocidad de absorción depende del sitio de administración y de la formulación del fármaco, figura 4.



**Figura 4.** Influencia de la vía de administración y de la preparación farmacéutica sobre la curva de concentraciones plasmáticas de un fármaco. (Figura tomada de Flores J. *et al.*, 1998).

### 2.2.2.1.1.2. DISTRIBUCIÓN.

Después de su absorción o administración en el torrente circulatorio general, un fármaco se distribuye en los líquidos intersticial e intracelular. Elementos que rigen la rapidez de llegada y la posible cantidad del fármaco que se distribuye en los tejidos son el gasto cardíaco, la corriente sanguínea regional y el volumen hístico. En el comienzo, hígado, riñones, encéfalo y otros órganos con gran riego sanguíneo reciben la mayor parte del medicamento, en tanto que es mucho más lenta la llegada de este a músculos, casi todas las vísceras, piel y

grasa. (Brunton L. *et al*, 2007). Podemos dividir el proceso de distribución en 3 aspectos relacionados: Transporte en la sangre y unión a proteínas plasmáticas, distribución en los tejidos y cinética de distribución.

#### **2.2.2.1.1.2.1. Transporte en la sangre y unión a proteínas plasmáticas.**

Las moléculas de un fármaco son transportadas en la sangre disueltas en el plasma, fijadas a las proteínas plasmáticas o unidas a las células sanguíneas. La unión de los fármacos a las proteínas del plasma es muy variable. La fijación a la albúmina es la más frecuente e importante. Aunque la carga de la albúmina a pH de 7,4 es negativa, fija tanto fármacos ácidos como bases mediante enlaces iónicos y, ocasionalmente, enlaces covalentes. Las bases débiles y las sustancias no ionizables liposolubles suelen unirse a las lipoproteínas, y las bases débiles, además, a la albúmina y a la  $\alpha$ -glucoproteína, no siendo infrecuente que una base débil se una simultáneamente a varias proteínas. (Flores J. *et al*, 1998).

#### **2.2.2.1.1.2.2. Distribución en los tejidos.**

##### **2.2.2.1.1.2.2.1. Distribución regional.**

El fármaco disuelto en la sangre pasa de los capilares a los tejidos a favor del gradiente de concentración. Este paso depende de las características del fármaco (tamaño de la molécula, liposolubilidad y grado de ionización), de su unión a las proteínas plasmáticas, del flujo sanguíneo del órgano, de la luz capilar, del grado de turgencia y de las características del endotelio capilar.

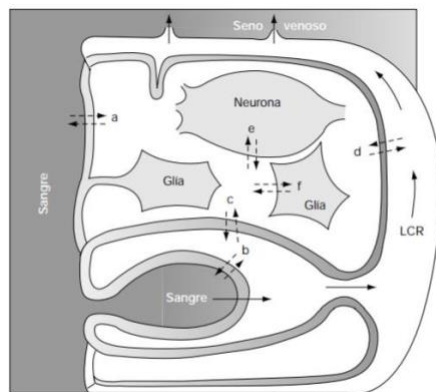
Un fármaco muy liposoluble accederá más fácilmente a los órganos muy irrigados, como el cerebro, el corazón, el hígado o los riñones, más despacio al músculo y con mayor lentitud a la grasa y otros tejidos poco irrigados, como las válvulas cardíacas. Un fármaco menos liposoluble llegará bien a los tejidos cuyos capilares son ricos en hendiduras intercelulares, como es el caso de las

sinusoides hepáticas cuyas abundantes fenestraciones y hendiduras intercelulares permiten el paso de sustancias con elevado peso molecular, pero tendrá dificultad para acceder a los tejidos que carecen de ellas, como el SNC. (Flores J. *et al*, 1998).

#### 2.2.2.1.1.2.2.2. Distribución a áreas especiales.

El acceso a áreas especiales, como el SNC y el ojo, el paso a la circulación fetal y el acceso a secreciones exocrinas como lágrimas, saliva, leche o líquido prostático, presentan características peculiares, ya que la filtración a través de hendiduras intercelulares en estas áreas está muy limitada.

**Barrera hematoencefálica (BHE).** Está formada por un conjunto de estructuras que dificultan notablemente el paso de las sustancias hidrófilas desde los capilares hacia el SNC: 1) las células endoteliales de los capilares sanguíneos del SNC están íntimamente adosadas sin dejar espacios intercelulares; 2) entre una y otra célula existen bandas o zónulas ocludens que cierran herméticamente el espacio intercelular; 3) hay una membrana basal que forma un revestimiento continuo alrededor del endotelio; 4) los pericitos forman una capa discontinua de prolongaciones citoplasmáticas que rodean el capilar y 5) las prolongaciones de los astrocitos de la glía perivascular forman un mosaico que cubre el 85 % de la superficie capilar. Figura 5 (Flores J. *et al.*, 1998).



**Figura 5. Esquema de los compartimientos intracraneales.** Las flechas continuas indican la dirección del flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR). Las flechas discontinuas indican los sitios donde existe difusión de agua y solutos: a) a través de la BHE (de capilar a espacio intersticial); b) a través del epitelio de los plexos coroideos; c) a través de la membrana ependimaria entre el espacio ventricular y el espacio intersticial; d) a través de la piamadre entre el espacio intersticial y el espacio subaracnoideo; e) a través de la membrana neuronal, y f) a través de la membrana de células gliales. (Figura tomada de (Flores J. *et al*, 1998).

**Barrera placentaria.** Separa y une a la madre con el feto. Para atravesarla, los fármacos y sus metabolitos tienen que salir de los capilares maternos, atravesar una capa de células trofoblásticas y mesenquimáticas, y entrar en los capilares fetales. La fijación a proteínas limita el paso cuando el fármaco difunde con dificultad. Cuando es muy lipófilo y no polar no depende de la unión a proteínas sino del flujo sanguíneo placentario. (Flores J. *et al.*, 1998).

#### **2.2.2.1.1.2.3. Cinética de distribución.**

**Compartimientos farmacocinéticos.** El organismo humano está formado por múltiples compartimientos reales y ficticios. Por una parte, existen compartimientos acuosos, como el agua plasmática, el agua intersticial y el agua intracelular. Por otra parte, hay medios no acuosos que pueden actuar como depósitos, como las proteínas plasmáticas y tisulares, los ácidos nucleicos y los lípidos intracelulares. Desde un punto de vista cinético suelen considerarse tres compartimientos, atendiendo a la velocidad con que el fármaco los ocupa y abandona:

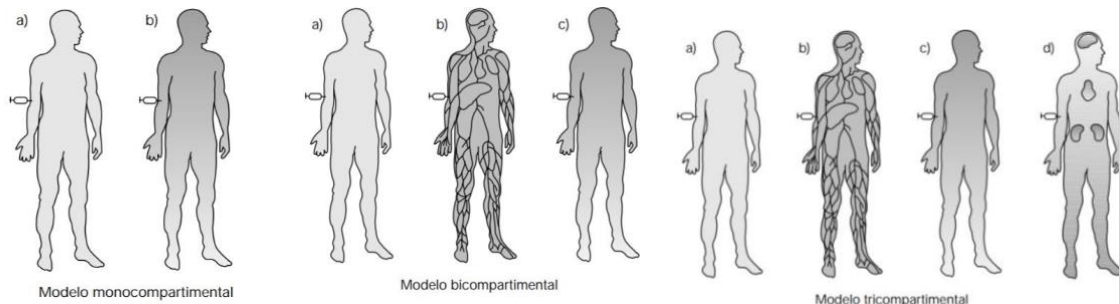
a) El compartimiento **central** incluye el agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente accesible; es decir, la de los tejidos bien irrigados, como corazón, pulmón, hígado, riñón, glándulas endocrinas y SNC (si el fármaco atraviesa bien la BHE).

b) El compartimiento **periférico superficial** está formado por el agua intracelular poco accesible; es decir, la de los tejidos menos irrigados, como

piel, grasa, músculo o médula ósea, así como los depósitos celulares (proteínas y lípidos) a los que los fármacos se unen laxamente.

c) El compartimiento **periférico** profundo incluye los depósitos tisulares a los que el fármaco se une más fuertemente y de los que, por tanto, se libera con mayor lentitud. (Flores J. *et al*, 1998).

La distribución de un fármaco se considera **monocompartimental** cuando se distribuye rápida y uniformemente por todo el organismo, es decir, cuando el organismo se comporta como un único compartimiento central. En el modelo de distribución **bicompartimental**, los fármacos administrados por vía intravenosa difunden con rapidez al compartimiento central y con más lentitud al compartimiento periférico. Los fármacos con distribución **tricompartimental** se fijan fuertemente a determinados tejidos en los que se acumulan y de los que se liberan con lentitud. Figura 6 (Flores J. *et al.*, 1998).



**Figura 6. Modelos compartimentales.** Modelo monocompartimental: a) antes de la administración y b) después de la administración, la distribución es rápida y uniforme. Modelo bicompartimental: a) antes de la administración; b) inmediatamente después, el fármaco difunde a los órganos bien irrigados, y c) luego se equilibra con el resto del organismo. Modelo tricompartimental: a) antes de la administración; b) inmediatamente después, el fármaco difunde a los órganos bien irrigados; c) luego se equilibra con el resto del organismo, y d) la acumulación continúa en los órganos a los que el fármaco se fija fuertemente. (Figura tomada de Flores J. *et al*, 1998).

**Volumen aparente de distribución.** Si el organismo estuviera organizado como un compartimiento único en cuya agua se distribuye el fármaco uniformemente, se

podría calcular dicho volumen dividiendo la cantidad administrada entre la concentración plasmática alcanzada, que sería la misma que en el resto del organismo. Pero, en realidad, el fármaco que hay en el organismo no sólo está disuelto en el agua corporal, sino que puede estar unido a las proteínas del plasma y a los tejidos. Por lo tanto, el volumen de distribución ( $V_d$ ) no es un volumen real sino un volumen aparente que relaciona la cantidad total del fármaco que hay en el organismo en un determinado momento con la concentración plasmática:

$$V_d = \frac{\text{Cantidad de fármaco}}{\text{Concentración plasmática}}$$

El volumen aparente de distribución se utiliza para calcular la dosis inicial que debe administrarse para alcanzar con rapidez niveles terapéuticos en situaciones urgentes. (Flores J. *et al.*, 1998).

#### **2.2.2.1.1.3. METABOLISMO (Biotransformación).**

Cuando los fármacos penetran en el organismo, la mayoría de ellos son transformados parcial o totalmente en otras sustancias. Las enzimas encargadas de realizar estas transformaciones se encuentran fundamentalmente en el hígado, aunque también se hallan en menor proporción en otros órganos, como riñón, pulmón, intestino, glándulas suprarrenales y otros tejidos, así como en la propia luz intestinal (mediante acción bacteriana). Existe una minoría de fármacos que no sufren transformación alguna y son excretados sin modificar. (Flores J. *et al.*, 1998).

Después de la administración oral, muchos medicamentos se absorben intactos desde el intestino delgado y se transportan primero a través del sistema portal hasta el hígado, donde experimentan un metabolismo amplio. Este proceso se llama **efecto de primer paso**. Algunos medicamentos administrados por vía oral se metabolizan más ampliamente en el intestino que en el hígado, mientras que otros experimentan un metabolismo intestinal significativo (~ 50 %). Por tanto, el



metabolismo intestinal puede contribuir al efecto global de primer paso, y las personas con una función hepática comprometida pueden depender cada vez más de dicho metabolismo intestinal para la eliminación del fármaco. Los efectos de primer paso pueden limitar la biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía oral de manera que deben usarse vías de administración alternativas para alcanzar niveles sanguíneos terapéuticamente efectivos. (Katzung B. G., 2019).

Las reacciones involucradas en el proceso de metabolización son múltiples y diversas, y en general puede considerarse que tienen lugar en dos fases.

#### **2.2.2.1.1.3.1. Reacciones de fase I.**

Las **reacciones de fase I o de funcionalización**, consisten en reacciones de oxidación y reducción, que alteran o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de hidrólisis, que rompen enlaces ésteres y amidas liberando también nuevos grupos funcionales. Tabla 4 (Flores J. *et al*, 1998) Estos cambios producen en general un aumento en la polaridad de la molécula y determinan algunos o varios de estos resultados:

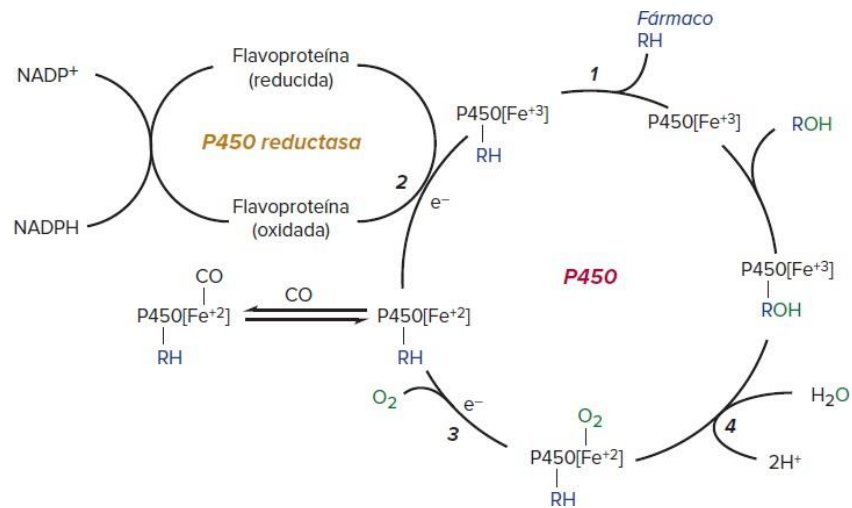
- a) Inactivación
  
- b) Conversión de un producto inactivo en otro activo, en cuyo caso el producto original se denomina profármaco
  
- c) Conversión de un producto activo en otro también activo, cuya actividad aprovechable con fines terapéuticos puede ser cualitativamente similar o distinta de la del fármaco original, y
  
- d) Conversión de un producto activo en otro activo, pero cuya actividad resulta tóxica.

