

Propiedades fisicoquímicas de fármacos antiparasitarios convencionales basadas en la regla de cinco de Lipinski

Physicochemical Properties of Conventional Antiparasitic Drugs Based on Lipinski's Rule of Five

Adiel González González¹ <https://orcid.org/0000-0002-5046-0983>

Lars Gille² <https://orcid.org/0000-0003-1223-0201>

Lianet Monzote Fidalgo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1958-809X>

¹Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

²Universidad de Medicina Veterinaria Instituto de Farmacología y Toxicología, Departamento de Ciencias Biomédicas. Viena, Austria.

*Autor para la correspondencia: monzote@ipk.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las infecciones causadas por parásitos protozoarios y helmintos son responsables de una morbilidad y mortalidad significativas tanto en las regiones tropicales como subtropicales. En el proceso de descubrimiento de fármacos antiparasitarios, se han identificado una serie de criterios genéricos, que incluyen las propiedades fisicoquímicas que podrían predecir una terapia oral. Según ellos, una molécula ideal cumpliría con la regla de cinco de Lipinski (RO5).

Objetivo: En este trabajo se realizó un análisis general basado en propiedades físico-químicas para fármacos antiparasitarios de uso clínico contra los principales protozoos y helmintos parásitos de importancia médica.

Metodología: Se dibujó la estructura química de 57 compuestos antiparasitarios en el programa Biovia draw y se obtuvieron mediante modelación computacional,

las propiedades fisicoquímicas que permitieron analizar los resultados según la regla de Lipinski.

Resultados: El análisis mostró que, de 57 antiparasitarios, 80,7 % (n = 46) cumplen la regla de Lipinski; mientras que la anfotericina B y la suramina fallan en 3 reglas. Por otra parte, se mostró que, entre las enfermedades, los compuestos más críticos que no cumplieron con R05 son los que se recomiendan contra la leishmaniosis, con tres de los medicamentos incluidos en la terapia convencional. Finalmente, aunque la mayoría de los antiparasitarios se administran por vía oral, algunos de estos compuestos fallan en uno o dos parámetros de la R05; mientras que los compuestos que deberían administrarse por vía parenteral fallan hasta tres reglas.

Conclusión: Con el presente trabajo, se sugiere que, en el desarrollo de medicamentos antiparasitarios, aquellos que demostraron potencial farmacológico no deberían perder prioridad, aunque si sus parámetros fisicoquímicos estén fuera del rango deseable, en particular contra la leishmaniasis.

Palabras clave: antiparasitario; leishmaniasis; regla de Lipinski; propiedades fisicoquímicas; regla de los cinco.

ABSTRACT

Introduction: Infections caused by protozoan parasites and helminths are responsible for significant morbidity and mortality in both tropical and subtropical regions. In the antiparasitic drug discovery process, a number of generic criteria have been identified, including physicochemical properties that might predict oral therapy. According to them, an ideal molecule would comply with Lipinski's rule of five (R05).

Objective: In this work, a general analysis based on physicochemical properties was performed for antiparasitic drugs for clinical use against the main parasitic protozoa and helminths of medical importance.

Methods: The chemical structure of 57 antiparasitic compounds was drawn in the Biovia draw program and the physicochemical properties were automatically improved, allowing the results to be analyzed according to Lipinski's rule.

Results: The first analysis showed that of 57 antiparasitics, 80.7% (n = 46) complied with Lipinski's rule; while amphotericin B and suramin fail 3 rules. On the other hands, among the diseases, the most critical compounds that did not meet RO5 are those recommended against leishmaniasis, with three of the drugs included in conventional therapy. Finally, although most antiparasitics are administered orally, some of these compounds fail in one or two RO5 parameters; while compounds that should be administered parenterally fail up to 3 rules.

Conclusion: In this work, we can suggest that the development of antiparasitic drugs, those that demonstrated pharmacological potential should not lose priority if the physicochemical parameters are outside the desirable range, particularly against leishmaniasis.

Keywords: antiparasitic; leishmaniasis; Lipinski's rule; physicochemical properties; rule of five.

