



Importancia de la predicción del perfil ADMET en bases de datos de productos naturales

Gómez-García, A., Medina-Franco, J.L. (2026). Importancia de la predicción del perfil ADMET en bases de datos de productos naturales. [*Postprint*]. CIENCIA *ergo-sum*, 33.
<https://doi.org/10.30878/ces.v33n0a84>

Sección: Espacio del Divulgador

Universidad Autónoma del Estado de México, México

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.



Esta versión del artículo es una “versión final del autor” que fue aceptada por un proceso de **evaluación por pares ciegos**. Este documento diferirá en formato respecto a la “versión del editor”, la cual se someterá a un proceso de corrección de estilo y de diseño editorial. De ninguna forma se modificará el contenido. Todas las ideas que se presentan son responsabilidad del autor.

Importancia de la predicción del perfil ADMET en bases de datos de productos naturales

Importance of ADMET profile prediction in natural product databases

Alejandro Gómez-García, Universidad Nacional Autónoma de México, México

ROR: <https://ror.org/01tmp8f25>

Correo electrónico: alex.go.ga21@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4444-8221>

José L. Medina-Franco, Universidad Nacional Autónoma de México, México¹

ROR: <https://ror.org/01tmp8f25>

Correo electrónico: medinajl@unam.mx

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4940-1107>

Recepción: 22 de agosto de 2025

Aprobación: 18 de agosto de 2026

RESUMEN

Los productos naturales (PNs) son la mayor fuente de moléculas bioactivas con propiedades terapéuticas. Actualmente, existen bases de datos moleculares que reúnen miles de PNs, a partir de las cuales es posible seleccionar aquellos con el mejor perfil de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET), lo que incrementa en gran medida sus probabilidades de éxito en fases clínicas. En este artículo se discute la relevancia de predecir el perfil ADMET en etapas tempranas del desarrollo de fármacos, especialmente a partir de bases de datos de PNs. Se presentan diecinueve servidores web de acceso libre que permiten llevar a cabo estas predicciones y se exponen algunos de los parámetros ADMET más relevantes que pueden evaluarse mediante dichas herramientas.

PALABRAS CLAVE: ADMET, bases de datos moleculares, diseño de fármacos asistido por computadora, productos naturales, quimioinformática.

ABSTRACT

Natural products (NPs) are the largest source of bioactive molecules with therapeutic properties. Currently, there are compound databases containing thousands of NPs, from which it is possible to select those with the best absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) profiles, which greatly increases their chances of success in clinical trials. This article discusses the importance of predicting the ADMET profile in early stages of drug development, especially using NP databases. Nineteen freely accessible web servers that allow these predictions are presented, and some of the most relevant ADMET parameters that can be evaluated using these tools are discussed.

¹ Autor para correspondencia.

KEYWORDS: ADMET, open science, compound databases, computer-aided drug design, natural products, chemoinformatics.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, los productos naturales (PNs) han desempeñado un papel fundamental como fuente de compuestos bioactivos y con potencial terapéutico. Un análisis global de los medicamentos aprobados entre 1981 y 2019, sin limitarse a los autorizados por la FDA de Estados Unidos (por sus siglas en inglés: Food and Drug Administration), revela que cerca del 49% corresponden a PNs o derivados de éstos. Este porcentaje se eleva a 66.8% si se excluyen de la comparación a las vacunas y los medicamentos biológicos, y se contrastan únicamente con fármacos sintéticos que no tienen ninguna relación con los PNs (Newman & Cragg, 2020). En este contexto, el uso de fundamentos teóricos y herramientas asociadas al diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC) ha cobrado cada vez más relevancia, gracias al progreso constante en campos como la quimioinformática y la inteligencia artificial, que han facilitado la identificación y desarrollo de nuevas moléculas candidatas a fármacos (Gangwal & Lavecchia, 2025; Y. Wang et al., 2024).

Las bases de datos moleculares de PNs son una herramienta esencial en el desarrollo de nuevos fármacos a través del DIFAC. A partir de las bases de datos de PNs que pueden contener miles de compuestos, se pueden emplear distintas metodologías computacionales para identificar compuestos con potencial terapéutico (Zeng et al., 2024). De estas metodologías, las que emplean inteligencia artificial han tenido un incremento significativo en su uso en los últimos años (Duan et al., 2024; Panigrahi et al., 2024; Saldívar-González et al., 2022). No obstante, una vez que se han identificado moléculas con potencial terapéutico y se encuentran en las fases de estudios clínicos suelen ser rechazadas debido a que poseen propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) no deseables.

Durante las fases clínicas I, II y III, más del 75% de los compuestos en desarrollo no logran avanzar a la siguiente etapa (Dowden & Munro, 2019; Takebe et al., 2018). Entre las principales causas de este alto índice de fracaso se encuentran las propiedades ADMET, que explican aproximadamente el 40% de los casos, mientras que la toxicidad representa cerca del 30% (Dowden & Munro, 2019; Harrison, 2016). Por lo anterior, la predicción del perfil

ADMET durante etapas tempranas del desarrollo de nuevos fármacos podría disminuir la probabilidad de fracaso una vez que las moléculas se encuentran en fase de estudios clínicos. La evaluación temprana de las propiedades ADMET contribuye a la toma de decisiones para optimizar el proceso de selección de candidatos al facilitar la eliminación de aquellos compuestos con una probabilidad reducida de éxito. Esto contribuye a acortar los tiempos y reducir los costos asociados a las etapas de desarrollo más avanzadas (Alqahtani, 2017).

En este manuscrito de divulgación se analiza la relevancia de las propiedades ADMET en las etapas tempranas del desarrollo de nuevos fármacos y cómo éstas pueden favorecer y guiar un perfil farmacocinético deseable y mejorar la probabilidad de éxito en fases clínicas posteriores. Asimismo, se discute la importancia de la predicción del perfil ADMET mediante metodologías computacionales y se hace énfasis en las bases de datos de PNs como una fuente de moléculas bioactivas a partir de las cuales se pueden identificar aquellas con un perfil ADMET deseable. A su vez, se exponen ejemplos de diversas plataformas en línea y de acceso gratuito que permiten predecir el perfil ADMET de una molécula individual o de un conjunto de compuestos. Por último, se describen algunos de los parámetros ADMET de mayor relevancia que pueden determinarse con estas herramientas gratuitas.

1. LA PREDICCIÓN DEL PERFIL ADMET DE PRODUCTOS NATURALES CON METODOLOGÍAS COMPUTACIONALES

El desarrollo de nuevos fármacos a través de métodos computacionales ha cobrado cada vez más relevancia en los últimos 30 años. En el periodo comprendido entre 1981 y 2019 se aprobaron más de 70 medicamentos cuyo proceso de desarrollo involucró alguna metodología computacional (Sabe et al., 2021). En este contexto, el desarrollo de nuevos fármacos a partir de PNs empleando metodologías computacionales ha sido clave para la identificación de moléculas con potencial terapéutico. Un ejemplo representativo de esta estrategia se evidenció durante el brote pandémico de COVID-19 (por sus siglas en inglés: Coronavirus Disease 2019), en el cual se logró identificar compuestos con potencial terapéutico frente al SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), a partir de PNs empleando metodologías computacionales.

Como ejemplo representativo, en las siguientes referencias se reporta el descubrimiento de moléculas bioactivas en contra de COVID-19, empleando metodologías DIFAC, a partir de

bases de datos de PNs. En el primer ejemplo, fue identificado kobofenol A, a partir de PNs encontrados en plantas (Gangadevi et al., 2021). En el segundo ejemplo, se identificó otro compuesto prominente, a partir de PNs provenientes de la Medicina Tradicional China (Gao et al., 2023). En el último ejemplo, se identificaron varias moléculas con potencial de ser bioactivas en contra de COVID-19, a partir de la planta *Adhatoda vasica* (Siva Kumar et al., 2022). Como información adicional, en la siguiente referencia se discuten las metodologías computacionales aplicadas al diseño de nuevos fármacos contra COVID-19 (Chang et al., 2022).