**Tabla 4. Reacciones de fase I.** (Tabla tomada de (Flores J. *et al.*, 1998).

<b>REACCIONES DE FASE I (REACCIONES DE FUNCIONALIZACIÓN)</b>	
<p><b>Oxidación</b> <b>(Sistema microsómico hepático).</b> Oxidación alifática. Hidroxilación aromática. N-desalquilación. O-desalquilación. S-desalquilación. Epoxidación. Desaminación oxidativa. Formación de sulfóxidos. Desulfuración. N-oxidación y N-hidroxilación.</p>	<p><b>Oxidación</b> <b>(Mecanismos no microsómicos).</b> Oxidaciones de alcohol y aldehídos. Oxidación de purinas. Desaminación oxidativa (monoaminooxidasa y diaminooxidasa).</p>
<p><b>Reducción</b> Azorreducción y nitrorreducción.</p>	<p><b>Hidrólisis</b> Hidrólisis de ésteres y amidas. Hidrólisis de enlaces peptídicos. Hidratación de epóxidos.</p>

Muchas enzimas metabolizadoras de fármacos se encuentran en las membranas del retículo endoplásmico lipofílico del hígado y otros tejidos. Cuando estas membranas lamelares se aíslan por homogeneización y fraccionamiento de la célula, se vuelven a formar vesículas llamadas microsomas. Mientras que los microsomas rugosos tienden a dedicarse a la síntesis de proteínas, los microsomas lisos son relativamente ricos en enzimas responsables del metabolismo oxidativo del fármaco. En particular, contienen la importante clase de enzimas conocidas como las oxidasas de función mixta (**MFO**, *mixed function oxidases*) o las **monooxigenasas**. La actividad de estas enzimas requiere tanto un agente reductor (la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato [**NADPH**, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*]) como oxígeno molecular. (Katzung B. G., 2019). En este proceso de oxidación-reducción, dos enzimas microsómicas desempeñan un papel clave. La primera de ellas es una flavoproteína, NADPH-citocromo P450 oxidorreductasa (POR o CPR). Un mol de esta enzima contiene 1 mol de mononucleótido de flavina (FMN, *flavin mononucleotide*) y dinucleótido de flavina adenina (FAD, *flavin adenine dinucleotide*). La segunda enzima

microsómica es una hemoproteína llamada citocromo P450, que sirve como la oxidasa terminal. De hecho, la membrana microsomal contiene múltiples formas de esta hemoproteína, y esta multiplicidad se incrementa mediante la administración repetida o la exposición a sustancias químicas exógenas. Las oxidaciones del fármaco microsomal requieren P450, reductasa P450, NADPH y oxígeno molecular, como se ve en la Figura 7 (Katzung B. G., 2019).

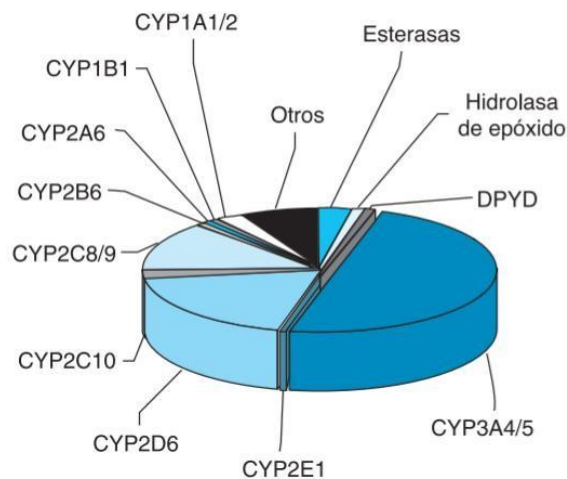


**Figura 7. Ciclo del citocromo P450 en oxidaciones de fármacos.** e-: electrón; RH: fármaco original; ROH: metabolito oxidado. (Figura tomada de Katzung B. G., 2019).

### 2.2.2.1.1.3.1.1. Enzimas P450 del hígado humano.

Los conjuntos de genes combinados con análisis de inmunoblot de preparaciones microsómicas, así como el uso de marcadores funcionales relativamente selectivos e inhibidores selectivos de P450, han identificado numerosas isoformas de P450 (CYP: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 4A11 y 7) en el hígado humano. De estas, **CYP1A2**, **CYP2A6**, **CYP2B6**, **CYP2C9**, **CYP2D6**, **CYP2E1** y **CYP3A4** parecen ser las formas más importantes, que representan aproximadamente 15, 4, 1, 20, 5, 10 y 30 %, respectivamente, del contenido total de P450 hepático humano. Juntas, son responsables de catalizar la mayor parte del fármaco hepático y el metabolismo

xenobiótico. Es digno de mención que el CYP3A4 por sí solo es responsable del metabolismo de más del 50 % de los medicamentos recetados metabolizados por el hígado. Figura 8 (Katzung B. G., 2019).



**Figura 8. Fracción de los medicamentos metabolizados por las principales enzimas de la fase I.** El tamaño relativo de cada rebanada de pastel representa el porcentaje calculado de los fármacos metabolizados por las enzimas principales de la fase I, según los estudios publicados. En algunos casos, varias enzimas metabolizan a un solo fármaco. CYP, citocromo P450; DPYD, deshidrogenasa de dihidropirimidina (*dihydropyrimidine dehydrogenase*). (Figura tomada de Brunton L. *et al.*, 2007).

#### 2.2.2.1.1.3.2. Reacciones de fase II.

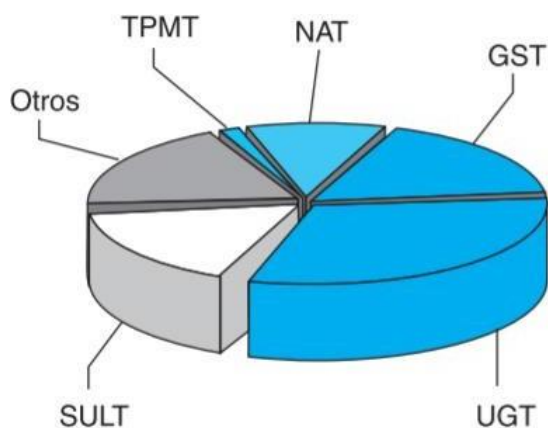
Las reacciones de fase II son reacciones de conjugación, en las cuales el fármaco o el metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre se inactiva el fármaco y se facilita su excreción; sin embargo, en ocasiones la conjugación puede activar el fármaco. Tabla 5 (Flores J. *et al*, 1998).

**Tabla 5. Reacciones de fase II.** (Tabla tomada de (Flores J. *et al*, 1998).

<b>REACCIONES DE FASE II (reacciones de conjugación)</b>
Glucuronidación.
Acetilación.
Formación de ácido mercaptúrico.
Conjugación con sulfato.
N, O y S-metilación.
Transulfuración.

Los fármacos originales o sus metabolitos de fase I que contienen grupos químicos adecuados se someten a menudo a reacciones de acoplamiento o conjugación con una sustancia endógena para producir **conjugados de fármacos**. En general, los conjugados son moléculas polares, a menudo inactivas, que se excretan fácilmente. La formación de un conjugado involucra intermediarios de alta energía y enzimas de transferencia específicas. Dichas enzimas (**transferasas**) pueden localizarse en microsomas o en el citosol. De estas, 5'-difosfato de uridina (UDP, *uridine 5'-diphosphate*)- glucuronosil transferasas (**UGT**, *glucuronosyl transferases*) son las enzimas más dominantes. De forma similar, 11 sulfotransferasas humanas (**SULT**, *sulfotransferases*) catalizan la sulfatación de los sustratos utilizando 3'-fosfo-adenosina 5'-fosfosulfato (**PAPS**, *3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate*) como el donante de sulfato endógeno. Las glutatión (**GSH**, *glutathione*) transferasa (**GST**) citosólicas y microsomales también participan en el metabolismo de fármacos y xenobióticos, y en el de leucotrienos y prostaglandinas, respectivamente. Los productos químicos que contienen una amina aromática o una parte de hidrazina (p. ej., la isoniazida) son sustratos de *N*-acetiltransferasas (**NAT**, *N-acetyltransferases*) citosólicas, codificadas por los genes NAT1 y NAT2, que utilizan acetyl-CoA como cofactor endógeno. También se produce la metilación de O, N y S mediada por S-Adenosil-L-metionina (**SAMe**; AdoMet, *S-Adenosyl-L-methionine*) de fármacos y xenobióticos por metiltransferasas (**MT**, *methyltransferases*). Finalmente, los epóxidos endobióticos, medicamentos y xenobióticos generados a través de oxidaciones catalizadas por

P450 también pueden ser hidrolizados por epóxido hidrolasas (**EH**, *epoxide hydrolases*) microsómicas o citosólicas. Figura 9 (Katzung B. G., 2019).



**Figura 9. Fracción de los medicamentos metabolizados por las principales enzimas de la fase II.** El tamaño relativo de cada rebanada de pastel representa el porcentaje calculado de los fármacos metabolizados por las enzimas principales de la fase II, según los estudios publicados. GST, glutatión-S-transferasa; NAT, N-acetiltransferasa; SULT, sulfotransferasa, TPMT, metiltransferasa de tiopurina; UGT, UDPglucuronosiltransferasa. (Figura tomada de Brunton L. *et al*, 2007).

#### 2.2.2.1.1.4. ELIMINACIÓN (Excreción).

Los fármacos se eliminan del organismo sin cambios, mediante el proceso de excreción, o se transforman en metabolitos. Los órganos excretores (después de excluir al pulmón) eliminan compuestos polares con mayor eficacia que sustancias de gran liposolubilidad. Por tal razón, los medicamentos liposolubles no se eliminan de manera fácil, hasta que se metabolizan a compuestos más polares. Los riñones son los órganos más importantes para excretar fármacos y sus metabolitos. Las sustancias eliminadas en las heces son predominantemente medicamentos ingeridos no absorbidos o metabolitos excretados en la bilis o secretados directamente en las vías intestinales y, por ende, que no se resorben. (Brunton L. *et al*, 2007).

#### **2.2.2.1.1.4.1 Excreción renal.**

La excreción de medicamentos y metabolitos en la orina incluye tres procesos concretos: filtración glomerular, secreción tubular activa y resorción tubular pasiva.

La **filtración glomerular** se produce en los capilares del glomérulo renal, que poseen abundantes poros intercelulares por donde pasan todas las moléculas, excepto las de gran tamaño y las unidas a las proteínas plasmáticas. Como consecuencia, la filtración aumenta cuando disminuye la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas.

La **secreción tubular** puede ser activa o pasiva. El transporte activo utiliza proteínas transportadoras de sustancias endógenas. Hay un sistema de transporte activo para aniones orgánicos (p. ej., penicilina, probenecida, salicilatos o ácido úrico) que pueden competir entre sí y otro para cationes orgánicos que compiten igualmente entre sí. La secreción pasiva se realiza en la parte más proximal del túbulo renal a favor de un gradiente de concentración.

La **reabsorción tubular** se produce principalmente por difusión pasiva cuando la reabsorción de agua en el túbulo proximal aumenta la concentración de fármaco en su luz, invirtiendo el gradiente de concentración. La reabsorción pasiva depende de la liposolubilidad del fármaco y, por lo tanto, del pH de la orina que condiciona el grado de ionización. La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de ácidos débiles, como barbitúricos o salicilatos, mientras que la orina ácida favorece la eliminación de bases débiles, como las anfetaminas o quinidina. (Flores J. *et al.*, 1998).

#### **2.2.2.1.1.4.2. Excreción biliar e intestinal: circulación enterohepática.**

La membrana canalicular del hepatocito también posee transportadores análogos a los del riñón y éstos secretan de manera activa fármacos y metabolitos

hacia la bilis. La P-gp transporta a una gran variedad de fármacos liposolubles anfipáticos, mientras que MRP2 participa sobre todo en la secreción de los metabolitos conjugados de los fármacos (p. ej., conjugados de glutatión, glucurónidos y algunos sulfatos). Por último, los fármacos y metabolitos presentes en la bilis se expulsan hacia el aparato digestivo durante la digestión. Los enterocitos también expresan transportadores secretores en su membrana apical, de manera que hay secreción directa de fármacos y metabolitos desde la circulación general hasta la luz intestinal. Más adelante los fármacos y metabolitos pueden reabsorberse a partir del intestino, pero la microflora intestinal deberá realizar su hidrólisis enzimática en algunos casos, como sucede con los metabolitos conjugados, como los glucurónidos. Este reciclaje enterohepático, cuando es extenso, prolonga la presencia del fármaco (o toxina) y sus efectos dentro del organismo antes de su eliminación por otras vías. (Brunton L. *et al.*, 2007).

**Excreción biliar.** Se produce principalmente por secreción activa con sistemas de transporte diferentes para sustancias ácidas, básicas y neutras. Se eliminan principalmente por la bilis:

- a) Sustancias con elevado peso molecular. La conjugación hepática, al añadir radicales, eleva el peso molecular, facilitando la excreción biliar.
- b) Sustancias con grupos polares, tanto aniones como cationes, que pueden ser del fármaco (principalmente, amonio cuaternario) o de los radicales suministrados por el metabolismo (glucuronatos o sulfatos).
- c) Compuestos no ionizables con una simetría de grupos lipófilos e hidrófilos que favorece la secreción biliar (p. ej., digitoxina, digoxina y algunas hormonas).
- d) Algunos compuestos organometálicos. (Flores J. *et al.*, 1998).