Recibido: 20/03/2023

Aceptado: 03/05/2023

Introducción

Las infecciones causadas por parásitos protozoarios y helmínticos son responsables de una morbilidad y mortalidad significativas en las regiones tropicales y subtropicales, que continúan asignando al mundo enormes costos en términos de salud humana y desarrollo socioeconómico.^(1,2) La mayoría de las enfermedades parasitarias se controlan con la utilización de fármacos comerciales, lo que ha dado lugar a problemas de salud no resueltos en todo el mundo asociados especialmente con la pobreza.^(2,3) Entre ellas, la malaria, la leishmaniasis y la tripanosomiasis constituyen un importante problema de salud

en todo el mundo, en especial en aquellos países en vías de desarrollo, que muchas veces carecen de acceso a herramientas preventivas.⁽³⁾ Otro ejemplo son las infecciones parasitarias intestinales que afectan aproximadamente a 3,5 billones de pacientes, principalmente niños en edad escolar.⁽⁴⁾

Hasta la actualidad, no se han comercializado con éxito vacunas para humanos contra estos patógenos, por lo que el enfoque principal para su manejo se basa en el tratamiento farmacológico.⁽³⁾ Sin embargo, en cuanto al tratamiento, las enfermedades parasitarias aquí mencionadas, presentan varios factores en común que limitan su control. Mientras que para algunos parásitos los tratamientos involucran combinaciones de medicamentos con efectos secundarios graves, para otros, las terapias químicas no son satisfactorias debido a la aparición de resistencia a los medicamentos. En este escenario, urge la búsqueda de nuevos agentes antiparasitarios, aunque este proceso requiere tanto de grandes presupuestos como de largos tiempos de desarrollo.^(3,5)

En el proceso de descubrimiento de fármacos, una serie de criterios internacionales, identificados por diferentes paneles de expertos para el desarrollo de nuevas terapias, cubren dos características principales. El primero se centra en los criterios biológicos específicos, que incluyen la actividad, la potencia y la eficacia. El segundo punto está relacionado con los criterios específicos de los compuestos, que implican principalmente las propiedades fisicoquímicas. Este enfoque podría definir el metabolismo y la farmacocinética de fármacos que son predictivos de una terapia oral deseable. En este sentido, el modelado asistido por ordenador para optimizar un fármaco exitoso se ha introducido como un criterio relevante en el campo de la investigación y el desarrollo de fármacos.⁽⁶⁾

Entre ellos, una molécula de fármaco ideal cumpliría con las pautas descritas de la regla de Lipinski,⁽⁷⁾ también conocida como regla de los cinco (RO5). El término “regla de los cinco” o “RO5” predice la absorción o permeabilidad del fármaco y se refiere al hecho de que cada parámetro es 5 o un múltiplo de 5. Según Lipinski y col.,⁽⁷⁾ una molécula cumple con el RO5 si: peso molecular (PM) < 500 Da (la masa de una molécula dada medida en daltons); número de aceptores de enlaces de hidrógeno (AEH) ≤ 10 (todos los átomos de nitrógeno u oxígeno); donadores de enlaces de hidrógeno (DEH) ≤ 5 (el número total de enlaces nitrógeno-hidrógeno y

oxígeno-hidrógeno), y LogP (Logaritmo del coeficiente de partición octanol-agua) \leq 5 (coeficiente de partición para el sistema de dos fases que consiste en n-octanol y agua). La violación de dos o más de estas condiciones predice una molécula como un fármaco no disponible por vía oral.

Después de la publicación de RO5, los modelos computacionales se han utilizado ampliamente en la investigación médica para la detección inicial de fármacos de moléculas pequeñas. Esta selección preliminar tiene el objetivo de ahorrar costos y proporcionar una guía para los medicamentos utilizados clínicamente,⁽⁸⁾ y hoy en día constituyen parte de un gran conjunto de propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET).⁽⁹⁾ En este contexto, se llevó a cabo un análisis general de las propiedades físicoquímicas de los fármacos antiparasitarios de uso clínico contra los principales protozoos y helmintos de importancia médica.

Métodos

Compuestos

De acuerdo con la literatura existente, se seleccionaron fármacos antiparasitarios convencionales de uso clínico. Se incluyeron un total de 57 compuestos (tabla 1): 44 para parásitos protozoarios, 12 para parásitos helmínticos y uno útil tanto para protozoos como para helmintos.

Propiedades físicoquímicas

La estructura química de cada compuesto se dibujó en el programa BIOVIA Draw 2018 Versión 18.1.0.1601 (Dassault Systèmes). Posteriormente, las propiedades físicoquímicas se obtuvieron automáticamente, incluidas las violaciones de PM, AEH, DEH, LogP y Lipinski. Los datos se exportaron a Excel Microsoft 2010 y se almacenaron en una hoja de cálculo. Se analizaron los resultados de la predicción de la violación de los criterios RO5 según fármaco, parámetro físico-químico, enfermedad y vía de administración.