Existen metodologías *in vivo* e *in vitro* que permiten determinar propiedades del perfil ADMET de una molécula. Entre las metodologías *in vitro*, destacan los sistemas Organ-on-a-chip (OcC), los cuales son pequeños dispositivos fabricados con tecnologías similares a las de los microchips, que contienen células humanas vivas organizadas de forma que imitan partes funcionales de un órgano. Los sistemas OcC pueden clasificarse, en términos generales, en dos tipos. Por un lado, están los sistemas de órgano único, que imitan las funciones principales de un tejido u órgano específico. Por otro lado, existen los sistemas de múltiples órganos, que conectan distintos tejidos u órganos entre sí para simular cómo interactúan dentro del cuerpo humano, de este modo simulando las interacciones presentes en condiciones *in vivo* (Cong et al., 2020; Schneider et al., 2021). Por otro lado, los modelos animales siguen siendo fundamentales para evaluar parámetros del perfil ADMET en condiciones *in vivo*, aunque su implementación conlleva altos costos y desafíos logísticos. Los métodos *in silico* han cobrado gran relevancia en el desarrollo de fármacos por su capacidad de predecir resultados de manera rápida y económica, reduciendo la necesidad de recurrir a ensayos de laboratorio complejos y costosos (Cong et al., 2020). Sin embargo, estas metodologías no sustituyen los estudios *in vitro* e *in vivo*, sino que los complementan. Su principal utilidad radica en las etapas tempranas del desarrollo, donde permiten seleccionar candidatos con mayor probabilidad de éxito. Posteriormente, las agencias reguladoras exigen estudios experimentales como requisito para la autorización de comercialización. Dado que muchas moléculas fracasan en fases clínicas debido a propiedades ADMET desfavorables (Dowden & Munro, 2019; Harrison, 2016) su evaluación temprana mediante herramientas *in silico* contribuye a optimizar el proceso, reduciendo la inversión de tiempo y recursos en compuestos con baja probabilidad de éxito.

Hasta el año 2023, se habían reportado dieciocho plataformas en línea de acceso público que permiten predecir el perfil ADMET (Dulsat et al., 2023). ADMET-AI es el servidor en línea más recientemente reportado, cuya publicación data de mediados de 2024 (Swanson et al., 2024). En la Tabla 1 se presentan los diecinueve servidores en línea de acceso gratuito que permiten predecir diversas propiedades ADMET, ya sea de una sola molécula o de un conjunto de éstas. Además, se indican ejemplos de propiedades ADMET específicas que cada uno de estos servidores es capaz de estimar. Adicionalmente, el uso de estos servidores no requiere conocimientos computacionales avanzados, por ejemplo el manejo de lenguajes de programación.

Tabla 1
Servidores web de acceso libre para predecir parámetros ADMET
(parámetros representativos disponibles para predicción)

Propiedades ADMET		Parámetros ADMET disponibles para predicción																		
Absorción	Absorción intestinal																			
	Caco-2																			
	Biodisponibilidad																			
	Glicoproteína-P																			
Distribución	Tasa de unión a proteína plasmática																			
	Barrera hematoencefálica																			
Metabolismo	Sitios de metabolismo																			
	Estabilidad metabólica hepática																			
	Metabolitos																			
	CYP450																			
Excreción	Tiempo de vida media																			
	Aclaramiento																			
Toxicidad	hERG																			
	Carcinogenicidad																			
	Toxicidad aguda																			
	AMES																			
Propiedades fisicoquímicas	pKa																			
	logS																			
	logP																			
	Similitud con fármacos																			
Servidores web ¹		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19

¹ Cada número tiene un servidor web asociado, los cuales se enlistan a continuación: **1** (ADMETlab 3.0), **2** (admetSAR 3.0), **3** (ADMET-AI), **4** (BioTransformer 3.0), **5** (CYPRules), **6** (DrugLogit), **7** (Deep-PK), **8** (FAF-Drugs4), **9** (Lazar), **10** (MetaTox 2.0), **11** (NERDD), **12** (OCHEM), **13** (OSCADD), **14** (PreADMET), **15** (SmartCyp), **16** (SwissADME), **17** (VNN-ADMET), **18** (SOMP), **19** (XenoSite).

Fuente: adaptado de (Dulsat et al., 2023)

Postprint Espacio del Divulgador

Nota 1: Los colores indican la disponibilidad del parámetro en cada servidor web. La presencia de color en una celda significa que el servidor permite predecir dicho parámetro, mientras que las celdas en blanco indican que no está disponible.

Nota 2: Las propiedades fisicoquímicas pKa, logS y logP están relacionadas con el parámetro de absorción.

Nota 3: Se llevó a cabo la traducción al español con respecto a la tabla original en inglés.

Además, se actualizaron los servidores a su versión más actual (junio 2025), sus referencias bibliográficas, propiedades que pueden predecir y se añadió ADMET-AI.

Tabla 2
Servidores web de acceso libre para predecir parámetros ADMET
(enlaces de acceso y referencias)

Servidores web	Enlaces de acceso	Referencias
ADMET-AI	https://admet.ai.greenstonebio.com/	(Swanson et al., 2024)
ADMETlab 3.0	https://admetlab3.scbdd.com	(Fu et al., 2024)
Deep-PK	https://biosig.lab.uq.edu.au/deeppk/	(Myung et al., 2024)
MetaTox 2.0	https://www.way2drug.com/metatox	(Rudik et al., 2023)
BioTransformer 3.0	https://biotransformer.ca	(Wishart et al., 2022)
NERDD	https://nerdd.zbh.uni-hamburg.de	(Stork et al., 2020)
admetSAR 3.0	http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar3/ *	(Gu et al., 2024)
FAF-Drugs4	http://fafdrugs4.mti.univ-paris-diderot.fr *	(Lagorce et al., 2017)
SwissADME	http://www.swissadme.ch	(Daina et al., 2017)
VNN-ADMET	https://vnnadmet.bhsai.org/	(Schyman et al., 2017)
CYPRules	http://cyprules.cmdm.tw/ *	(Shao et al., 2015)
SOMP	http://www.way2drug.com/SOMP *	(Rudik et al., 2015)
XenoSite	http://swami.wustl.edu/xenosite	(Matlock et al., 2015)
Lazar	http://lazar.in-silico.ch	(Maunz et al., 2013)
DrugLogit	http://hermes.chem.ut.ee/~alfx/druglogit.html	(García-Sosa et al., 2012)
OCHEM	http://www.ochem.eu *	(Sushko et al., 2011)
OSCADD	http://crdd.osdd.net/raghava/metapred/	(Mishra et al., 2010)
SmartCyp	https://www.farma.ku.dk/smartsyp *	(Rydberg et al., 2010)
PreADMET	https://preadmet.webservice.bmdrc.org/	(Lee, 2004)

Fuente: elaboración propia.

* El enlace de acceso no fue funcional al probarlo el 8 de junio del 2026.

La predicción del perfil ADMET en los distintos servidores de acceso gratuito (Tabla 1) puede realizarse tanto para una molécula individual como para un conjunto de compuestos. En este contexto, las bases de datos de PNs adquieren especial relevancia, ya que, mediante las plataformas de predicción ADMET (Tabla 1), es posible analizar colecciones que abarcan desde decenas hasta miles de compuestos e identificar aquellas moléculas con perfiles farmacocinéticos favorables, lo cual resulta determinante para aumentar la probabilidad de éxito en las etapas de desarrollo clínico. Las bases de datos de PNs pueden clasificarse en acceso abierto y comerciales. Dentro de las bases de datos de PNs de acceso abierto se

encuentra COCONUT 2.0 con 695,133 moléculas, colocándose como la mayor colección de PNs (Chandrasekhar et al., 2025). SuperNatural 3.0 es la segunda mayor colección de PNs, la cual contiene 449,058 compuestos (Gallo et al., 2023). Además, dentro de las bases de datos de PNs de acceso abierto están aquellas que contienen exclusivamente compuestos aislados y caracterizados en determinadas regiones geográficas, tal es el caso de TCMBank, que es el mayor compendio de PNs provenientes de la medicina tradicional China, albergando 61,966 moléculas (Lv et al., 2023). ANPDB es la mayor colección de PNs de África, con aproximadamente 6,500 moléculas (Simoben et al., 2020). IMPPAT con aproximadamente 10,000 compuestos es la mayor base de datos de PNs de la India (Mohanraj et al., 2018). LANaPDB con 14,742 compuestos se coloca como la mayor colección de PNs de Latinoamérica (Gómez-García et al., 2024).