**Excreción intestinal.** Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre a la luz intestinal, por difusión pasiva, en partes distales en que el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan. (Flores J. *et al.*, 1998).

**Circulación enterohepática.** Los fármacos eliminados a la luz intestinal en forma activa a través de la bilis o del epitelio intestinal pueden reabsorberse pasivamente en el intestino a favor de un gradiente de concentración. También los metabolitos pueden contribuir a esta reabsorción de fármaco mediante la acción de la flora intestinal. Por ejemplo, ciertas bacterias poseen glucuronidasas que liberan el fármaco original de su conjugado con ácido glucurónico. Estos procesos dan origen a una circulación enterohepática en que parte del fármaco que pasa a la luz intestinal es reabsorbido, lo que retrasa la caída de las concentraciones plasmáticas y prolonga la duración del efecto. (Flores J. *et al.*, 1998).

#### **2.2.2.1.1.4.3. Cinética de eliminación.**

La cinética de eliminación cuantifica la velocidad con que los fármacos se eliminan del organismo. La cinética de eliminación se expresa mediante dos constantes farmacocinéticas: el aclaramiento y la constante de eliminación. La constante de eliminación ( $K_e$ ) indica la probabilidad de que una molécula de un fármaco se elimine del organismo de una forma global, es decir, incluyendo los distintos mecanismos, como metabolismo, excreción renal o excreción biliar.

**La semivida de eliminación** ( $t_{1/2e}$ ) es el tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en reducirse a la mitad y es la inversa de la constante de eliminación:

$$t_{1/2e} = 0.693/K_e$$

Así pues, cuanto más rápida sea la eliminación del fármaco, mayor será la constante de eliminación y más pequeña será su semivida de eliminación. (Flores J. *et al*, 1998).

#### **2.2.2.1.1.4.4. Aclaramiento.**

El aclaramiento (CI) de un fármaco por un órgano indica la capacidad de ese órgano para eliminarlo. Se expresa mediante el número de mililitros de plasma que el órgano aclara (es decir, de los que elimina totalmente el fármaco) en la unidad de tiempo. Habitualmente, no es posible calcular el aclaramiento de cada uno de los órganos que contribuyen a eliminar el fármaco del organismo, por lo que es más práctico estimar el aclaramiento corporal total (CI) a partir de la dosis absorbida ( $D \times f$ ) y del área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas:

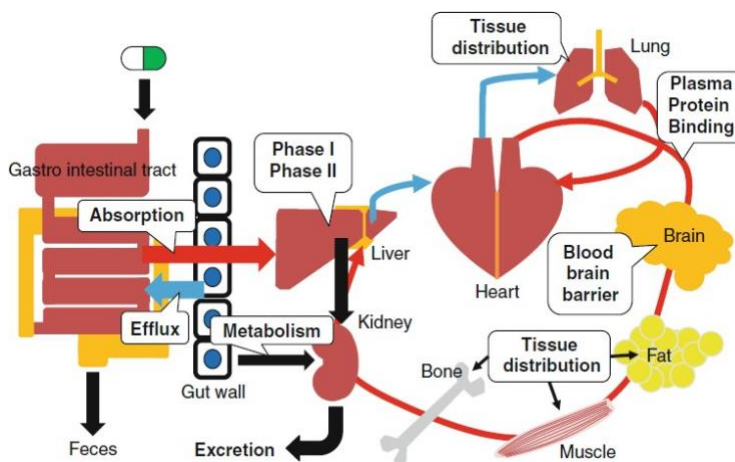
$$CI = \frac{D \times f}{AUC}$$

El aclaramiento es una constante no compartimental, es decir, independiente del comportamiento monocompartimental, bicompartimental o tricompartmental del fármaco. (Flores J. *et al*, 1998).

#### **2.2.3. Herramientas *In silico* para predicción de metabolismo.**

Para obtener propiedades ADME o PK de una gran cantidad de compuestos durante la etapa inicial del descubrimiento de fármacos, se han desarrollado métodos tanto experimentales como computacionales (*in silico*) de alto rendimiento y se han vuelto populares en el descubrimiento actual de fármacos. Cada método tiene pros y contras. Los ensayos *in vitro* son más rápidos que los ensayos *in vivo*; sin embargo, los resultados de ambos métodos no siempre se correlacionan. Los ensayos *in vivo* realizados con animales sustitutos tienen una correlación relativamente buena con los resultados de humanos; sin embargo, son lentos y costosos. Los modelos *in silico* son fáciles de usar, rápidos y económicos, y una ventaja importante es que se pueden predecir las propiedades de ADME

utilizando solo la estructura molecular, incluso antes de la síntesis de la molécula. Figura 10 (Shin, H. K., *et al.*, 2016).



**Figura 10. ADME para la administración oral de fármacos.** Los comprimidos o cápsulas administrados por vía oral se desintegran en el tracto gastrointestinal (GI). Las moléculas de fármaco disueltas se pueden absorber a través de la pared intestinal, mientras que las partículas de fármaco precipitadas se excretan a través del tracto gastrointestinal. Cuando las moléculas del fármaco atraviesan la pared intestinal, pueden ser expulsadas por transportadores o metabolizadas por enzimas. Los medicamentos que atraviesan con éxito la pared intestinal llegarán al hígado. El hígado tiene muchas enzimas que metabolizan compuestos extraños. Las reacciones se pueden clasificar en fase I y fase II según las enzimas implicadas. Como resultado de ambas reacciones, la hidrofilia de los xenobióticos aumenta y se excreta fácilmente a través del riñón. Los fármacos que no se modifican químicamente durante el proceso de metabolismo ingresan a la circulación sistémica. Una parte de las drogas no pueden ser entregados al órgano, tejido o célula diana porque son capturados por proteínas en la sangre. La forma libre no unida de fármacos y metabolitos se puede administrar a la célula diana y biomoléculas diana y algunas se eliminan rápidamente a través del riñón. (Figura tomada de Shin, H. K., *et al.*, 2016).

Los compuestos en diferentes etapas de las pruebas preclínicas también se someten a evaluación *in silico* ADME / TOX (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad), que varía desde un filtrado sencillo de solubilidad y reactividad hasta modelos avanzados de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y el metabolismo de los compuestos. El objetivo final es poder predecir el metabolismo humano, la toxicidad y la farmacocinética basándose únicamente en la fórmula estructural de nuevos compuestos. (Bugrim A., *et al.*, 2004).

### **2.2.3.1. Modelos computacionales aplicados a farmacocinética**

#### **2.2.3.1.1. Molinspiration**

*Molinspiration* ofrece una amplia gama de herramientas de software de quimioinformática que admiten construir y procesar moléculas orgánicas, incluida la conversión de SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System* por sus siglas en inglés, Sistema simplificado de entrada de línea de entrada molecular), calcula varias propiedades moleculares necesarias en QSAR (*Quantitative structure activity relationship* por sus siglas en inglés de Relación estructura actividad cuantitativa), modelado molecular y diseño de fármacos, y representa moléculas 3D de alta calidad (Slovensky Grob, Eslovaquia 2021).

#### **2.2.3.1.2. SwissTargetPrediction**

*SwissTargetPrediction* es una herramienta basada en la web, en línea desde 2014, para realizar predicciones de objetivos basadas en ligandos para cualquier molécula pequeña bioactiva. Cuenta con un apartado para predicción farmacocinética llamada *Swiss ADME* (*SwissTargetPrediction*: datos actualizados y nuevas características para la predicción eficiente de dianas proteicas de moléculas pequeñas y dando forma al panorama de interacción de las moléculas bioactivas).

#### **2.2.3.1.3. PASS Online**

*PASS Online* predice más de 4000 tipos de actividad biológica, incluidos efectos farmacológicos, mecanismos de acción, efectos tóxicos y adversos, interacción con enzimas y transportadores metabólicos, influencia en la expresión génica, entre otros. Para obtener el perfil de actividad biológica previsto para el compuesto de interés, solo es necesaria la fórmula estructural; por lo tanto, la predicción es posible incluso para estructuras virtuales diseñadas en computadora, pero aún no sintetizadas. (Filimonov D. A. *et al.*, 2014)

#### **2.2.3.1.4. ADMETlab 2.0**

*ADMETlab 2.0* es una versión mejorada del ampliamente utilizado ADMETlab para la evaluación sistemática de las propiedades de ADMET, así como algunas propiedades fisicoquímicas y la compatibilidad con la química medicinal. Con actualizaciones significativas de módulos funcionales, modelos predictivos, explicaciones y la interfaz de usuario, *ADMETlab 2.0* tiene una mayor capacidad para ayudar a los químicos médicos a acelerar el proceso de investigación y desarrollo de medicamentos.

#### **2.2.3.1.5. NERDD**

NERDD es un portal web en rápida expansión que ofrece una variedad de herramientas para los esfuerzos de descubrimiento de fármacos.

En este portal se encuentra FAME 3, modelo de aprendizaje automático para la predicción de sitios de metabolismo (SoM), las posiciones de los átomos en una molécula en la que se inician las reacciones metabólicas. También arroja datos de biotransformaciones de fases I y II.

## **CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA**

### **3.1. Construcción de las moléculas en estudio.**

Para la realización del presente proyecto primeramente se construyen las moléculas en estudio empleando el programa *Molinspiration* corroborando la construcción 3D con las estructuras disponibles en el artículo de Ortega, A. *et al* 2001 para obtener la secuencia SMILE correspondientes de cada metil dodonato.

### **3.2. Cálculo de las propiedades fisicoquímicas**

Se realizan los cálculos de predicciones de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas en estudio empleando la secuencia SMILE obtenida y empleando los simuladores *Molinspiration* y *SwissADME*.

### **3.3. Bioactividad y riesgos de toxicidad**

Se realizan los cálculos de predicción de posibles bioactividades y posibles riesgos de toxicidad de las moléculas en estudio empleando los simuladores *Molinspiration*, *PASS Online* y *ADMETLab 2.0 Prediction*.

### **3.4. Metabolismo.**

Se realizan los cálculos sobre predicción del metabolismo de los compuestos en estudio empleando las herramientas *ADMETlab 2.0* y empleando la plataforma *NERDD*, obteniendo datos farmacocinéticos, absorción, distribución, metabolismo, biotransformación, y excreción

Con todos los datos obtenidos mediante las herramientas quimioinformáticas antes mencionadas, se realiza un análisis para identificar el metabolismo de los compuestos metil dodonatos A, B y C.

## CAPÍTULO 4. RESULTADOS

### 4.1. Construcción de las moléculas en estudio

Mediante el programa *Molinspiration* fue posible construir las moléculas de interés en 2D y 3D como se muestra en la figura 11. Estas estructuras fueron obtenidas tomando en cuenta las orientaciones espaciales de los diferentes grupos funcionales y sustituyentes presentes en las moléculas.

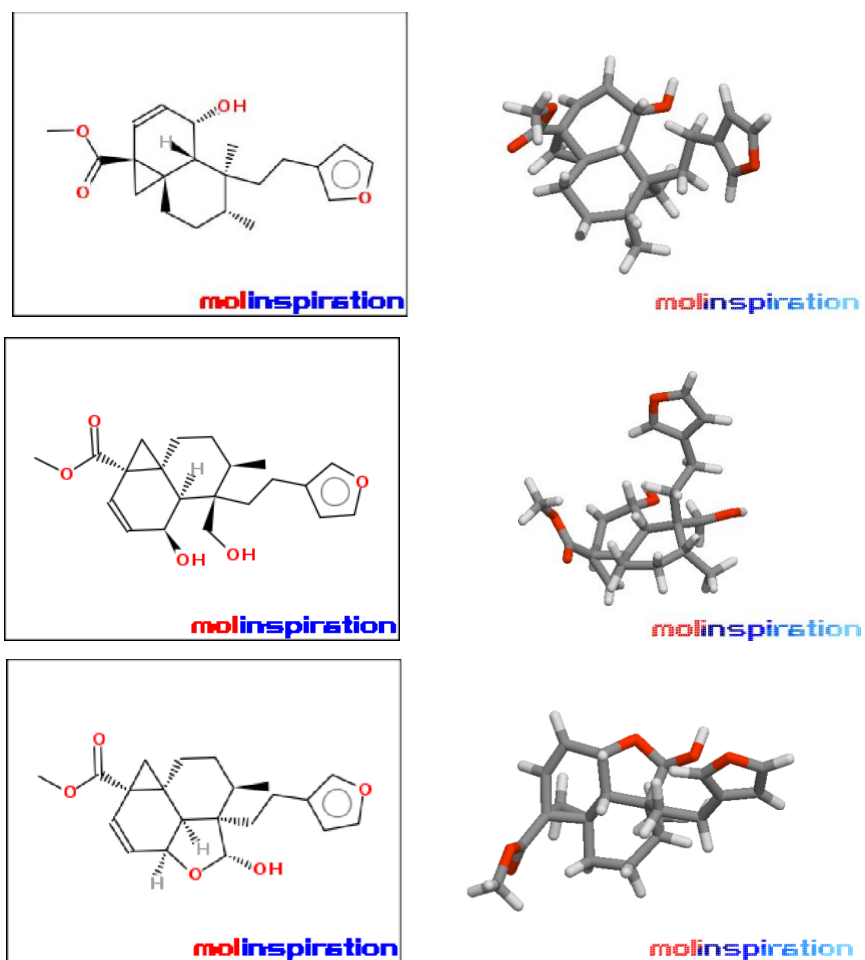


Figura 11. Estructuras químicas de los compuestos de interés en 2D y 3D.

## 4.2. Cálculo de las propiedades fisicoquímicas

Para la obtención de las propiedades fisicoquímicas se tomaron en cuenta las plataformas *Molinspiration* y *SwissADME*, la tabla 6 muestra los resultados obtenidos.

Se utilizaron las siguientes SMILES para hacer las predicciones

MDA: COC(=O)[C@@]34C=C[C@H](O)[C@@H]2[C@@](C)(CCc1ccoc1)[C@H](C)CC[C@]23C4

MDB:

COC(=O)[C@@]34C=C[C@H](O)[C@@H]2[C@@](CO)(CCc1ccoc1)[C@H](C)CC[C@]23C4

MDC:

COC(=O)[C@@]23C=C[C@@H]4O[C@@H](O)[C@]5(CCc1ccoc1)[C@H](C)CC[C@]2(C3)[C@H]

45

DICLO

C1=CC=C(C(=C1)CC(=O)O)NC2=C(C=CC=C2Cl)Cl

INDO

CC1=C(C2=C(N1C(=O)C3=CC=C(C=C3)Cl)C=CC(=C2)OC)CC(=O)O

IBU

CC(C)CC1=CC=C(C=C1)C(C)C(=O)O

**Tabla 6.** Resultados obtenidos de las plataformas *Molinspiration* y *SwissADME*

ID	GI	BBB	Pgp	BS	MW (g/mol)	nHBA	nHBD	TPSA (Å)	iLOGP	WLOGP	nLV
MDA	Alta	Si	No	0.55	344.44	4	1	59.67	3.62	3.74	0
MDB	Alta	No	Si	0.55	360.44	5	2	79.90	3.23	2.72	0
MDC	Alta	Sí	No	0.55	358.43	5	1	68,90	3.13	3.08	0
DICLO	Alta	Sí	No	0.85	296.15	2	2	49.33	1.98	4.36	0
INDO	Alta	Sí	No	0.85	357.79	4	1	68.53	2.76	3.93	0
IBU	Alta	Sí	No	0.85	206.28	2	1	37.30	2.17	3.07	0

**ID** identidad molecular, **GI** Absorción gastrointestinal, **BBB** Permeación Barrera Hematoencefálica, **Pgp** sustrato de P-glicoproteína, **BS** Puntuación de biodisponibilidad, **MW** Peso molecular, **nHBA** número de aceptores de enlaces de hidrógeno, **nHBD** número de donantes de enlaces de hidrógeno, **TPSA** área de superficie polar topológica, **iLOGP** coeficiente de partición basado en las energías libres de solvatación en n-octanol y en agua, **WLOGP** coeficiente de partición basado en Wildman y Crippen, **nLV** número de violaciones de Lipinski.



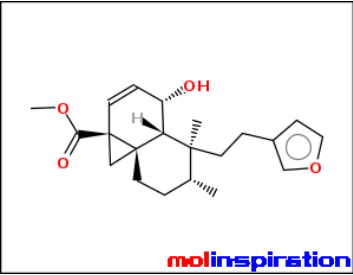
### 4.3. Bioactividad y riesgos de toxicidad

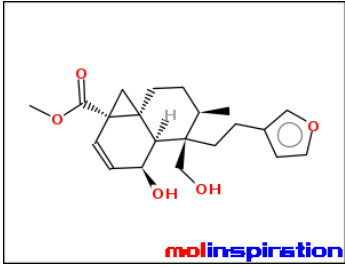
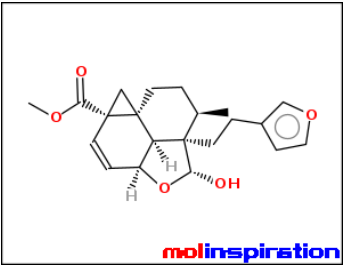
La bioactividad se consideró a partir de *Molinspiration* y *PASS online*. La tabla 7 muestra los blancos farmacológicos considerados por *Molinspiration*; y por su parte en la tabla 8 se decidió tomar las bioactividades con una probabilidad mayor a 0.5 para los metil dodonatos y el de antiinflamatorio que es de nuestro interés, los fármacos de referencia mostraron una amplia gama de bioactividades que superaban el 0.5 y se decidió tomar los valores de antiinflamación solamente, los datos se obtuvieron de *PASS Online*.

**Tabla 7.** Bioactividad obtenida por *Molinspiration*

Bioactividad	MDA	MDB	MDC	DICLO	INDO	IBU
GPCR ligand	0.38	0.33	0.35	0.14	0.24	-0.17
Ion channel modulator	0.36	0.21	0.23	0.20	-0.31	-0.01
Kinase inhibitor	-0.38	-0.32	-0.35	0.17	-0.11	-0.72
Nuclear receptor ligand	0.74	0.75	0.59	0.09	0.42	0.05
Protease inhibitor	0.28	0.26	0.33	-0.10	-0.11	-0.21
Enzyme inhibitor	0.50	0.50	0.58	0.25	0.30	0.12

**Tabla 8.** Predicción de la bioactividad de los metil dodonatos de acuerdo con la plataforma *PASS Online*

Pa	Bioactividad	Compuesto
0.755	Antineoplásico	 <p style="text-align: center;"><b>MDA</b></p>
0.740	Sustrato CYP2H	
0.642	Caspasa 3 estimulante	
0.625	Caspasa 8 estimulante	
0.636	Inhibidor de fosfatasa	
0.555	Antagonista de la proteína de choque térmico 27	
0.554	Antineoplásico (cáncer de pulmón)	
0.520	Agonista de la apoptosis	
0.352	Antiinflamatorio	

0.707	Tratamiento de la enfermedad de alzheimer	 <p style="text-align: center;"><b>MDB</b></p>
0.698	Sustrato CYP2H	
0.695	Caspasa 3 estimulante	
0.662	Caspasa 8 estimulante	
0.662	Tratamiento de enfermedades neurodegenerativas	
0.634	Inhibidor de fosfatasa	
0.615	Antineoplásico	
0.564	Antagonista de la proteína de choque térmico 27	
0.534	Hepatoprotector	
0.522	Agonista de la apoptosis	
0.342	Antiinflamatorio	
0.756	Antineoplásico	 <p style="text-align: center;"><b>MDC</b></p>
0.755	Sustrato CYP2H	
0.684	Caspasa 8 estimulante	
0.599	Inhibidor de fosfatasa	
0.513	Antagonista de la proteína de choque térmico 27	
0.522	Agonista de la apoptosis	
0.526	Antiinflamatorio	
0.653	Agente antiinflamatorio no esteroideo	<b>DICLO</b>
0.386	Antiinflamatorio, oftalmico	
0.288	Antiinflamatorio. intestinal	
0.791	Antiinflamatorio	
0.755	Agente antiinflamatorio no esteroideo	<b>INDO</b>
0.711	Antiinflamatorio	
0.321	Antiinflamatorio, oftalmico	
0.225	Antiinflamatorio. intestinal	
0.636	Agente antiinflamatorio no esteroideo	<b>IBU</b>
0.537	Antiinflamatorio, oftalmico	
0.336	Antiinflamatorio. intestinal	
0.901	Antiinflamatorio	

### 4.3.2. Riesgos de toxicidad

Mediante *PASS Online* fue posible obtener los posibles efectos adversos y tóxicos considerando la predicción con base en las manifestaciones clínicas, que a veces se observan en unos pocos o incluso en un solo paciente. La tabla 9 muestra dichos efectos adversos y/o tóxicos. Por su parte la tabla 10, muestra la toxicidad predictiva de acuerdo con la plataforma *ADMETLab 2.0*.

**Tabla 9.** Efectos adversos y tóxicos obtenidos por *PASS Online*.

Pa	Efecto adverso y/o Tóxico	Compuesto
0,512	Toxico, respiración*	MDA
0,448	Falla respiratoria*	
0,358	Cataratas*	
0,499	Toxico, respiración*	MDB
0,448	Falla respiratoria*	
0,321	Úlcera aftosa*	
0.261	Nefrotoxicidad	
0,451	Toxico, respiración*	MDC
0,326	Falla respiratoria*	
0.292	Nefrotoxicidad	
0.914	Hepatotoxicidad	DICLO
0.873	Infarto de miocardio	
0.863	Falla cardiaca	
0.902	Hepatotoxicidad	INDO
0.802	Infarto de miocardio	
0.768	Falla cardiaca	
0.799	Hepatotoxicidad	IBU
0.755	Infarto de miocardio	
0.691	Falla cardiaca	
0.457	Nefrotoxicidad	

\*Los datos marcados con asterisco en los metil dodonatos fueron tomados en 2021, actualmente en 2022 se volvió a hacer el análisis y se obtuvo lo que no se marca con asterisco y para MDA no da ninguna predicción en efecto adverso.

En la tabla 10 se marca con puntos de y positivos para un fármaco color naranja (se sale un poco de los parámetros normales) y rojo (su valor de probabilidad es altamente toxico). Los valores normales sin riesgo de toxicidad no se marcan.

**Tabla 10.** Toxicidad predictiva para los metil dodonatos a partir de *ADMETLab 2.0*

M	I	II	III	IV	V	VI	VII
<b>MDA</b>	0.093	0.679 (●)	0.008	0.04	3.778 (291.157 mg/kg)	0.039	0.612 (●)
<b>MDB</b>	0.059	0.71 (●)	0.009	0.054	3.77 (224.825 mg/kg)	0.035	0.475 (●)
<b>MDC</b>	0.309 (●)	0.751 (●)	0.128	0.103	4.632 (192.49 mg/kg)	0.049	0.823 (●)
<b>DICLO</b>	0.013	0.932 (●)	0.214	0.813 (●)	4.593	0.98 (●)	0.039
<b>INDO</b>	0.07	0.66 (●)	0.204	0.06	5.376	0.976 (●)	0.903 (●)
<b>IBU</b>	0.018	0.431 (●)	0.004	0.17	3.509	0.946 (●)	0.015

**I = hERG** (Bloqueadores de hERG); **II = H-HT** (Hepatotoxicidad humana); **III = Ames** (Mutagenicidad de Ames); **IV = SkinSen** (Sensibilización de la piel); **V = LD<sub>50</sub>** (LD<sub>50</sub> de toxicidad aguda) (-log mol/kg); **VI = DILI** (Lesión hepática inducida por fármacos); **VII = FDAMDD** (Dosis diaria máxima recomendada por la FDA).

#### 4.4.1. Propiedades farmacocinéticas.

La tabla 11 muestra los datos obtenidos para las propiedades farmacocinéticas de los metil dodonatos presentando los valores de solubilidad, coeficiente de distribución D a pH 7.4 y el coeficiente de distribución P.

**Tabla 11.** Propiedades farmacocinéticas para los metil dodonatos en ADMELab 2.0

<b>Molécula</b>	<b>Log S</b>	<b>Log D</b>	<b>Log P</b>
<b>MDA</b>	- 4.138 (7.623 µg/mL)	3.347	3.329
<b>MDB</b>	- 3.488 (47.846 µg/mL)	2.515	2.318
<b>MDC</b>	- 4.21 (29.54 µg/mL)	2.829	2.929
<b>INDO</b>	-5.424	2.863	4.251
<b>DICLO</b>	-4.769	2.716	4.372
<b>IBU</b>	-3.701	3.318	3.687

**Log S** = Solubilidad acuosa, **optimo:** -4~0.5 log mol/L; **Log D** = Coeficiente de Distribución D a pH=7.4, **optimo** 1~3; **Log P** = Log de coeficiente de partición octanol/agua, **optimo:** 0~3.

#### 4.4.2. Absorción.

La tabla 12 muestra los parámetros obtenidos para la predicción de la absorción; con respecto al parámetro de Permeabilidad en Caco-2 (LogPapp), los valores de los tres metil dodonatos salen de los valores optimos, los tres fármacos de referencia se encuentran en el rango; para el caso de ser inhibidor de la glicoproteína P (Pgp-I), corresponden con no ser inhibidores; por otra parte, en lo referente a ser sustratos de Pgp (Pgp-S), son considerados sustratos para Pgp por ello el valor de probabilidad es mayor al 0.5 al contrario con los fármacos de referencia. Analizando la categoría de la absorción intestinal humana (HIA) cae en valor positivo lo que representa una absorción positiva, esto representa un valor

superior al 30 % de absorción. En cuanto a la biodisponibilidad al 20 % (F 20 %) todos los fármacos representan una biodisponibilidad  $\leq 20\%$  y en el caso de la biodisponibilidad al 30 % los tres metil dodonatos muestran una biodisponibilidad mayor al 30 %.

**Tabla 12.** Parámetros para la predicción de la absorción de los metil dodonatos.

Molécula	LogPapp	Pgp-I	Pgp-S	HIA	F 20 %	F 30 %
<b>MDA</b>	- 5.199 (●)	0.001	0.562 (●)	0.009	0.009	0.96 (●)
<b>MDB</b>	- 5.479 (●)	0.0	0.643 (●)	0.006	0.003	0.551 (●)
<b>MDC</b>	- 5.357 (●)	0.0	0.592 (●)	0.005	0.006	0.654 (●)
<b>INDO</b>	-4.748	0.001	0.002	0.004	0.002	0.001
<b>DICLO</b>	-4.383	0.001	0.001	0.004	0.004	0.005
<b>IBU</b>	-4.377	0.0	0.002	0.003	0.002	0.001

**LogPapp** = Permeabilidad en Caco-2, Óptima:  $>-5.15$  Log; **IPgp-I** = Inhibidor de la glicoproteína P; **Pgp-S** = Sustrato-Pgp; **HIA** = Absorción Intestinal Humana, en rango de 0 a 0.3; **F 20 %** = Biodisponibilidad al 20%; **F 30 %** = Biodisponibilidad al 30 %.