Tabla 3
Bases de datos representativas de productos naturales

Nombre de la base de datos	Número de compuestos	Accesibilidad	Enlace de acceso	Referencias
Collection of Open Natural Products (COCONUT) 2.0	721,902	Libre	https://coconut.naturalproducts.net/	(Chandrasekhar et al., 2025)
SuperNatural 3.0	449,048	Libre	http://bioinf-applied.charite.de/supernatural_3 ³	(Gallo et al., 2023)
Natural Products and Biological Sources (NPBS) Atlas	~218,000	Libre	https://biochemai.cstspace.cn/npbs/	(T. Xu et al., 2025)
Universal Natural Product Database	~213,000	Libre	http://oolonek.github.io/ISDB/	(J. Gu et al., 2013; <i>ISDB. A database of In-Silico predicted MS/MS spectrum of Natural Products</i> , n.d.)

Natural Product Activity and Species Source Database (NPASS)	94,413	Libre	https://bidd.group/NPASS/index.php	(H. Zhao et al., 2023)
The Natural Products Atlas 3.0	36,545	Libre	https://www.npatlas.org/	(Poynton et al., 2025)
Dictionary of Natural Products	~340,000	Comercial ^{1,2}	https://dnp.chemnetbase.com/chemical/ChemicalSearch.html?dswid=4552	(<i>Dictionary of Natural Products</i> 34.1, n.d.)
NAPRALERT	>200,000	Comercial ¹	https://pharmacognosy.pharmacy.uic.edu/napralert/	(<i>NAPRALERT</i> , n.d.)
AntiBase Library	102,366	Comercial	https://sciencesolutions.wiley.com/solutions/technique/screening/wiley-identifier-of-natural-products/	(<i>AntiBase Library</i> , n.d.)
TCMBank (China)	61,966	Libre	https://tcmbank.cn/	(Lv et al., 2023)
IMPPAT (India)	17,967	Libre	https://cb.imsc.res.in/imppat	(Vivek-Ananth et al., 2023)
ANPDB (África)	11,063	Libre	https://african-compounds.org	(Simoben et al., 2020)
Phyto4Health (Rusia)	3,128	Libre	http://www.way2drug.com/p4h/	(Ionov et al., 2023)

Adaptado y traducido de (Gómez-García & Medina-Franco, 2022).

¹ Se puede acceder libremente con ciertas limitaciones.

² Accesible para usuarios de la Universidad Nacional Autónoma de México.

³ El enlace de acceso no fue funcional al probarlo el 8 de junio del 2026.

Nota: Se llevó a cabo la traducción al español con respecto a la tabla original en inglés.

Además, se actualizó la información de la tabla a su versión más actual (junio 2025), y se añadieron los enlaces de acceso.

No obstante, también se puede recurrir a bases de datos de compuestos que no necesariamente son PNs, para identificar aquellos con un perfil ADMET deseable. Un ejemplo representativo es la base de datos de ChEMBL, que en su versión número 35 cuenta con 2,496,335 compuestos, la mayoría de ellos con actividad biológica reportada (Zdrazil et al., 2024). Otro

ejemplo representativo es la base de datos PubChem, la cual hasta el año 2025 contiene alrededor de 119 millones de compuestos, muchos de los cuales cuentan con actividad biológica reportada (S. Kim et al., 2025). Tanto ChEMBL como PubChem son bases de datos de acceso gratuito. Cabe destacar que las bases de datos moleculares mencionadas anteriormente se han utilizado innumerables veces en proyectos enfocados al descubrimiento de nuevos fármacos. Por otro lado, la predicción del perfil ADMET a partir de bases de datos moleculares es un ejemplo de la aplicación de metodologías computacionales durante el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos. En las secciones subsecuentes se expondrán algunos de los parámetros ADMET más relevantes, los cuales se pueden predecir mediante alguno de los servidores de acceso libre que se encuentran en la Tabla 1. Como ejemplo representativo, ADMET-AI, puede predecir todos los parámetros que se discutirán a continuación.

2. ABSORCIÓN

2.1. Permeabilidad Caco-2 y PAMPA

La permeación de un compuesto a través del intestino humano se puede estimar de dos maneras distintas. En el primer caso se emplea una monocapa de la línea celular Caco-2 (Cancer coli-2), la cual tiene su origen en células de adenocarcinoma colorrectal. Esta línea celular presenta características morfológicas y funcionales similares a las de los enterocitos (Wang et al., 2016). En el segundo caso se emplea una membrana artificial de fosfolípidos en un ensayo conocido como PAMPA (por sus siglas en inglés: parallel artificial membrane permeability assay). PAMPA destaca por ser económico, confiable y su alta capacidad de reproducibilidad (Avdeef, 2005). Aunque el ensayo de permeabilidad con Caco-2 refleja de manera más cercana las condiciones fisiológicas reales, el método PAMPA es ampliamente utilizado debido a su menor costo y su facilidad de implementación.

2.2. Biodisponibilidad oral

La biodisponibilidad oral es definida por la FDA como la tasa y el grado en que el ingrediente activo o la fracción activa de un producto farmacéutico se absorbe y queda disponible en el sitio de acción del fármaco (U.S. Food and Drug Administration [FDA], n.d.). Experimentalmente, la biodisponibilidad se determina midiendo la fracción del compuesto

que llega a la circulación sistémica después de una administración oral (M. T. Kim et al., 2014). La biodisponibilidad oral amplía la información proporcionada por la permeabilidad Caco-2 y PAMPA, ya que no solo predice si el compuesto es absorbido, sino que también determina la fracción que alcanza la circulación sistémica.

2.3. Solubilidad acuosa y liposolubilidad

La solubilidad se define como la cantidad de soluto necesaria para formar una disolución saturada en una cantidad dada de disolvente (Brown, 2009). La solubilidad acuosa de un compuesto es clave, ya que para poder ser absorbido por el intestino, primero debe disolverse en el contenido acuoso del tracto gastrointestinal. Un compuesto puede clasificarse de acuerdo a su grado de solubilidad acuosa empleando su valor de logS (Tabla 4) (Sorkun et al., 2019).

Tabla 4
Clasificación del grado de solubilidad acuosa de acuerdo al logS

	Insoluble	Ligeramente soluble	Soluble	Altamente soluble
Valores de logS	$\log S < -4$	$-4 \leq \log S < -2$	$-2 \leq \log S < 0$	$\log S \geq 0$

Fuente: elaboración propia.

Nota: Los intervalos se tomaron de la siguiente referencia (Sorkun et al., 2019).

Muchos de los medicamentos comercializados actualmente contienen moléculas que son ligeramente solubles o insolubles en agua. No obstante, se logra aumentar su solubilidad mediante técnicas que involucran la formulación farmacéutica, por ejemplo, solubilización mediante surfactantes, dispersión del fármaco en vehículos, modificación del hábito cristalino y reducción del tamaño de partícula. En el año 2023 fue publicado un artículo de revisión que discute las técnicas mencionadas anteriormente y otras más empleadas actualmente para mejorar la solubilidad acuosa (Arun Kumar Ms et al., 2023).

Por otra parte, la liposolubilidad de un compuesto es un parámetro clave dentro del diseño de fármacos, esto se debe a que las membranas celulares están compuestas por una bicapa lipídica, lo que permite que un fármaco con una lipofilidad adecuada atraviese la membrana por difusión pasiva. Un compuesto con una lipofilidad baja no tendrá la capacidad de atravesar la membrana celular, por el contrario, si es muy lipofílico puede quedarse atrapado

en ésta. El logP es utilizado comúnmente para cuantificar la liposolubilidad de un compuesto y se puede definir como el logaritmo en base 10 del coeficiente de partición octanol/agua (Waring, 2010). Dentro de las reglas de Lipinski, un conjunto empírico de lineamientos que predicen una biodisponibilidad oral favorable, se establece que el valor ideal de logP debe ser menor o igual a cinco (Lipinski et al., 2001). Actualmente, hay muchos métodos para predecir el valor de logP de un compuesto y pueden variar entre sí (Bergazin et al., 2021).

2.4. Glicoproteína-P

La glicoproteína-P es una bomba de expulsión que se encarga de eliminar diversas sustancias del interior celular, entre ellas numerosos fármacos. En el tracto intestinal, su presencia se concentra principalmente en el íleon y el colon, lo que contribuye significativamente a la baja absorción oral de varios medicamentos (Azman et al., 2022). Bloquear la acción de esta proteína puede mejorar la biodisponibilidad oral de los fármacos que son expulsados por este transportador.

En la Tabla 1 se presentan los servidores que permiten predecir si un compuesto químico puede bloquear la acción de la glicoproteína P. Por su parte, los servidores SwissADME (Daina et al., 2017) y vNN-ADMET (Schyman et al., 2017) permiten estimar si un compuesto puede ser reconocido y transportado al exterior celular por esta proteína.4.

3. DISTRIBUCIÓN

3.1. Volumen de distribución en estado estacionario

El volumen de distribución en estado estacionario (VDee) puede definirse como el cociente entre la cantidad total de fármaco en el organismo y su concentración plasmática una vez alcanzado el equilibrio de distribución (estado estacionario). El VDee refleja la tendencia de un fármaco a permanecer en el plasma o a desplazarse hacia otros compartimentos tisulares. Cuando el valor de VDee es superior a uno, indica que el compuesto se distribuye preferentemente fuera del plasma, acumulándose en otros tejidos del organismo. Cuando el valor de VDee es inferior a uno, se interpreta que el fármaco tiende a permanecer mayoritariamente en el compartimento plasmático, con una escasa distribución hacia otros tejidos. El valor de VDee por sí solo no garantiza que un compuesto llegue a su sitio de acción ni que ejerza su actividad farmacológica. Por lo tanto, un VDee elevado no implica

necesariamente una mayor eficacia, ni un valor bajo debe interpretarse como indicativo de una respuesta deficiente o problemática. El VDee es más bien un parámetro que ayuda a establecer la frecuencia con la que debe administrarse un fármaco (Mansoor & Mahabadi, 2025; Smith et al., 2018).

3.2. Tasa de unión a proteína plasmática

Los fármacos pueden unirse a proteínas plasmáticas, y únicamente la fracción no unida, conocida como fracción libre, es la que posee la capacidad de acceder al sitio donde ejercerá su acción terapéutica. La albúmina es la proteína plasmática principal a la cuál se unen los fármacos. En menor medida, también participan la α_1 -glicoproteína ácida y, en proporciones más bajas, las globulinas α , β y γ , así como las lipoproteínas (Testa et al., 2007). Los fármacos de naturaleza ácida tienden a unirse preferentemente a la albúmina, mientras que los compuestos básicos y lipofílicos muestran mayor afinidad por la α_1 -glicoproteína ácida y las lipoproteínas (Liu et al., 2014).

3.3. Barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica (BHE) es una estructura que actúa como sistema de protección del sistema nervioso central (SNC), limitando el paso de solutos hacia su interior. Este aspecto debe considerarse en el diseño de fármacos, ya sea para facilitar su acceso al SNC cuando se busca actuar sobre sus componentes, o para restringirlo y así minimizar posibles efectos adversos asociados a interacciones no deseadas en dicho sistema (Martins et al., 2012). La lipofilidad de un compuesto puede ajustarse con el fin de favorecer o reducir su capacidad para atravesar la BHE. Los fármacos liposolubles con un peso molecular entre 400 y 600 Da suelen tener la capacidad de cruzar dicha barrera. Sin embargo, es fundamental considerar que los compuestos altamente lipofílicos tienden a acumularse en órganos periféricos que no son el objetivo terapéutico, lo que prolonga su permanencia y acción, y puede dar lugar a efectos adversos significativos. Como alternativa para favorecer el paso a través de la BHE sin incrementar la lipofilia, se plantea el uso de sistemas específicos de liberación de fármacos (Wu et al., 2023).

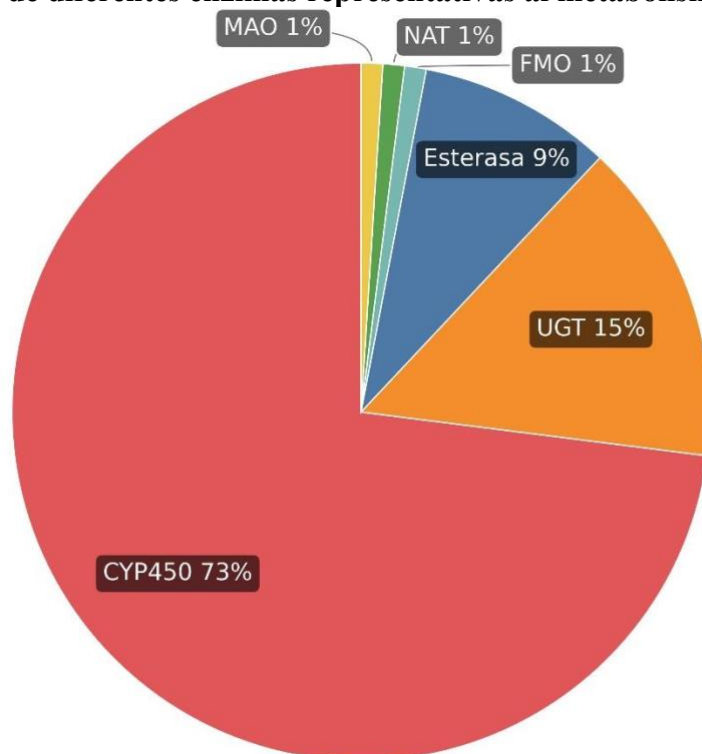
La inhibición de la glicoproteína-P es un factor que influye en la capacidad de los compuestos para atravesar la BHE, dado que esta proteína se expresa en dicha barrera (Miller et al.,

2008). En polifarmacia (uso simultáneo de múltiples fármacos), es importante tener en cuenta este fenómeno, ya que la inhibición de la glicoproteína-P puede permitir el ingreso al SNC de sustancias cuya entrada previamente era limitada por la acción de esta proteína.

4. METABOLISMO

El metabolismo al cual se someten los xenobióticos (sustancias extrañas al organismo), entre ellos los fármacos, tiene la función de facilitar su excreción, especialmente a través de los riñones. Los fármacos lipofílicos atraviesan con facilidad la membrana celular de los túbulos renales, lo que permite su reabsorción hacia el torrente sanguíneo. Por lo tanto, los fármacos lipofílicos deben ser metabolizados en el hígado para incrementar su polaridad y así facilitar su excreción, evitando su reabsorción en los túbulos renales (Susa et al., 2025). Otra función del metabolismo es reducir la toxicidad de los xenobióticos. Sin embargo, en algunos casos, pueden formarse metabolitos que son incluso más tóxicos que el compuesto original, o bien metabolitos tóxicos a partir de compuestos que inicialmente no lo eran. En la Figura 1 se muestran las enzimas que participan mayormente en el metabolismo de fármacos. No obstante, hay otras enzimas que no se encuentran representadas en la Figura 1, pero tienen un papel fundamental dentro del metabolismo de los fármacos, tal es el caso de la glutatión S-transferasa y las sulfotransferasas.

Figura 1
Contribución de diferentes enzimas representativas al metabolismo de fármacos



Fuente: adaptado de (M. Zhao et al., 2021).

Nota: CYP450, citocromo P450; UGT, UDP-glucuroniltransferasa;

FMO, monooxigenasa que contienen flavina; NAT, N-acetiltransferasa; MAO, monoamina oxidasa.