#### 4.4.3. Distribución.

Con respecto a los parámetros de distribución que se muestran en la tabla 13, el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (PPB) es alto, siendo el mayor porcentaje para MDA, seguido de MDC y por último MDB. Este porcentaje es significativo y es importante para fármacos que se unen en gran medida a proteínas y tengan un índice terapéutico bajo. Al analizar los valores obtenidos para la permeación de la barrera hematoencefálica (BBB), se observa que MDB y MDC tienen una alta permeación (al igual que diclofenaco e ibuprofeno) a diferencia de MDA e indometacina. Por otra parte, los valores del volumen de

distribución (VD) reflejan que la distribución es uniforme para los tres metil dodonatos al caer dentro del rango.

**Tabla 13.** Parámetros de distribución para los metil dodonatos.

Molécula	PPB	BBB	VD
<b>MDA</b>	96.76 (●)	0.184	2.257
<b>MDB</b>	95.26 (●)	0.814 (●)	1.699
<b>MDC</b>	95.64 (●)	0.56 (●)	2.841
<b>INDO</b>	98.70 (●)	0.071	0.197
<b>DICLO</b>	99.30 (●)	0.344 (●)	0.09
<b>IBU</b>	94.36 (●)	0.463 (●)	0.238

**PPB** = Unión a proteínas plasmáticas (%), optima: < 90 %; **BBB** = Barrera Hematoencefálica; **VD** = Volumen de Distribución, optima: 0.04-20L/kg.

#### 4.4.4. Metabolismo.

Para el caso de la predicción del metabolismo en la tabla 14 se observan los valores de probabilidad de ser inhibidor o sustrato de importantes grupos enzimáticos que metabolizan a los fármacos; en el caso de caer en la categoría (1) representa que son inhibidores o sustrato de dicha enzima. En cuanto al valor de probabilidad, entre más cercano a 1 se encuentre el valor, existe mayor probabilidad; dicho lo anterior, se observa para los tres metil dodonatos una mayor probabilidad de ser sustratos de CYP450 3A4, uno de los grupos de oxidasas más importantes involucradas en el metabolismo de xenobióticos en el organismo y también sustratos para CYP450 1A2 y CYP450 2C19.

**Tabla 14.** Predicción del metabolismo para los metil dodonatos.

M	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
<b>MDA</b>	0.057	0.732 (1)	0.979 (1)	0.468	0.499	0.098	0.668 (1)	0.731 (1)	0.465	0.203
<b>MDB</b>	0.048	0.547 (1)	0.982 (1)	0.32	0.208	0.071	0.269	0.619 (1)	0.126	0.151
<b>MDC</b>	0.086	0.771 (1)	0.982 (1)	0.343	0.385	0.05	0.629 (1)	0.631 (1)	0.191	0.238
<b>INDO</b>	0.691 (1)	0.947 (1)	0.104	0.660 (1)	0.773 (1)	0.953 (1)	0.693 (1)	0.704 (1)	0.034	0.553 (1)
<b>DICLO</b>	0.430	0.884 (1)	0.145	0.326	0.694 (1)	0.973 (1)	0.242	0.812 (1)	0.007	0.309
<b>IBU</b>	0.079	0.317	0.014	0.195	0.416	0.982 (1)	0.057	0.910 (1)	0.004	0.101

**M** = Molécula; **I** = Inhibidor CYP450 1A2; **II** = Sustrato CYP450 1A2; **III** = Inhibidor de CYP450 3A4; **IV** = Sustrato CYP450 3A4; **V** = Inhibidor CYP450 2C9; **VI** = Sustrato CYP450 2C9; **VII** = Inhibidor CYP450 2C19; **VIII** = Sustrato CYP450 2C19; **IX** = Inhibidor CYP450 2D6; **X** = Sustrato CYP450 2D6.

#### 4.4.5. Biotransformaciones.

La plataforma que ofrecen las Universidades: Universität Wien, UCT Prague, Università Degli Studi di Milano y la Universität Hamburg, llamada *NERDD New E-Resource for Drug Discovery*, cuenta con un apartado denominado FAME 3 en el cual es posible determinar los posibles sitios sensibles de metabolismo de las moléculas. FAME 3 es una colección de modelos de aprendizaje automático para la predicción de sitios de metabolismo (SoM) de fase I y fase II. Los SoM son átomos donde se inicia una reacción metabólica y, por lo tanto, son un buen punto de partida para determinar el destino metabólico de los compuestos xenobióticos. La figura 12 muestra el análisis inicial que la plataforma realiza para cada molécula. En este caso para los metil dodonatos A, B y C se muestran los SoM que predice la plataforma; no se realizaron los calculos para los fármacos de referencia ya que se encuentran descritos en la literatura. (Šícho, M. *et al.* 2019 y Stork, C. *et al.*, 2020)



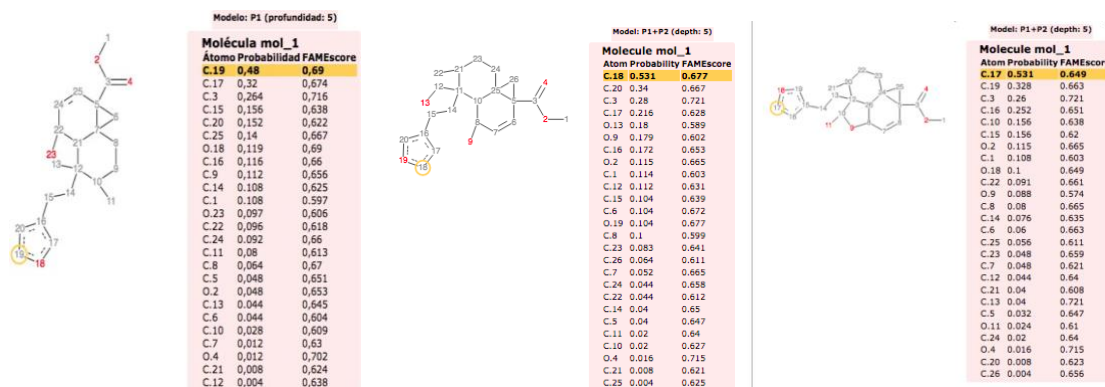


Figura 12. Predicción por FAME 3 de los SoM para los metil dodonatos A, B y C.

#### 4.4.5.1. Metabolitos predictivos de fase I para Metil dodonato A.

Una vez que se cargó en la plataforma NERDD el SMILE del **MDA**, fue posible obtener el cálculo de sus probables metabolitos fase I como se muestra en la figura 13. Se decidió tomar aquellos metabolitos con una probabilidad de formación igual o superior al score de 0.13. Con ello es posible observar las posiciones susceptibles de biotransformación.

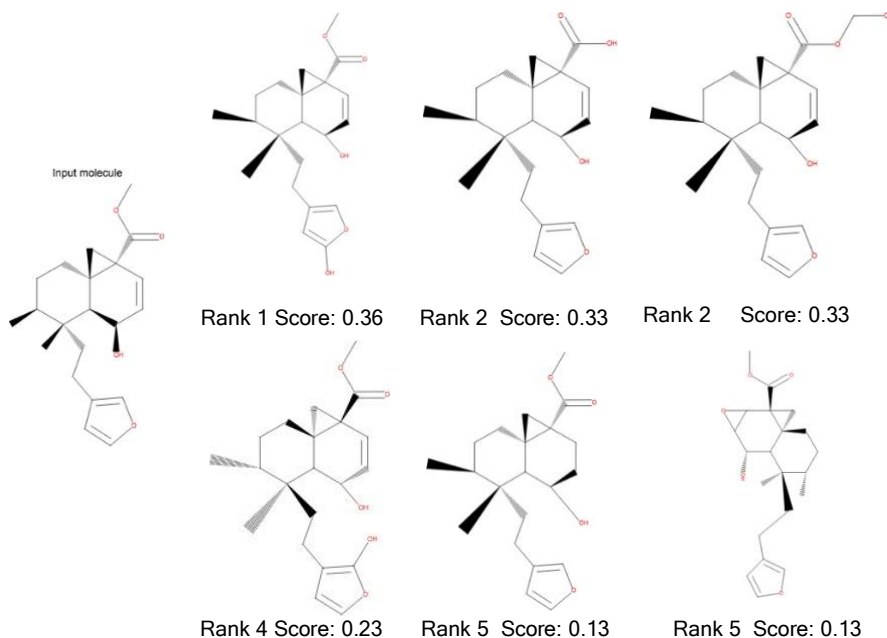
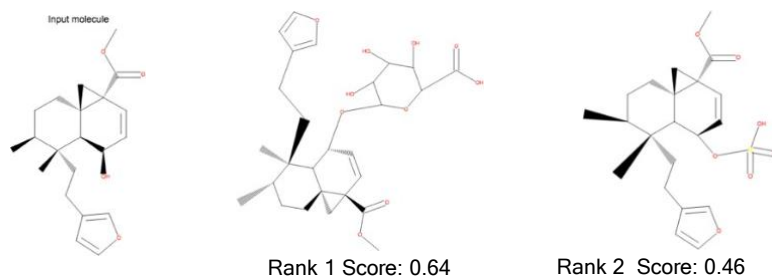


Figura 13. Metabolitos predictivos Fase I con score >0.13 para metil dodonato A mediante NERDD.

#### 4.4.5.2. Metabolitos predictivos de fase II para Metil dodonato A.

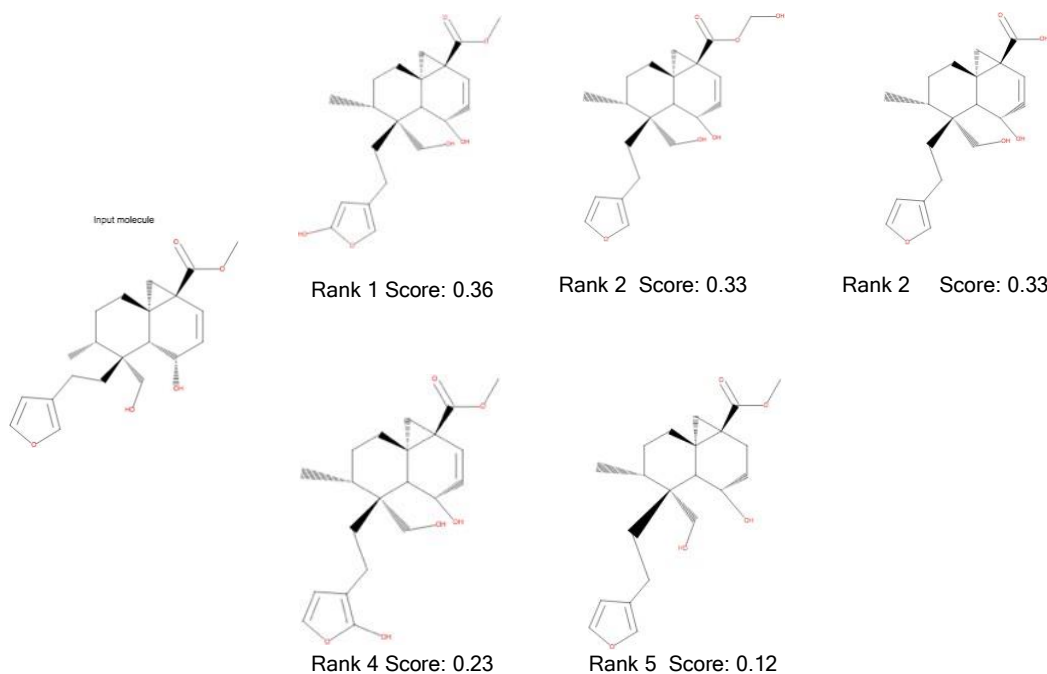
La figura 14 muestra los posibles metabolitos formados a partir de las reacciones de fase II con un score superior a 0.46.



**Figura 14.** Metabolitos predictivos Fase II con score > 0.46 para metil dodonato A mediante NERDD.

#### 4.4.5.3. Metabolitos predictivos de fase I para Metil dodonato B.

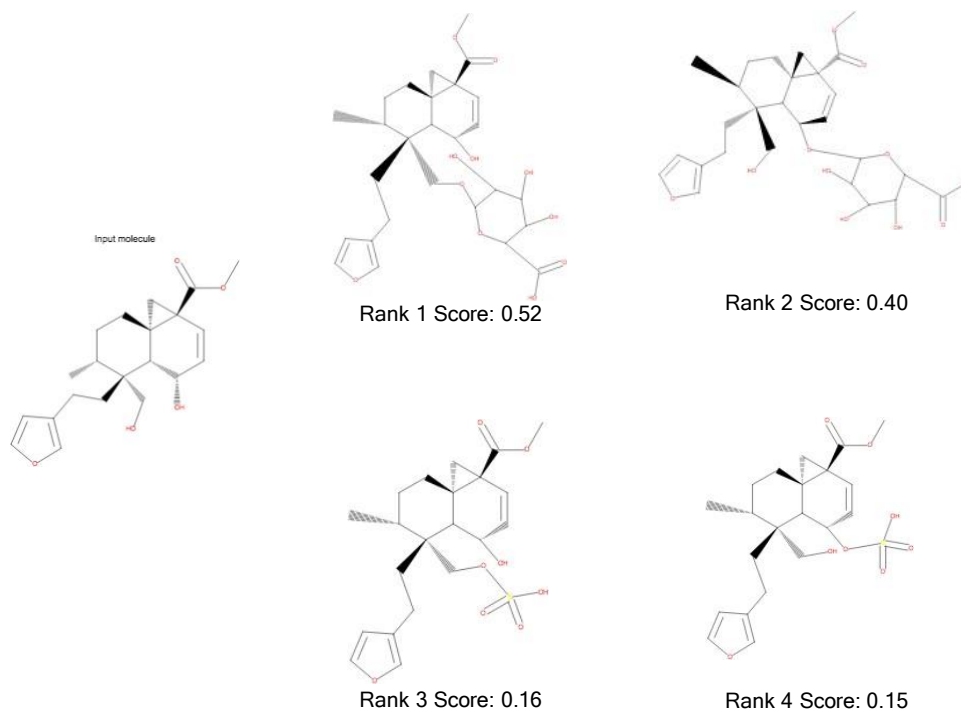
Se ingreso de igual forma el SMILE del compuesto MDB para la predicción de los metabolitos fase I y éstos se observan en la figura 15.