El citocromo P450 es la principal familia de enzimas que metabolizan fármacos (Figura 1). CYP450 es una familia de 57 isoenzimas distintas, pero las isoenzimas 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 y 1A2 son las más predominantes en el metabolismo de fármacos (Veith et al., 2009). Por lo anterior, las herramientas que predicen el metabolismo de compuestos (Tabla 1) suelen enfocarse en el CYP450 (prediciendo si un compuesto actúa como sustrato o inhibidor), especialmente en alguna de las cinco isoenzimas mencionadas.

5. EXCRECIÓN

5.1. Vida media

La vida media es el tiempo necesario para que la concentración de un fármaco (usualmente en sangre o plasma) se reduzca a la mitad de su valor inicial, siempre que dicha concentración disminuya siguiendo una cinética de primer orden (también conocida como cinética exponencial simple o logarítmico-lineal). Una vida media de entre 12 y 48 horas suele

considerarse ideal para la administración oral de fármacos una vez al día. Si la vida media es demasiado corta, puede ser necesario aumentar la frecuencia de dosificación para mantener niveles terapéuticos adecuados y evitar concentraciones altas. Por el contrario, una vida media excesivamente prolongada puede extender el tiempo requerido para la eliminación del fármaco, lo que podría favorecer su acumulación en el organismo y dificultar tanto el manejo de posibles efectos adversos como la realización de estudios clínicos cruzados (Smith et al., 2018).

5.2. Aclaramiento

El aclaramiento cuantifica la eliminación irreversible de un fármaco desde la matriz analizada (generalmente sangre o plasma) (Smith et al., 2019). Para determinar el aclaramiento *in vitro*, se utilizan comúnmente ya sea microsomas hepáticos (fragmentos del retículo endoplásmico de hepatocitos, ricos en enzimas metabolizadoras) o hepatocitos. Los microsomas hepáticos contienen una alta concentración de enzimas metabolizadoras, especialmente del sistema CYP450, aunque presentan la limitación de carecer de rutas metabólicas completas en comparación con los hepatocitos. A pesar de ello, su uso es frecuente debido a su menor costo a comparación de los hepatocitos. Por su parte, los hepatocitos poseen una mayor variedad de enzimas metabólicas y cofactores necesarios para diferentes vías de aclaramiento. Además del CYP450, los hepatocitos poseen varias enzimas de Fase I y Fase II, como la aldehído oxidasa, la monoamino oxidasa y la UDP-glucuroniltransferasa. Asimismo, los hepatocitos mantienen la integridad de la membrana celular y conservan la mayoría de las funciones de transporte, lo que los hace un modelo más cercano a un sistema *in vivo* en comparación con los microsomas hepáticos (Di et al., 2012). En la Tabla 1 se observa que solo algunos servidores web predicen el aclaramiento de un compuesto; entre ellos, ADMET-AI que predice tanto el aclaramiento microsomal como el mediado por hepatocitos.

6. TOXICIDAD

6.1. hERG

El canal de potasio hERG (por sus siglas en inglés: human ether-à-go-go related gene) se encuentra localizado en el corazón y desempeña un papel crucial en el intercambio entre el potencial de acción y el potencial de reposo. Su bloqueo se ha asociado con la aparición de

arritmias cardíacas; por esta razón, varios fármacos que inhiben este canal han sido retirados del mercado o su uso ha sido restringido de forma considerable (S. Wang et al., 2016). La cavidad del canal hERG es amplia y poco selectiva, lo que hace que una gran variedad de moléculas bioactivas tengan cierta probabilidad de unirse a él. No obstante, en la literatura se han reportado optimizaciones exitosas para reducir la afinidad de ciertos compuestos por el canal hERG, entre las cuales se incluyen la disminución de la lipofilia, la reducción de la basicidad, el evitar la presencia de átomos de nitrógeno con carga positiva, el aumento de la rigidez estructural y la modificación de las interacciones π - π , entre otras (K.-S. Kim & Kim, 2005).

6.2. Mutagenicidad

La prueba de Ames es el ensayo más utilizado para evaluar la mutagenicidad de un compuesto, que a su vez se relaciona con su potencial carcinogénico (capacidad de generar tumores). La prueba de Ames recibe su nombre en honor a su creador, el científico estadounidense Bruce N. Ames, quien la desarrolló en la década de 1970 (McCann et al., 1975). Para llevar a cabo la prueba se emplea una cepa de *Salmonella typhimurium* que ha sido modificada genéticamente para no poder biosintetizar histidina, que es un aminoácido esencial para su supervivencia. Por ello, cuando se cultiva en un medio con una cantidad muy limitada de histidina, la bacteria sólo puede dividirse unas pocas veces antes de detener su crecimiento. En este contexto, se añade al medio el compuesto que se desea evaluar. Si la bacteria logra crecer y formar colonias, se interpreta que el compuesto indujo mutaciones que revirtieron el defecto genético, restaurando así la capacidad de sintetizar histidina. En cambio, si no hay crecimiento, se considera que no se produjeron mutaciones y que la cepa continúa sin poder sintetizar histidina, lo que impide su proliferación (C. Xu et al., 2012).

6.3. Toxicidad aguda

La toxicidad oral aguda se relaciona generalmente con una única exposición al compuesto y se manifiesta en un período relativamente corto, por lo general inferior a 24 horas. Esta se cuantifica mediante la dosis letal media (DL₅₀), la cual corresponde a la dosis oral única estimada capaz de causar la muerte en el 50% de los animales de prueba (Morris-Schaffer & McCoy, 2021). De acuerdo a la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, US

EPA (por sus siglas en inglés: United States Environmental Protection Agency), un compuesto puede clasificarse en cuatro categorías según su grado de toxicidad aguda, en función de su valor de DL_{50} (Tabla 5) (U.S. Environmental Protection Agency [EPA], n.d.).

Tabla 5
Clasificación del grado de toxicidad aguda de acuerdo a la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos

Categoría	I	II	III	IV
DL_{50} (mg/kg)	$DL_{50} \leq 50$	$50 < DL_{50} \leq 500$	$500 < DL_{50} \leq 5000$	$DL_{50} > 5000$
Grado de toxicidad	Alto	Moderado	Bajo	Nulo

Fuente: elaboración propia.

PROSPECTIVA

La predicción del perfil ADMET mediante herramientas computacionales es un campo en evolución constante. Cada año se desarrollan nuevos servidores web de acceso libre orientados a esta tarea, y muchos de los ya existentes se actualizan de forma continua. Estas plataformas amplían progresivamente su capacidad para predecir nuevas propiedades, al tiempo que mejoran la exactitud de sus algoritmos de predicción conforme se hacen accesibles datos experimentales confiables que permiten mejorar el desempeño de los modelos predictivos. En este contexto, la precisión en la predicción del perfil ADMET de bases de datos de PNs se encuentra en constante mejora, lo que permite optimizar el proceso de selección de candidatos a nuevos fármacos y reducir el número de compuestos fallidos en etapas avanzadas. Asimismo, la aparición de nuevas bases de datos de acceso libre de PNs, junto con la actualización constante de las ya existentes, sigue incrementando la disponibilidad de compuestos para seleccionar aquellos con un perfil ADMET más favorable y, por tanto, con mayor probabilidad de éxito en el desarrollo de nuevos medicamentos. Por otro lado, también existen bases de datos con millones de compuestos orgánicos como ChEMBL y PubChem que se actualizan constantemente y pueden emplearse con el mismo propósito.

En este sentido, integrar de manera sistemática la predicción del perfil ADMET en el análisis

de bases de datos de PNs dentro del marco del DIFAC no solo permite descartar compuestos con propiedades desfavorables, sino también priorizar aquellos con un balance adecuado entre actividad biológica y perfil farmacocinético. Así, la combinación de bases de datos de acceso libre de PNs, con servidores de predicción ADMET y metodologías de inteligencia artificial, representa una estrategia integral para optimizar la identificación de candidatos a fármacos. En un contexto donde los costos y las tasas de fracaso en fases avanzadas siguen siendo elevados, la evaluación temprana y sistemática de perfiles ADMET se perfila como un componente indispensable para hacer más eficiente, racional y sostenible el descubrimiento de nuevos medicamentos a partir de PNs.

CONCLUSIONES

La predicción *in silico* del perfil ADMET en etapas tempranas del desarrollo de nuevos fármacos permite priorizar aquellas moléculas con mayores probabilidades de éxito y, de este modo, enfocar los recursos y tiempo en éstas. No obstante, en etapas más avanzadas del desarrollo de nuevos medicamentos, las agencias reguladoras exigen la realización de pruebas *in vivo* e *in vitro* para determinar el perfil ADMET, como parte del proceso necesario para autorizar su uso clínico en pacientes. Por otra parte, las bases de datos de PNs son una fuente invaluable de moléculas bioactivas, de entre las cuales COCONUT 2.0 es la mayor colección de libre acceso con casi 700,000 compuestos. TCMBank (China), ANPDB (África), IMPPAT (India) y LANaPDB (Latinoamérica) son ejemplos representativos de bases de datos de acceso libre con PNs aislados y caracterizados en determinadas regiones geográficas. A partir de estas bases de datos pueden emplearse servidores en línea gratuitos para poder identificar aquellos compuestos con un perfil ADMET favorable. Hasta el año 2024, se han reportado 19 plataformas en línea de acceso gratuito para predecir el perfil ADMET y cada una predice diferentes propiedades, de entre ellas, ADMET-AI es la plataforma más reciente. Por último, se expusieron algunas de las propiedades ADMET más relevantes, las cuales pueden ser predecidas mediante alguno de los servidores de acceso libre que fueron presentados. Entre ellas, la permeabilidad Caco-2 y PAMPA, biodisponibilidad oral, solubilidad acuosa, liposolubilidad y afinidad por glicoproteína-P como propiedades esenciales para que se lleve a cabo la absorción de xenobióticos, como pueden ser fármacos y candidatos a fármacos, entre ellos PNs. El volumen de distribución en estado estacionario, la tasa de unión a proteína plasmática y la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica

como ejemplos representativos de parámetros que describen la distribución de un xenobiótico en el organismo. Se presentaron las principales enzimas que participan en el metabolismo de xenobióticos en el ser humano, siendo la familia CYP450 la de mayor participación. La vida media y el aclaramiento fueron presentados como parámetros clave para explicar la eliminación de un xenobiótico del cuerpo. Afinidad por el canal hERG, mutagenicidad y toxicidad aguda se expusieron como ejemplos de parámetros de toxicidad que determinan si un candidato a fármaco puede completar con éxito los estudios de fases clínicas.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a los árbitros que aportaron una mejora a la estructura del artículo. Alejandro Gómez-García agradece a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por la beca otorgada CVU. 912137.

REFERENCIAS

Alqahtani, S. (2017). In silico ADME-Tox modeling: progress and prospects. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(11), 1147–1158.

<https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1389897>

AntiBase Library. (n.d.). Retrieved October 13, 2025, from

<https://sciencesolutions.wiley.com/solutions/technique/screening/wiley-identifier-of-natural-products/>

Arun Kumar Ms, Rajesh M, & Subramanian L. (2023). Solubility enhancement techniques: A comprehensive review. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 13(3), 414–449. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2023.13.3.0125>

Avdeef, A. (2005). The rise of PAMPA. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 1(2), 325–342. <https://doi.org/10.1517/17425255.1.2.325>

Azman, M., Sabri, A. H., Anjani, Q. K., Mustaffa, M. F., & Hamid, K. A. (2022). Intestinal absorption study: challenges and absorption enhancement strategies in improving oral drug delivery. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(8). <https://doi.org/10.3390/ph15080975>

Bergazin, T. D., Tielker, N., Zhang, Y., Mao, J., Gunner, M. R., Francisco, K., Ballatore, C., Kast, S. M., & Mobley, D. L. (2021). Evaluation of log P, pKa, and log D predictions from

the SAMPL7 blind challenge. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 35(7), 771–802. <https://doi.org/10.1007/s10822-021-00397-3>

Brown. (2009). *Química: La Ciencia Central, 11/ed.* (First Edition). Pearson Education.

Chandrasekhar, V., Rajan, K., Kanakam, S. R. S., Sharma, N., Weißenborn, V., Schaub, J., & Steinbeck, C. (2025). COCONUT 2.0: a comprehensive overhaul and curation of the collection of open natural products database. *Nucleic Acids Research*, 53(D1), D634–D643. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1063>

Chang, C.-C., Hsu, H.-J., Wu, T.-Y., & Liou, J.-W. (2022). Computer-aided discovery, design, and investigation of COVID-19 therapeutics. *Tzu Chi Medical Journal*, 34(3), 276–286. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_318_21

Cong, Y., Han, X., Wang, Y., Chen, Z., Lu, Y., Liu, T., Wu, Z., Jin, Y., Luo, Y., & Zhang, X. (2020). Drug Toxicity Evaluation Based on Organ-on-a-chip Technology: A Review. *Micromachines*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/mi11040381>

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>

Dictionary of Natural Products 34.1. (n.d.). Retrieved October 13, 2025, from <https://dnp.chemnetbase.com/faces/chemical/ChemicalSearch.xhtml>

Di, L., Keefer, C., Scott, D. O., Strelevitz, T. J., Chang, G., Bi, Y.-A., Lai, Y., Duckworth, J., Fenner, K., Troutman, M. D., & Obach, R. S. (2012). Mechanistic insights from comparing intrinsic clearance values between human liver microsomes and hepatocytes to guide drug design. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 441–448. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.06.043>

Dowden, H., & Munro, J. (2019). Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 18(7), 495-496. GSM 2024 h5-index 136. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00074-z>

Duan, F.-L., Duan, C.-B., Xu, H.-L., Zhao, X.-Y., Sukhbaatar, O., Gao, J., Zhang, M.-Z.,

- Zhang, W.-H., & Gu, Y.-C. (2024). AI-driven drug discovery from natural products. *Advanced Agrochem*, 3(3), 185–187. <https://doi.org/10.1016/j.aac.2024.06.003>
- Dulsat, J., López-Nieto, B., Estrada-Tejedor, R., & Borrell, J. I. (2023). Evaluation of free online ADMET tools for academic or small biotech environments. *Molecules*, 28(2). <https://doi.org/10.3390/molecules28020776>
- Fu, L., Shi, S., Yi, J., Wang, N., He, Y., Wu, Z., Peng, J., Deng, Y., Wang, W., Wu, C., Lyu, A., Zeng, X., Zhao, W., Hou, T., & Cao, D. (2024). ADMETlab 3.0: an updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W422–W431. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae236>
- Gallo, K., Kemmler, E., Goede, A., Becker, F., Dunkel, M., Preissner, R., & Banerjee, P. (2023). SuperNatural 3.0-a database of natural products and natural product-based derivatives. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D654–D659. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1008>
- Gangadevi, S., Badavath, V. N., Thakur, A., Yin, N., De Jonghe, S., Acevedo, O., Jochmans, D., Leyssen, P., Wang, K., Neyts, J., Yujie, T., & Blum, G. (2021). Kobophenol A Inhibits Binding of Host ACE2 Receptor with Spike RBD Domain of SARS-CoV-2, a Lead Compound for Blocking COVID-19. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 12(7), 1793–1802. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.0c03119>
- Gangwal, A., & Lavecchia, A. (2025). Artificial intelligence in natural product drug discovery: current applications and future perspectives. *Journal of Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c01257>
- Gao, H., Dai, R., & Su, R. (2023). Computer-aided drug design for the pain-like protease (PLpro) inhibitors against SARS-CoV-2. *Biomedicine & Pharmacotherapy (Biomedecine & Pharmacotherapie)*, 159, 114247. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114247>
- García-Sosa, A. T., Oja, M., Hetényi, C., & Maran, U. (2012). DrugLogit: logistic discrimination between drugs and nondrugs including disease-specificity by assigning probabilities based on molecular properties. *Journal of Chemical Information and*