**Figura 15.** Metabolitos predictivos Fase I con score > 0.12 para metil dodonato B mediante NERDD.

#### 4.4.5.4. Metabolitos predictivos de fase II para Metil dodonato B.

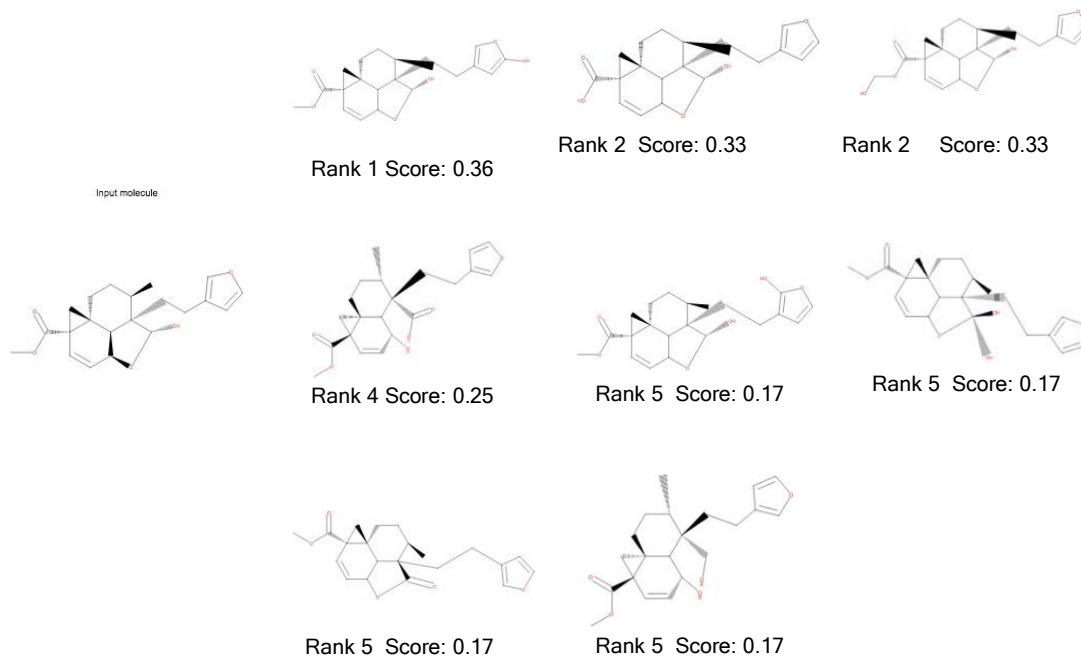
La biotransformación predictiva de metabolitos para el compuesto MDB, se obtuvo al ingresar nuevamente el SMILE y los metabolitos propuestos por reacciones de fase II se muestran en la figura 16.



**Figura 16.** Metabolitos predictivos Fase II con calificación > 0.15 para metil dodonato B mediante NERDD.

#### 4.4.5.5. Metabolitos predictivos de fase I para Metil dodonato C.

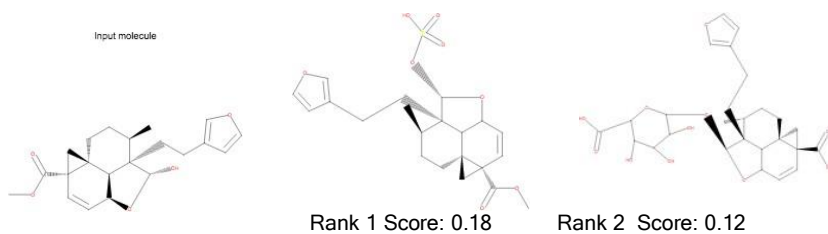
La figura 17 muestra los metabolitos propuestos por reacciones de fase I para el MDC; éstos a diferencia de los compuestos MDA y MDB son más abundantes con un valor de score igual o superior a 0.13.



**Figura 17.** Metabolitos predictivos Fase I con score > 0.13 para metil dodonato C mediante NERDD.

#### 4.4.5.6. Metabolitos predictivos de fase II para Metil dodonato C.

Para el caso de los metabolitos de fase II del compuesto MDC se obtuvieron 2 únicos metabolitos, mismos que se presentan en la figura 18.



**Figura 18.** Metabolitos predictivos Fase II con score > 0.13 para metil dodonato C mediante NERDD.

#### 4.4.6. Excreción.

Los parámetros de excreción considerados en la predicción son el aclaramiento (CL) y el tiempo de vida media ( $T_{1/2}$ ). Con respecto al primero, los tres metil dodonatos caen en un tiempo de vida media bajo al tener un valor inferior a 0.5, en donde mientras más cercano a 1, el tiempo de vida medio es más largo y para el caso del aclaramiento los valores de la predicción los sitúan en un rango moderado de aclaramiento al tener valores entre 5-15 mL/min/kg mientras que los fármacos de referencia tienen un aclaramiento muy bajo, como se muestra en la tabla 15.

Tabla 15. Parámetros de excreción obtenido por *ADMETLab 2.0*

Molécula	CL	T 1/2
MDA	14.557	0.188
MDB	10.253	0.202
MDC	11.859	0.162
INDO	0.959 (●)	0.776
DICLO	1.509 (●)	0.855
IBU	0.778 (●)	0.687

CL = Aclaramiento, Alto: >15 mL/min/kg; moderado: 5-15 mL/min/kg; bajo: <5 mL/min/kg;  $T_{1/2}$  = larga vida media: >3h; corta vida-media: <3h.

## **CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN**

### **5.1. Construcción de las moléculas en estudio.**

Las estructuras químicas de los metil dodonatos A, B y C se construyeron empleando el programa *Molinspiration*. La figura 11 muestra tanto las estructuras en 2D como en 3D; es importante señalar que se tomaron en cuenta las estructuras reportadas por Ortega, A. *et al.*, 2001 que se muestran en la figura 1 del presente trabajo.

Para la construcción de las estructuras fue importante considerar la orientación espacial que corresponde a las estructuras original y para ello fue necesario guiarse por la estructura 3D, aunque en el dibujo 2D no aparecieran idénticas las líneas que como se encuentran en la figura 1. Es importante tomar en cuenta y no solo quedarse con el dibujo 2D ya que puede haber una imprecisión en la distribución de los sustituyentes y/o grupos funcionales presentes; también fue necesario observar a detalle la fusión de los anillos para tener la correcta orientación de los diterpenos clerodanos de acuerdo con la biosíntesis natural.

Todo lo anterior se consideró ya que se sabe que la estereoquímica de los compuestos orgánicos con aplicación como fármacos requieren la orientación espacial específica para unirse al receptor farmacológico adecuado. (Addlink, junio 2021)

### **5.2. Cálculo de las propiedades fisicoquímicas.**

Para el cálculo de las propiedades fisicoquímicas se emplearon las plataformas *Molinspiration* y *SwissADME* y se muestran en la tabla 6. Es posible observar que para los **Metil dodonatos** la absorción gastrointestinal es alta al igual que los fármacos de referencia, y que **MDB** no puede permear la Barrera Hematoencefálica, pero **MDA y MDC** sí, y MDB es el único de los 6 compuestos que da positivo para sustrato de P-glicoproteína. El resto de las propiedades

fisicoquímicas son muy similares y de acuerdo con lo establecido para el descubrimiento de sustancias químicas con aplicación para fármacos con respecto a las reglas de lipinski los metil dodonatos cumplen correctamente. (Lipinski, C.A. *et al.*, 2001).

### 5.3. Bioactividad y riesgos de toxicidad.

Para determinar de forma predictiva la bioactividad y los riesgos de toxicidad mediante herramientas *in silico* se consideraron las plataformas *Molinspiration* y *PASS Online*. Las tablas de la 7 a la 10 del capítulo 4 muestran dichas predicciones.

#### 5.3.1. Bioactividad.

Con respecto a la bioactividad la tabla 7 muestra la bioactividad obtenida por *Molinspiration*, es importante mencionar que el valor numérico observado entre más cercano a 1 sea mayor probabilidad tiene la molécula en estudio de contar con dicha bioactividad. Así se observa que los metil dodonatos A, B y C, cuentan con mayor actividad como ligandos de receptores nucleares con valores de 0.74, 0.75 y 0.59, respectivamente; y de 0.50, 0.50 y 0.58 como posibles inhibidores enzimáticos. Con respecto a los fármacos de referencia su bioactividad predicha es más baja con respecto a los metil dodonatos, siendo de 0.25 para en diclofenaco en inhibidor enzimático, 0.42 para indometacina como ligando de receptor nuclear y 0.12 para ibuprofeno en inhibidor enzimático.

La tabla 8 muestra los datos obtenidos de la plataforma *PASS Online*. Aquí el valor de la probabilidad de actividad (Pa) también entre más cercano a 1 se encuentre es mayor su probabilidad de actividad. Se observa que **MDA** se presenta como posible antineoplásico con Pa de 0.755; el **MDB** como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer y **MDC** también como posible antineoplásico con valor de Pa de 0.756. Sus valores para antiinflamación para MDA, MDB y MDC sus Pa son 0.352, 0.342 y 0.526, respectivamente; siendo el más alto para el

MDC, en cambio, los fármacos de referencia muestran una Pa superior a 0.7 además de que muestran Pa para antiinflamación más específica. Por lo tanto, es posible considerar que los compuestos metil dodonatos cuentan con posibles actividades tanto antiinflamatorias como anticancerígenas.

### **5.3.2. Riesgos de toxicidad.**

La tabla 9 muestra los posibles efectos adversos y tóxicos obtenidos por PASS Online, presentando para los metil dodonatos A, B y C como mayor probabilidad de efecto adverso o toxicidad como tóxico e implicación en la respiración con valores de Pa de 0.512, 0.499 y 0.451, respectivamente. Como es posible observar la probabilidad se presenta al 51 % y menor por lo cual se recomendaría realizar estudios específicos *in vivo* cuando se consideren a estos compuestos para su desarrollo como principios activos. Por otro lado, los fármacos de referencia muestran Pa entre el 70% y 90% para hepatotoxicidad, infarto de miocardio y falla cardíaca.

En la tabla 10 se muestra la toxicidad obtenida mediante el programa *ADMETLab 2.0*. Aquí la interpretación debe realizarse de forma cuidadosa considerando los aspectos que se mencionan en la plataforma. Primeramente, se analiza si pudieran ser bloqueadores del canal hERG dependiente de potasio, y se observa que el valor numérico como se ha mencionado entre más cercano a 1 mayor probabilidad y se marca con colores cuando los valores se salen de los parámetros; por tanto, los metil dodonatos A, B muestran valores muy bajos y entran en la categoría no bloqueante mientras que MDC tiene 0.309. En cuanto a hepatotoxicidad humana los valores observados para los tres compuestos analizados son mayores a 0.5 y en donde MDB y MDC marcan un riesgo más alto al igual que el diclofenaco, lo que corresponde a una hepatotoxicidad humana positiva. Para el caso de mutagenicidad se presentan valores por debajo de 0.25 para los tres compuestos y entran en la categoría de negativo. Por su parte el análisis de la sensibilización de la piel presenta valores por debajo de 0.31 y en la



categoría de no sensibilizadores, solo diclofenaco marca un valor muy alto en esta categoría. La plataforma permite predecir el valor de dosis letal promedio ( $LD_{50}$ ) para los metil dodonatos A, B y C y se observan valores de 291.157, 224.825 y 192.49 mg/mol, respectivamente, estos valores caen en una toxicidad intermedia de acuerdo con los criterios de los creadores de la plataforma. En cuanto a lesión hepática inducida por fármacos, los valores de la predicción para los compuestos de interés están por debajo de 0.35 y en la categoría de negativo, en cambio, los fármacos de referencia tienen un valor muy cercano a 1 en lesión hepática, y finalmente se presenta un estimado de la dosis diaria máxima recomendada por la FDA. En este apartado los tres compuestos tienen un valor muy cercano a 0.5 en el caso del MDB y superior a 0.5 para MDA y MDC e INDO.

Por tanto, lo destacable de este análisis predictivo es la probable hepatotoxicidad y el conocer un estimado de la  $DL_{50}$ , reconociendo que para el resto de los parámetros de toxicidad analizados mediante ADMETLab 2.0 los metil dodonatos no presentarían toxicidad significativa. En el caso de los fármacos de referencia presentan un lesión hepática muy alta, la cual no la presentan los metil dodonatos.

#### **5.4. Metabolismo.**

Mediante la plataforma *ADMETLab 2.0*, fue posible obtener los datos correspondientes al metabolismo para los metil dodonatos A, B y C, INDO, DICLO e IBU. Estos indicadores de metabolismo comprenden: Propiedades farmacocinéticas, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Así mismo, mediante la plataforma *NERDD New E-Resource for Drug Discovery* en su apartado FAME 3, fue posible obtener los metabolitos fase I y fase II de los metil dodonatos A, B y C, contenidos en el apartado de biotransformaciones.