Modeling, 52(8), 2165–2180. <https://doi.org/10.1021/ci200587h>

Gómez-García, A., Acuña Jiménez, D. A., Zamora, W. J., Barazorda-Ccahuana, H. L., Chávez-Fumagalli, M. Á., Valli, M., Andricopulo, A. D., Bolzani, V. da S., Olmedo, D. A., Solís, P. N., Núñez, M. J., Rodríguez Pérez, J. R., Valencia Sánchez, H. A., Cortés Hernández, H. F., Mosquera Martinez, O. M., & Medina-Franco, J. L. (2024). Latin american natural product database (lanapdb): an update. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 64(22), 8495–8509. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.4c01560>

Gómez-García, A., & Medina-Franco, J. L. (2022). Progress and impact of latin american natural product databases. *Biomolecules*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/biom12091202>

Gu, J., Gui, Y., Chen, L., Yuan, G., Lu, H.-Z., & Xu, X. (2013). Use of natural products as chemical library for drug discovery and network pharmacology. *Plos One*, 8(4), e62839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062839>

Gu, Y., Yu, Z., Wang, Y., Chen, L., Lou, C., Yang, C., Li, W., Liu, G., & Tang, Y. (2024). admetSAR3.0: a comprehensive platform for exploration, prediction and optimization of chemical ADMET properties. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W432–W438. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae298>

Harrison, R. K. (2016). Phase II and phase III failures: 2013-2015. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 15(12), 817–818. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.184>

Ionov, N., Druzhilovskiy, D., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2023). Phyto4Health: Database of Phytocomponents from Russian Pharmacopoeia Plants. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(7), 1847–1851. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01567>

ISDB. *A database of In-Silico predicted MS/MS spectrum of Natural Products*. (n.d.).

Retrieved January 13, 2025, from <http://oolonek.github.io/ISDB/>

Kim, K.-S., & Kim, E.-J. (2005). The phenothiazine drugs inhibit hERG potassium channels. *Drug and Chemical Toxicology*, 28(3), 303–313. <https://doi.org/10.1081/dct-200064482>

Kim, M. T., Sedykh, A., Chakravarti, S. K., Saiakhov, R. D., & Zhu, H. (2014). Critical

evaluation of human oral bioavailability for pharmaceutical drugs by using various cheminformatics approaches. *Pharmaceutical Research*, 31(4), 1002–1014.

<https://doi.org/10.1007/s11095-013-1222-1>

Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2025). PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Research*, 53(D1), D1516–D1525.

<https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059>

U.S. Environmental Protection Agency. (n.d.). *Label review manual: Chapter 7. Precautionary statements*.

<https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-03/documents/chap-07-jul-2014.pdf>

Lagorce, D., Bouslama, L., Becot, J., Miteva, M. A., & Villoutreix, B. O. (2017). FAF-Drugs4: free ADME-tox filtering computations for chemical biology and early stages drug discovery. *Bioinformatics*, 33(22), 3658–3660.

<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx491>

Lee, S. K. (2004). *preADMET*. <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>

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.

[https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)

Liu, X., Wright, M., & Hop, C. E. C. A. (2014). Rational use of plasma protein and tissue binding data in drug design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(20), 8238–8248.

<https://doi.org/10.1021/jm5007935>

Lv, Q., Chen, G., He, H., Yang, Z., Zhao, L., Zhang, K., & Chen, C. Y.-C. (2023). TCMBank-the largest TCM database provides deep learning-based Chinese-Western medicine exclusion prediction. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 127.

<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01339-1>

Mansoor, A., & Mahabadi, N. (2025). Volume of Distribution. In *StatPearls*. StatPearls

Publishing.

Martins, I. F., Teixeira, A. L., Pinheiro, L., & Falcao, A. O. (2012). A Bayesian approach to in silico blood-brain barrier penetration modeling. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(6), 1686–1697. <https://doi.org/10.1021/ci300124c>

Matlock, M. K., Hughes, T. B., & Swamidass, S. J. (2015). XenoSite server: a web-available site of metabolism prediction tool. *Bioinformatics*, 31(7), 1136–1137. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu761>

Maunz, A., Gütlein, M., Rautenberg, M., Vorgrimmler, D., Gebele, D., & Helma, C. (2013). lazar: a modular predictive toxicology framework. *Frontiers in Pharmacology*, 4, 38. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00038>

McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E., & Ames, B. N. (1975). Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(12), 5135–5139. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.12.5135>

Miller, D. S., Bauer, B., & Hartz, A. M. S. (2008). Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*, 60(2), 196–209. <https://doi.org/10.1124/pr.107.07109>

Mishra, N. K., Agarwal, S., & Raghava, G. P. (2010). Prediction of cytochrome P450 isoform responsible for metabolizing a drug molecule. *BMC Pharmacology*, 10, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2210-10-8>

Mohanraj, K., Karthikeyan, B. S., Vivek-Ananth, R. P., Chand, R. P. B., Aparna, S. R., Mangalapandi, P., & Samal, A. (2018). IMPPAT: A curated database of Indian Medicinal Plants, Phytochemistry And Therapeutics. *Scientific Reports*, 8(1), 4329. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22631-z>

Morris-Schaffer, K., & McCoy, M. J. (2021). A review of the ld_{50} and its current role in hazard communication. *ACS Chemical Health & Safety*, 28(1), 25–33. <https://doi.org/10.1021/acs.chas.0c00096>

Myung, Y., de Sá, A. G. C., & Ascher, D. B. (2024). Deep-PK: deep learning for small molecule pharmacokinetic and toxicity prediction. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W469–W475. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae254>

NAPRALERT. (n.d.). Retrieved October 13, 2025, from <https://pharmacognosy.pharmacy.uic.edu/napralert/>

Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83(3), 770–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>

U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). *Orange Book Preface*. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/orange-book-preface#endnote-8>

Panigrahi, B. S., Dogra, A., Sivakumar, K., Diwakar, S., Bagal, Y. S., & Upadhye, M. (2024). Big data and AI in natural product drug discovery: uncovering hidden medicinal chemistry gems. *2024 Ninth International Conference on Science Technology Engineering and Mathematics (ICONSTEM)*, 1–5. <https://doi.org/10.1109/ICONSTEM60960.2024.10568743>

Poynton, E. F., van Santen, J. A., Pin, M., Contreras, M. M., McMann, E., Parra, J., Showalter, B., Zaroubi, L., Duncan, K. R., & Linington, R. G. (2025). The Natural Products Atlas 3.0: extending the database of microbially derived natural products. *Nucleic Acids Research*, 53(D1), D691–D699. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1093>

Rudik, A., Dmitriev, A., Lagunin, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2015). SOMP: web server for in silico prediction of sites of metabolism for drug-like compounds. *Bioinformatics*, 31(12), 2046–2048. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv087>

Rudik, A. V., Dmitriev, A. V., Lagunin, A. A., Filimonov, D. A., & Poroikov, V. V. (2023). MetaTox 2.0: Estimating the Biological Activity Spectra of Drug-like Compounds Taking into Account Probable Biotransformations. *ACS Omega*, 8(48), 45774–45778. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c06119>

Rydberg, P., Gloriam, D. E., & Olsen, L. (2010). The SMARTCyp cytochrome P450 metabolism prediction server. *Bioinformatics*, 26(23), 2988–2989.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq584>

Sabe, V. T., Ntombela, T., Jhamba, L. A., Maguire, G. E. M., Govender, T., Naicker, T., & Kruger, H. G. (2021). Current trends in computer aided drug design and a highlight of drugs discovered via computational techniques: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 224, 113705. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113705>

Saldívar-González, F. I., Aldas-Bulos, V. D., Medina-Franco, J. L., & Plisson, F. (2022). Natural product drug discovery in the artificial intelligence era. *Chemical Science (Royal Society of Chemistry : 2010)*, 13(6), 1526–1546. <https://doi.org/10.1039/d1sc04471k>

Schneider, M. R., Oelgeschlaeger, M., Burgdorf, T., van Meer, P., Theunissen, P., Kienhuis, A. S., Piersma, A. H., & Vandebriel, R. J. (2021). Applicability of organ-on-chip systems in toxicology and pharmacology. *Critical Reviews in Toxicology*, 51(6), 540–554.
<https://doi.org/10.1080/10408444.2021.1953439>

Schyman, P., Liu, R., Desai, V., & Wallqvist, A. (2017). vnn web server for ADMET predictions. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 889. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00889>

Shao, C.-Y., Su, B.-H., Tu, Y.-S., Lin, C., Lin, O. A., & Tseng, Y. J. (2015). CypRules: a rule-based P450 inhibition prediction server. *Bioinformatics*, 31(11), 1869–1871.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv043>

Simoben, C. V., Qaseem, A., Moumbock, A. F. A., Telukunta, K. K., Günther, S., Sippl, W., & Ntie-Kang, F. (2020). Pharmacoinformatic Investigation of Medicinal Plants from East Africa. *Molecular Informatics*, 39(11), e2000163. <https://doi.org/10.1002/minf.202000163>

Siva Kumar, B., Anuragh, S., Kammala, A. K., & Ilango, K. (2022). Computer Aided Drug Design Approach to Screen Phytoconstituents of Adhatoda vasica as Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease Enzyme. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(2).
<https://doi.org/10.3390/life12020315>

Smith, D. A., Beaumont, K., Maurer, T. S., & Di, L. (2018). Relevance of Half-Life in Drug

Design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(10), 4273–4282.

<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00969>

Smith, D. A., Beaumont, K., Maurer, T. S., & Di, L. (2019). Clearance in drug design.

Journal of Medicinal Chemistry, 62(5), 2245–2255.

<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01263>

Sorkun, M. C., Khetan, A., & Er, S. (2019). AqSolDB, a curated reference set of aqueous solubility and 2D descriptors for a diverse set of compounds. *Scientific Data*, 6(1), 143.

<https://doi.org/10.1038/s41597-019-0151-1>

Stork, C., Embruch, G., Šicho, M., de Bruyn Kops, C., Chen, Y., Svozil, D., & Kirchmair, J. (2020). NERDD: a web portal providing access to in silico tools for drug discovery.

Bioinformatics, 36(4), 1291–1292. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz695>

Susa, S. T., Hussain, A., & Preuss, C. V. (2025). Drug Metabolism. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Sushko, I., Novotarskyi, S., Körner, R., Pandey, A. K., Rupp, M., Teetz, W., Brandmaier, S., Abdelaziz, A., Prokopenko, V. V., Tanchuk, V. Y., Todeschini, R., Varnek, A., Marcou, G., Ertl, P., Potemkin, V., Grishina, M., Gasteiger, J., Schwab, C., Baskin, I. I., ... Tetko, I. V. (2011). Online chemical modeling environment (OCHEM): web platform for data storage, model development and publishing of chemical information. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 25(6), 533–554. <https://doi.org/10.1007/s10822-011-9440-2>

Swanson, K., Walther, P., Leitz, J., Mukherjee, S., Wu, J. C., Shivnaraine, R. V., & Zou, J. (2024). ADMET-AI: a machine learning ADMET platform for evaluation of large-scale chemical libraries. *Bioinformatics*, 40(7). <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btae416>

Takebe, T., Imai, R., & Ono, S. (2018). The current status of drug discovery and development as originated in united states academia: the influence of industrial and academic collaboration on drug discovery and development. *Clinical and Translational Science*, 11(6), 597–606. <https://doi.org/10.1111/cts.12577>

Testa, B., Folkers, G., Kramer, S., & Wunderli-allenspach, H. (2007). *Pharmacokinetic*

Profiling In Drug Research: Biological, Physicochemical, And Computational Strategies.
John Wiley & Sons.

Veith, H., Southall, N., Huang, R., James, T., Fayne, D., Artemenko, N., Shen, M., Inglese, J., Austin, C. P., Lloyd, D. G., & Auld, D. S. (2009). Comprehensive characterization of cytochrome P450 isozyme selectivity across chemical libraries. *Nature Biotechnology*, 27(11), 1050–1055. <https://doi.org/10.1038/nbt.1581>

Vivek-Ananth, R. P., Mohanraj, K., Sahoo, A. K., & Samal, A. (2023). IMPPAT 2.0: an enhanced and expanded phytochemical atlas of indian medicinal plants. *ACS Omega*, 8(9), 8827–8845. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00156>

Wang, N.-N., Dong, J., Deng, Y.-H., Zhu, M.-F., Wen, M., Yao, Z.-J., Lu, A.-P., Wang, J.-B., & Cao, D.-S. (2016). ADME Properties Evaluation in Drug Discovery: Prediction of Caco-2 Cell Permeability Using a Combination of NSGA-II and Boosting. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 56(4), 763–773. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00642>

Wang, S., Sun, H., Liu, H., Li, D., Li, Y., & Hou, T. (2016). ADMET Evaluation in Drug Discovery. 16. Predicting hERG Blockers by Combining Multiple Pharmacophores and Machine Learning Approaches. *Molecular Pharmaceutics*, 13(8), 2855–2866. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00471>

Wang, Y., Wang, F., Liu, W., Geng, Y., Shi, Y., Tian, Y., Zhang, B., Luo, Y., & Sun, X. (2024). New drug discovery and development from natural products: Advances and strategies. *Pharmacology & Therapeutics*, 264, 108752. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108752>

Waring, M. J. (2010). Lipophilicity in drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 5(3), 235–248. <https://doi.org/10.1517/17460441003605098>

Wishart, D. S., Tian, S., Allen, D., Oler, E., Peters, H., Lui, V. W., Gautam, V., Djoumbou-Feunang, Y., Greiner, R., & Metz, T. O. (2022). BioTransformer 3.0-a web server for accurately predicting metabolic transformation products. *Nucleic Acids Research*, 50(W1), W115–W123. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac313>

Wu, D., Chen, Q., Chen, X., Han, F., Chen, Z., & Wang, Y. (2023). The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 217. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01481-w>

Xu, C., Cheng, F., Chen, L., Du, Z., Li, W., Liu, G., Lee, P. W., & Tang, Y. (2012). In silico prediction of chemical Ames mutagenicity. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(11), 2840–2847. <https://doi.org/10.1021/ci300400a>

Xu, T., Dai, J., Li, Y., Zhou, J., Zhao, Y., Chen, W., & Xue, X.-S. (2025). NPBS Atlas: a comprehensive data resource for exploring the biological sources of natural products. *Journal of Cheminformatics*, 17(1), 172. <https://doi.org/10.1186/s13321-025-01116-y>

Zdrazil, B., Felix, E., Hunter, F., Manners, E. J., Blackshaw, J., Corbett, S., de Veij, M., Ioannidis, H., Lopez, D. M., Mosquera, J. F., Magarinos, M. P., Bosc, N., Arcila, R., Kizilören, T., Gaulton, A., Bento, A. P., Adasme, M. F., Monecke, P., Landrum, G. A., & Leach, A. R. (2024). The ChEMBL Database in 2023: a drug discovery platform spanning multiple bioactivity data types and time periods. *Nucleic Acids Research*, 52(D1), D1180–D1192. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1004>

Zeng, T., Li, J., & Wu, R. (2024). Natural product databases for drug discovery: Features and applications. *Pharmaceutical Science Advances*, 2, 100050. <https://doi.org/10.1016/j.pscia.2024.100050>

Zhao, H., Yang, Y., Wang, S., Yang, X., Zhou, K., Xu, C., Zhang, X., Fan, J., Hou, D., Li, X., Lin, H., Tan, Y., Wang, S., Chu, X.-Y., Zhuoma, D., Zhang, F., Ju, D., Zeng, X., & Chen, Y. Z. (2023). NPASS database update 2023: quantitative natural product activity and species source database for biomedical research. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D621–D628. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1069>

Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L., & Qin, S. (2021). Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23). <https://doi.org/10.3390/ijms222312808>

CC BY-NC-ND