#### 5.4.1. Propiedades farmacocinéticas.

De acuerdo con los resultados que se presentan en la tabla 11, la solubilidad acuosa (Log S) de **MDA** y **MDC** se encuentran en un valor por debajo del óptimo ya que el valor óptimo debe ser superior a  $-4 \log \text{ mol/L}$ ; sin embargo, no están muy alejados de ese valor, ya que de la misma forma lo vemos para **INDO** y **DICLO** que son fármacos diseñados (Vademecum, 2021). Con respecto al coeficiente de distribución D a  $\text{pH} = 7.4$  para **MDA**, **MDC**, **INDO** y **DICLO** se considera una moderada solubilidad, permeabilidad y bajo metabolismo al estar el valor entre 1 a 3, **MDA** e **IBU** se salen de ese valor. Para el caso del coeficiente de distribución P (Log P) **MDA** y **MDC** se encuentran dentro del valor adecuado que corresponde a  $0 \sim 3$  lo que representa a una buena solubilidad en agua, mientras que **MDA** y los fármacos de referencia se salen de los valores óptimos.

#### 5.4.2. Absorción.

Con respecto a la absorción, la tabla 12 muestra los parámetros predictivos correspondientes para los metil dodonatos A, B y C, **INDO**, **DICLO** e **IBU**; con respecto a los valores obtenidos de permeabilidad en membrana de células Caco-2 (Células adenocarcinoma de colon humano) se considera que los tres compuestos en estudio caen en el rango malo al ser un valor inferior a  $-5.15 \text{ cm/s}$ . Con respecto a la inhibición de la glicoproteína P los tres metil dodonatos caen en la categoría como no inhibidor para Pgp. En lo correspondiente al parámetro como sustrato de la glicoproteína P presentan la categoría de sustrato y un valor numérico superior a 0.562. Continuando con el análisis de datos en cuanto a la absorción intestinal humano se corrobora que es positiva la absorción y el valor numérico esta entre 0 a 0.3. En cuanto a la biodisponibilidad oral en humanos del 20 %, cae en valores óptimos, lo que indica una biodisponibilidad  $\leq 20 \%$  para los tres metil dodonatos. Lo contrario ocurre en el caso del porcentaje de biodisponibilidad del 30 %, se observa que los valores superaron el 0.5, lo que indica que su biodisponibilidad es superior al 30 %. En el caso de los fármacos

comerciales como previamente han sido diseñados bajo diferentes estrategias no presentan estos problemas de absorción.

#### **5.4.3. Distribución.**

En la tabla 13 se muestran los parámetros de distribución en el capítulo 4. Son tres los principales que se analizan: Unión a proteínas plasmáticas (PPB), Penetración en la barrera hematoencefálica (BBB) y volumen de distribución (VD).

Para el caso de **MDA** el porcentaje de PPB es de 96.76, siendo el de mayor valor con respecto a **MDB** y **MDC**, con porcentajes de 95.26 y 95.64, respectivamente. Se considera que un fármaco con un porcentaje inferior al 90 % de unión a proteínas plasmáticas puede tener un buen índice terapéutico y nuestros compuestos superan ese porcentaje al igual que los fármacos de referencia. Todos los compuestos logran cumplir los parámetros de distribución, en donde el valor óptimo es de 0.04-20 L/kg. (Vademecum, 2021)

En cuanto a la interpretación de los datos obtenidos para la penetración de la barrera hematoencefálica se observa que **MDB y MDC** tienen un valor muy alto en cuanto a la penetración de la barrera hematoencefálica.

#### **5.4.4. Metabolismo.**

Es importante reconocer que el metabolismo es un proceso farmacocinético que comprende un conjunto de reacciones bioquímicas que producen modificaciones en la estructura química de los fármacos con el fin de transformarlos en metabolitos más fácilmente eliminables.

Del análisis del metabolismo de los metil dodonatos, que muestra la tabla 14, es posible observar que los metil dodonatos en estudio son inhibidores de

CYP450 3A4, sustratos de CYP450 1A2 y CYP450 2C19 lo cual indica que serían susceptibles a sufrir reacciones de oxidación fase I del metabolismo.

#### **5.4.5. Biotransformación.**

Mediante la plataforma NERDD y en particular con la predicción FAME 3, fue posible identificar un punto focal que puede considerarse susceptible a sufrir una biotransformación inicial para los metil dodonatos A, B y C como se muestra en la figura 12 del capítulo 4. Se observa que en la predicción realizada para los tres compuestos el carbono adyacente al oxígeno en el anillo furano de las moléculas en estudio fue el de mayor probabilidad de ser punto de partida para su metabolismo. Se presentan 2 valores el de probabilidad y el puntaje FAME así para MDA fueron 0.48/0.69, MDB 0.531/0.677 y para MDC 0.531/0.649; con ello es de esperarse que ocurran reacciones de oxidación considerando que ya se predecía que serían sustrato de CYP450 3A4.

##### **5.4.5.1. Metabolitos predictivos de fase I para Metil dodonato A.**

Entrando en materia de la producción de metabolitos fase I para MDA, la figura 13 muestra cuales serían éstos considerando el score mínimo de 0.13, ya aun cuando se predice la formación de más metabolitos el valor de la probabilidad es muy bajo.

Los metabolitos se han identificado como rango acompañado de su calificación y es así que el rango 1 efectivamente se muestra como un metabolito oxidado en el carbono adyacente al oxígeno del anillo furano al observarse la incorporación de un hidroxilo; para el rango 2 se observa la oxidación sobre el grupo ester biotransformándolo a un ácido carboxílico; el rango 3 muestra el cambio del grado de oxidación con la incorporación de un hidroxilo en el metil éster, el rango 4 muestra la oxidación sobre el otro átomo de carbono adyacente al oxígeno del anillo furano, para el caso del rango 5 lo que se observa es la

hidrogenación del doble enlace presente en el anillo A del compuesto y finalmente, un segundo rango 5 por compartir el mismo valor de calificación muestra la formación de un epóxido entre los carbonos que inicialmente contaban con el doble enlace.

#### **5.4.5.2. Metabolitos predictivos de fase II para Metil dodonato A.**

En la figura 14, es posible observar los metabolitos predictivos de **MDA** mediante reacciones de fase II; en donde el rango 1 corresponde a una conjugación con ácido glucurónico (Glucuronidación) que ocurre sobre el grupo hidroxilo del MDA con una calificación de 0.64 y un segundo metabolito de conjugación con sulfato (sulfatación) con una calificación de 0.46; el programa no presenta más predicciones de biotransformaciones fase II para **MDA**.

#### **5.4.5.3. Metabolitos predictivos de fase I para Metil dodonato B.**

En el análisis para la biotransformación de **MDB** por reacciones de fase I, el programa propone varios metabolitos; sin embargo; se consideraron los de calificación superior a 0.12; así en la figura 15 se puede observar como rango 1 con una calificación de 0.36 una oxidación sobre el carbono adyacente al oxígeno del anillo del furano, como rango 2 y puntuación de 0.33 la oxidación sobre el metilo del éster metílico de MDB; un metabolito equivalente en cuanto a rango y puntuación se encuentra la oxidación del éster metílico al ácido carboxílico, continuando el rango 4 con calificación de 0.23 se observa la oxidación del segundo carbono adyacente al oxígeno del anillo del furano y finalmente con puntuación de 0.12 el rango 5 corresponde al metabolito de la hidrogenación del doble enlace del anillo A del compuesto. Como puede observarse la predicción de biotransformaciones fase I de **MDB** es similar a la de **MDA**.

#### **5.4.5.4. Metabolitos predictivos de fase II para Metil dodonato B.**

En lo que correspondiente a los metabolitos fase II predictivos mediante el programa *NERDD*, se presentan cuatro de ellos, el rango 1 con puntuación de

0.52 corresponde a la glucuronidación del hidroxilo de la posición 20 de la molécula y como segundo rango con puntuación de 0.40 la glucuronidación en el hidroxilo de la posición 1, seguidos de los metabolitos de conjugación rango 3 con puntuación de 0.16 con una reacción de sulfatación en el hidroxilo de la posición 20 y el rango 4 con puntuación de 0.15 con la sulfatación en el hidroxilo de la posición 1.

#### **5.4.5.5. Metabolitos predictivos de fase I para Metil dodonato C.**

En la figura 17 se muestran las predicciones de biotransformación fase I que podrían ocurrir sobre la molécula de **MDC**. Se observa como rango 1 y puntuación de 0.36 la oxidación del carbono adyacente al oxígeno del furano, rango 2 y puntuación de 0.33 la oxidación del éster metílico al ácido carboxílico, un segundo rango 2 con puntuación de 0.33 aparece la oxidación sobre el metilo del éster metílico, como rango 4 y puntuación de 0.25 se presenta la apertura del anillo C, dejando por un lado un grupo hidroxilo y por el otro lado un grupo ácido carboxílico, lo cual confirmaría una secuencia de dos reacciones de oxidación, rango 5 con puntuación 0.17 la oxidación del segundo carbono adyacente al oxígeno del anillo de furano, rango 5 con puntuación de 0.17 la oxidación del carbono 20 que ya contaba con un grupo hidroxilo, un tercer rango 5 con puntuación de 0.17 se presenta el metabolito que se produce por la oxidación del hidroxilo de la posición 20 que biotransforma al compuesto **MDA** en una lactona y finalmente el cuarto rango 5 con puntuación de 0.17 presenta la apertura del anillo C, dejando en ambos extremos dos hidroxilos, uno secundario sobre el carbono 1 y uno primario sobre el carbono 20. Esto confirmaría una secuencia de dos reacciones, primero de oxidación y posteriormente de reducción.

#### **5.4.5.6. Metabolitos predictivos de fase II para Metil dodonato C.**

Para la predicción de la biotransformación fase II del **MDC** se presenta la figura 18. En la ella se observan dos posibles metabolitos, como rango 1 con puntuación de 0.18 la sulfatación sobre el hidroxilo del carbono 20 en el anillo C y

como segunda predicción se muestra el rango 2 con 0.12 la reacción de glucuronidación sobre el mismo hidroxilo de la posición 20 del anillo C.

#### **5.4.6. Excreción.**

Para la excreción de sustancias xenobióticas del organismo, en los estudios farmacocinéticos se toman en cuenta los parámetros de aclaramiento y tiempo de vida media de la sustancia. El aclaramiento de un fármaco es un parámetro farmacocinético importante que se define como el volumen de plasma que queda libre de un fármaco por unidad de tiempo. Por su parte el tiempo de vida media se define como el tiempo que demora en disminuir en 50 % la concentración plasmática de un fármaco.

La tabla 15 del capítulo 4 muestra los parámetros de excreción para los metil dodonatos A, B y C, en donde se observan los valores de aclaramiento 14.557, 10.253 y 11.859 ml/min/kg que se encuentran dentro de los valores óptimos para un moderado aclaramiento, en cambio, INDO, DICLO e IBU muestran un aclaramiento muy bajo. Con respecto al tiempo de vida media los valores son 0.188, 0.202 y 0.162, respectivamente; en donde se muestra que tienen un tiempo de vida media más corto al de los fármacos de referencia.

## **CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES**

Con la información predictiva que se logró obtener de las diferentes plataformas bioinformáticas como son *Molinspiration*, *SwissADME*, *PASS Online*, *ADMETLab 2.0* y *NERDD*, se logra un esquema general del metabolismo de los metil dodonatos A, B y C en estudio para tomar en cuenta diferentes estrategias en la continuación de la investigación en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos con propiedades antiinflamatorias y/o antineoplásicas ya que en la predicción son las bioactividades potenciales de estos compuestos.

Se lograron construir las moléculas en estudio empleando el programa *Molinspiration* corroborando la construcción 3D con la estructura disponible en PUBCHEM para obtener la secuencia SMILE correspondientes de cada metil dodonato.

Se realizaron los cálculos de predicciones de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas en estudio empleando la secuencia SMILE obtenida y empleando el simulador *SwissADME*, demostrando que las moléculas cumplen las reglas de Lipinski para ser consideradas como potenciales fármacos a futuro.

Se realizaron los cálculos de predicción de posibles blancos farmacológicos y posibles riesgos de toxicidad de las moléculas en estudio empleando los simuladores *Molinspiration* y *PASS Online*, de los cuales fue posible identificar que podrían emplearse como antiinflamatorios, o bien, como antineoplásicos.

Se realizaron los cálculos sobre predicción del metabolismo de los compuestos en estudio empleando las herramientas *ADMETlab 2.0* y *NERDD*, logrando la obtención de sus parámetros farmacocinéticos generales y los posibles metabolitos generados por las reacciones de fase I y fase II, predominando las reacciones de oxidación en fase I y las reacciones de glucuronidación y sulfatación en las reacciones de fase II.



Se analizó *in silico* la posible toxicidad para los metil dodonatos y se encontró una posible hepatotoxicidad y como tóxicos para la respiración. Estos efectos adversos requerirán pruebas *in vitro* e *in vivo* para confirmarse o descartarse.

Con el conocimiento de los datos obtenidos con herramientas *in silico* facilitarán en el futuro el posible diseño de nuevas moléculas a partir de los metil dodonatos buscando mejorar aquellas limitantes que se observaron de forma predictiva.

## **CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA**

Addlink (junio 2021) <https://www.addlink.es/noticias/chemoffice/2743-importancia-de-la-estereoquimica-en-la-investigacion-quimica-y-biologica-usos-de-chemdraw>

ADME Lab 2.0 Nucleic Acids Res, 2021, 49(W1):W5-W14. PMID:33893803  
Disponible en <https://admetmesh.scbdd.com/service/evaluation/index>

Aristil Chery. Pierre Mitchel (2013) Manual de farmacología básica y clínica. Capítulo 4 Vías de administración de los medicamentos. Ed. McGraw-Hill

Base de datos de plantas tropicales, Ken Fern. [tropical.theferns.info](http://tropical.theferns.info). 2019-10-15. <[tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Dodonaea+viscosa](http://tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Dodonaea+viscosa)>

Brunton, L., Chabner, B. y Knollman B. Las bases farmacológicas de la terapéutica. (12<sup>a</sup> Ed). Mc Graw Hill 2011.

Domínguez-Villegas, V., Andrade-Carrera, B., Maldonado, E., Ortega, A. y Garduño-Ramírez, M. L. (2017) Determinación de la actividad antiinflamatoria in vivo de diterpenos naturales y derivados de la especie vegetal *Dodonaea viscosa* (L.) Jacq. Rev. Latinoamer. Quím. 45, supl. esp. 283.

Early prediction of drug metabolism and toxicity: systems biology approach and modeling. (2004, 1 febrero). ScienceDirect.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644603029714>

Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 50 (3), 444-457.

Florez J., Armijo J. A. y Mediavilla Á. (1987) Farmacología Humana, Capítulo 5. Metabolismo de los Fármacos C. del Arco, 3ra Edición.

Florez, J., Armijo, J.A. y Mediavilla Á. Farmacología Humana. (5ta Ed). Elsevier Masson 2008.

Galerrana, E., 2011 QUÍMICA FARMACÉUTICA TOMO I

García Vega, Jessica (2011) Estudio Farmacocinético de cacalol y de la mezcla de cacalona y 6-epi-cacalona y la identificación por HPLC de sus metabolitos y la validación del método analítico. Tesis de Licenciatura de Químico Industrial. Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, UAEM.

Giráldez-Dávila A. y Romero-Vidal A. (2002) Animales de experimentación. Capítulo 18 Procedimientos experimentales en farmacología y toxicología. Real Academia de Farmacia, Madrid., Centro de Investigación del Grupo Ferrer, Laboratorios Ferrer Internacional, Barcelona.

González-Granados, N., Andrade-Carrera, B. y Garduño-Ramírez, M. L. (2018) Prueba de toxicidad frente a Artemia salina de metil dodonatos A y B obtenidos a partir de *Dodonaea viscosa* (L.) Jacq. Suplemento especial 212

Juan Pérez, José I. —MANEJO DEL AMBIENTE, RECURSOS NATURALES Y PROCESOS AGRÍCOLAS Estrategias para el desarrollo local sustentable en una comunidad del Subtrópico Mexicano— Revista Perspectivas Latinoamericanas, 2014 <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/68660/2018+MANEJO+DEL+AMBIENTE.pdf;jsessionid=712F3F49E3DB265567541206AECEBD98?sequence=1>

Juan-Pérez, José Isabel, Gutiérrez-Cedillo, Jesús Gastón, Némiga, Xanat Antonio, Balderas-Plata, Miguel Ángel, & Ramírez-Dávila, José Francisco. (2010). —Multifuncionalidad y manejo campesino del Chapulixtle (*Dodonaea viscosa*) en una región cálida del Estado de México. Agricultura, sociedad y desarrollo” Recuperado de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-54722010000100002&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-54722010000100002&lng=es&tlng=es).

Katzung B.G, Masters SB, Trevor A.J. Farmacología Básica y clínica (12ª Ed). McGraw Hill 2013.

Lawal, D. y Yunusa, I. (2013) *Dodonaea Viscosa* Linn: Its Medicinal, Pharmacological and Phytochemical Properties. International Journal of Innovation and Applied Studies

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 46(1-3), 3- 26.

Lucena, P., Domínguez-Villegas, V., Andrade-Carrera, B., Clares, B., Calpena, A. y Garduño-Ramírez, M. L. (2018) Desarrollo de formulaciones nanoestructuradas y su análisis morfométrico para dodonatos naturales y derivados *Rev. Latinoamer. Quím.* 46, supl. esp. 176.

Martínez, M., 1979. Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. Fondo de Cultura Económica. México, D.F.

Martínez-Hormaza, I., Quintero-Rodríguez, G., Márquez-Montiel, L., González- Lavaut J. A., Álvarez-Reyes, A. y Zarragoitía, A. (2006). Determinación de la Citotoxicidad de Extractos de *Erythroxylum confusum* Britt. mediante el Método de la Artemia salina. *Acta Farm. Bonaerense* 25(3): 429-31

McDowell, M., Anbg.gov.au. (2007). *Dodonaea viscosa* - Growing Native Plants. [online] Available at: <https://www.anbg.gov.au/gnp/interns-2007/dodonaea-viscosa.html>

Miranda A., y Martín O. (2013). Cromatografía Líquida (HPLC). Ucm

Molinspiration. Cheminformatics, <https://www.molinspiration.com>,

Ole Lantana´s Seed Store. 2019,  
<https://www.olelantanaseeds.com.au/product/dodonaea-viscosa-cuneata-wedge-leaf-hop-bush-seeds-x30/>

Ortega, A., García, P. E., Cárdenas, J., Mancera, C., Marquina, S., Garduño M. L. y Maldonado, E. (2001) Methyl dodonates, a new type of diterpenes with a modified clerodane skeleton from *Dodonaea viscosa* Tetrahedron, 57, 2981-2989.

Rodríguez Contreras, C. W., & vargas Solano, A. A. (2015). —COMPARACIÓN ENTRE DOS TIPOS DE PROPAGACIÓN EN LA ESPECIE *Dodonaea viscosa* (L.) JACQ. EN BOGOTÁ, COLOMBIA. II Boletín Semillas Ambientales, 9(1). Recuperado a partir de <https://revistas.udistrital.edu.co/index.php/bsa/article/view/9336>

SalusPlay (abril 2021) <https://www.salusplay.com/blog/diccionario/que-es-farmacocinetica/>

Sandhya Rani, M., Pippalla R. S. y Mohan K. (2009) *Dodonaea Viscosa* Linn. - An Overview. JPRHC Vol. 1, No.1, 97-112

Sasidharan S., Chen Y., Saravanan D., Sundram K. M. y Yoga Latha L. (2010) Extraction, Isolation And Characterization Of Bioactive Compounds From Plants´Extracts. Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.

Sepia.unil.ch. (2009). PHARMACOKINETICS. [online] Available at: <https://sepia.unil.ch/pharmacology/index.php?id=100&L=98> [Accessed 19 Nov. 2019].

Shin, H.K. (2016). Predicting ADME Properties of Chemicals. SpringerLink. [https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-94-007-6169-8\\_59-1?error=cookies\\_not\\_supported&code=3463d123-7deb-4772-9627-ccb22ed3a4b](https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-94-007-6169-8_59-1?error=cookies_not_supported&code=3463d123-7deb-4772-9627-ccb22ed3a4b)

Stork, C.; Embruch, G.; Šícho, M.; de Bruyn Kops, C.; Chen, Y.; Svozil, D.; Kirchmair, J. NERDD: un portal web que brinda acceso a herramientas in silico para el descubrimiento de fármacos. Bioinformática 2020. doi: 10.1093 / bioinformática / btz695. (<https://nerdd.univie.ac.at/>).

Šícho, M.; Stork, C.; Mazzolari, A.; de Bruyn Kops, C.; Pedretti, A.; Testa, B.; Vistoli, G.; Svozil, D.; Kirchmair, J. FAME 3: Predicción de los sitios de metabolismo en compuestos sintéticos y productos naturales para enzimas metabólicas de fase 1 y fase 2. J. Chem. Inf. Model. 2019. doi: 10.1021 / acs.jcim.9b00376

Swiss ADME. SwissTargetPrediccion. 29:3073-3079

Talevi, A., Quiroga, P. y Ruiz, M. E. (2016) Procesos biofarmacéuticos su relación con el diseño de formas farmacéuticas el éxito de la farmacoterapia Facultad de Ciencias Exactas.

Vademecum consultas 2020-2021  
<https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1552>

Vibrans, H 2009 <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/sapindaceae/dodoniae-viscosa/fichas/ficha.htm>

Wermuth, C. G.; Perrier. D. (2008) *The Practices of Medicinal Chemistry*. Elsevier, China.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



## INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

Control Escolar de Licenciatura



### VOTOS DE APROBATORIOS

Secretaria Ejecutiva del Instituto de Investigación en Ciencias Básicas Aplicadas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.  
P r e s e n t e .

Por medio de la presente le informamos que después de revisar la versión escrita de la tesis que realizó la C. **GÓMEZ NAVA ROSALINDA** con número de matrícula **20154003505** cuyo título es:

**“Predicción del metabolismo de metil dodonatos obtenidos de *Dodonaea viscosa* empleando herramientas computacionales”**

Consideramos que **SI** reúne los méritos que son necesarios para continuar los trámites para obtener el título de **LICENCIADO EN CIENCIAS ÁREA TERMINAL DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR**

Cuernavaca, Mor a 17 de mayo del 2022

Atentamente  
Por una universidad culta

Se adiciona página con la e-firma UAEM de los siguientes:

<b>Dra. Carmen Nina Pastor Colón</b>	<b>(Presidente).</b>
<b>Dra. Sandra I. Ramírez Jiménez</b>	<b>(Secretario).</b>
<b>Dra. María Luisa del Carmen Garduño Ramírez</b>	<b>(Vocal).</b>
<b>Dr. Iván Martínez–Duncker Ramírez,</b>	<b>(Suplente).</b>
<b>Dra. Valeri Domínguez Villegas</b>	<b>(Suplente).</b>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**CARMEN NINA PASTOR COLON | Fecha:2022-05-17 09:30:01 | Firmante**

HhmbYLaggnQcGU0xsJRxCkbc4YlpBO2aM8D3/3CPDh13dK7Q1j3WzF5uGGQq1boPqgmuibel0qgexu7m0fCDFLP76K38ejVWGRtLTFMykkYuBiPw7YcssRN/nVSytH8llmEOwVZLgIP67BkZRue/CLy4Ib9jahN7tGMHu/GKd/1wndVLaRKOxazqNxVWPOunJizGml9uO9TJgPZiq7/uWRPGzSJO1DxfwPtxCm2rGrHqnlVSLtEklldQTr5IuJzkJY10ABMJT0I5Lr6Z6BqT0D8W0uoxKBlkdW55GJAaaAbgdg1p/kUUXPuLQdzxhGAXAEDwLSWh1nwfRgoBhVvg==

**SANDRA IGNACIA RAMIREZ JIMENEZ | Fecha:2022-05-17 09:35:57 | Firmante**

m3JsAbchR3tJzhuHRHdkNH7FDG11+nk+httpwClztnCWcMrxwAbZxYLDfcs76xZfbUWRhhreTD24ombPYTKzLyKxNd6iyKkXbUcMFbgegWabLAIr2MxFoRipO2wN5jqVhC9slvp03JUp463NX01OENUhk5L8mow9J3GOTiyfhrJei8meX1jmU9jZu2NNKAIEAEeegPCq2H+OSlzQ67D1/xg4jmhpeSreNuCc9CX3G8f0JK9prA1VK5XxySp6qd+4xiX2qrVFS7jBlczoRISTD6XrcRtth7tKM/DaxJU1+uk4MIFga3snLymhRq4Tixz2tG9VsPOn88iEur2hfMtVA==

**VALERI DOMINGUEZ VILLEGAS | Fecha:2022-05-18 09:16:11 | Firmante**

ucFWrV72Sbm3PGNomCySxyFQh71NCrU2eNpz0JgBq+ada9rKlzmMHpcS1CI/OVO2BEdXeh/FKCKPJlgiL/dZ6WyzlfoB9JltoSLBZpYHXErDvKbFR9DSDxbGoAJA4aJfhoNucSi4piujRrRXPL+gMximUqQSwLAFz7vPh/rg7BlimZeRWK/iCfNZx6X4mcywme0tclx6hcOaBFstnsSLGMYtGvZCw2Dh0M37BY/OoI6xDuySXhLJZqW9OY8zxwRRNcoUGq+CX+vmbGmrifl0AlzlrKvEqJvRvCyO/+OSFODrAGAnRJ57+hu6vkH7ibsXI6QLKQ5imMeSEX/mg==

**MARIA LUISA DEL CARMEN GARDUÑO RAMIREZ | Fecha:2022-05-20 10:55:57 | Firmante**

WTEK0oeJZfolx9cM8TnCcZQl4ibmliml7ShhLt6gJaLS9a71pshbpf39ix+CTvs8yLrbYe5mzmqL2ZL2EiS6z02we3ft58rqI9GxPqhZKit0raddb/8VKT+DUjB17g0C8GjsliHU0prax8F8Q6pf2Z96dqe3JygXPojdQXYlv0eZeRqPAIJF3ybYx2cbwCxyY5zAMH7QaqXgbtHqNKOnNkXQT9u6dAHA9LvvglzerAAjzEZ1WI+OAOck682iOuwLHZs1h9w4OXouaj08++C1p4BPjccckfzehI8mhK/8GJdulijyFxsjuY6XaurmQk3DU4qyaCu/3hR/42+6A==

**IVAN MARTINEZ DUNCKER RAMIREZ | Fecha:2022-05-24 14:31:02 | Firmante**

PN3LESimvttV03V4D9AXtaXt170TYJmOBuLbmvRVoqDuQKk4LzHavtuep8bk2oMWe2wNli7co3VdOc9FzHzrCIUphcu6eTNn4MFfgjPJ0+I2De7e1MEItMVz6rLXiJC3dvKWwsnfM8ZgFXJsahZK+hEocBx9xlcheo7uZTK5kvjb0UjOV3uEAX/LWysKG1aBvHo210UM4t1wiFkTsu3gHxz7qHTV1cJvyw7jQyEycJ3Dg/MmjPGABWNBbZC2G96+i6eN7z/zBIBjNfMs4MbGaq6T92HN07Ltrr/dqSdM8laK1Ink14Rfj1nH1kXhJnTlqaLoF+Ow75Wgl9CA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[ivLLnytsa](https://efirma.uaem.mx/noRepudio/t4JFgQ9p4fxAf7B8kc553wYtUTz7oTDq)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/t4JFgQ9p4fxAf7B8kc553wYtUTz7oTDq>