Resultados

Los resultados mostraron que, de 57 antiparasitarios, 46 (80,7 %) cumplen con la R05 (tabla 1). De hecho (fig. 1), el PM de 47 (82,8 %) compuestos fue < 500 Da y el AEH de 49 (86,2 %) fue ≤ 10 ; mientras que el DEH de 51 (89,7 %) fue ≤ 5 y LogP de 55 (96,6 %) fue ≤ 5 . Es de destacar que la anfotericina B y la suramina no cumplen con tres criterios, la azitromicina y la ivermectina no cumplen con dos criterios; mientras que el antimonio de meglumina y la piperquina no cumplen con un criterio (tabla 1; fig. 1). Con base en los datos predichos, se pudieron apreciar resultados específicos (fig. 1).

Tabla 1 – Principales fármacos antiparasitarios utilizados clínicamente y violaciones de la R05.

No.	Fármacos	Enfermedades	Vía de administración	Violaciones de la regla de R05
1	Albendazol	parásitos helmínticos	oral	0
2	Alopurinol	leishmaniosis	oral, parenteral	0
3	Amodiaquina	malaria	oral	0
4	Anfotericina B	leishmaniosis	parenteral	3
5	Atovacuona	malaria/toxoplasmosis	oral	0
6	Arteméter	malaria	oral, parenteral	0
7	Artemisinina	malaria	oral	0
8	Artesunato	malaria	oral, parenteral	0
9	Azitromicina	toxoplasmosis	oral	2
10	Bencimidazol	Enfermedades de Chagas	parenteral	0
11	Biotinol	fasciolosis	oral, parenteral	0
12	Cloroquina	malaria y fasciolosis	oral, parenteral	0
13	Clindamicina	toxoplasmosis	oral, parenteral	0
14	Dietilcarbamazina	filariosis linfática y oncocercosis	oral	0
15	Dihidroemetina	fasciolosis	parenteral	0
16	Dihidroartemisinina	malaria	oral	0
17	Diloxanida	parásitos protozoos intestinales	oral	0

18	Diminazeno	Tripanosomiosis Africana Humana	parenteral	0
19	Doxiciclina	malaria	oral	1
20	Difluorometilornitina	Tripanosomiosis Africana Humana	parenteral	0
21	Eflornitina	Tripanosomiosis Africana Humana	parenteral, tópico	0
22	Emetina	parásitos protozoos intestinales	oral, parenteral	0
23	Furazolidona	parásitos protozoos intestinales	oral	0
24	Glucantime	leishmaniosis	parenteral	1
25	Yodoquinol	parásitos protozoos intestinales	oral	0
26	Ivermectina	filariosis linfática y oncocercosis	oral, parenteral	2
27	Lumefantrina	malaria	oral	2
28	Mebendazol	toxocarosis y parásitos helmínticos intestinales	oral	0
29	Mefloquina	malaria	oral	0
30	Melarsoprol	Tripanosomiasis Africana Humana	parenteral	0
31	Mepacrina	parásitos protozoos intestinales	oral	0
32	Metrifonato	esquistosomiosis	oral	0
33	Metronidazol	trichomoniosis y parásitos protozoos intestinales	oral	0
34	Miltefosina	leishmaniosis	oral	0
35	Nifurtimox	Enfermedades de Chagas	parenteral	0
36	Nitazoxanida	trichomoniosis y parásitos protozoos intestinales	oral	0
37	Oxamniquina	esquistosomiosis	oral	0
38	Paromomicina	leishmaniosis	parenteral y tópico	3
39	Pentamidina	Tripanosomiosis Africana Humana y leishmaniosis	parenteral	0
40	Pentostam	leishmaniosis	parenteral	3
41	Piperaquina	malaria	oral	1

42	Praziquantel	esquistosomiosis y parásitos helmínticos intestinales	oral	0
43	Primaquina	malaria	oral	0
44	Proguanil	malaria	oral	0
45	Pirantel	parásitos helmínticos intestinales	oral	0
46	Primetamina	toxoplasmosis	oral	0
47	Quinina	malaria	oral, parenteral	1
48	Secnidazol	amebiosis, giardiosis	oral	0
49	Espiramicina	toxoplasmosis	oral, rectal, parenteral	2
50	Sulfadiazina	toxoplasmosis	oral	0
51	Sulfametoxazol	toxoplasmosis	oral, parenteral	0
52	Suramina	Tripanosomiosis Africana Humana	parenteral	3
53	Tiabendazol	toxocarosis	oral	0
54	Tinidazol	trichomoniosis y parásitos protozoos intestinales	oral	0
55	Triclabendazol	fasciolosis	oral	0
56	Trimetoprima	toxoplasmosis	oral, parenteral	0
57	Triparsamida	Tripanosomiosis Africana Humana	parenteral	0

Leyenda:^a: mezcla de Ivermectina 1a y 1b.

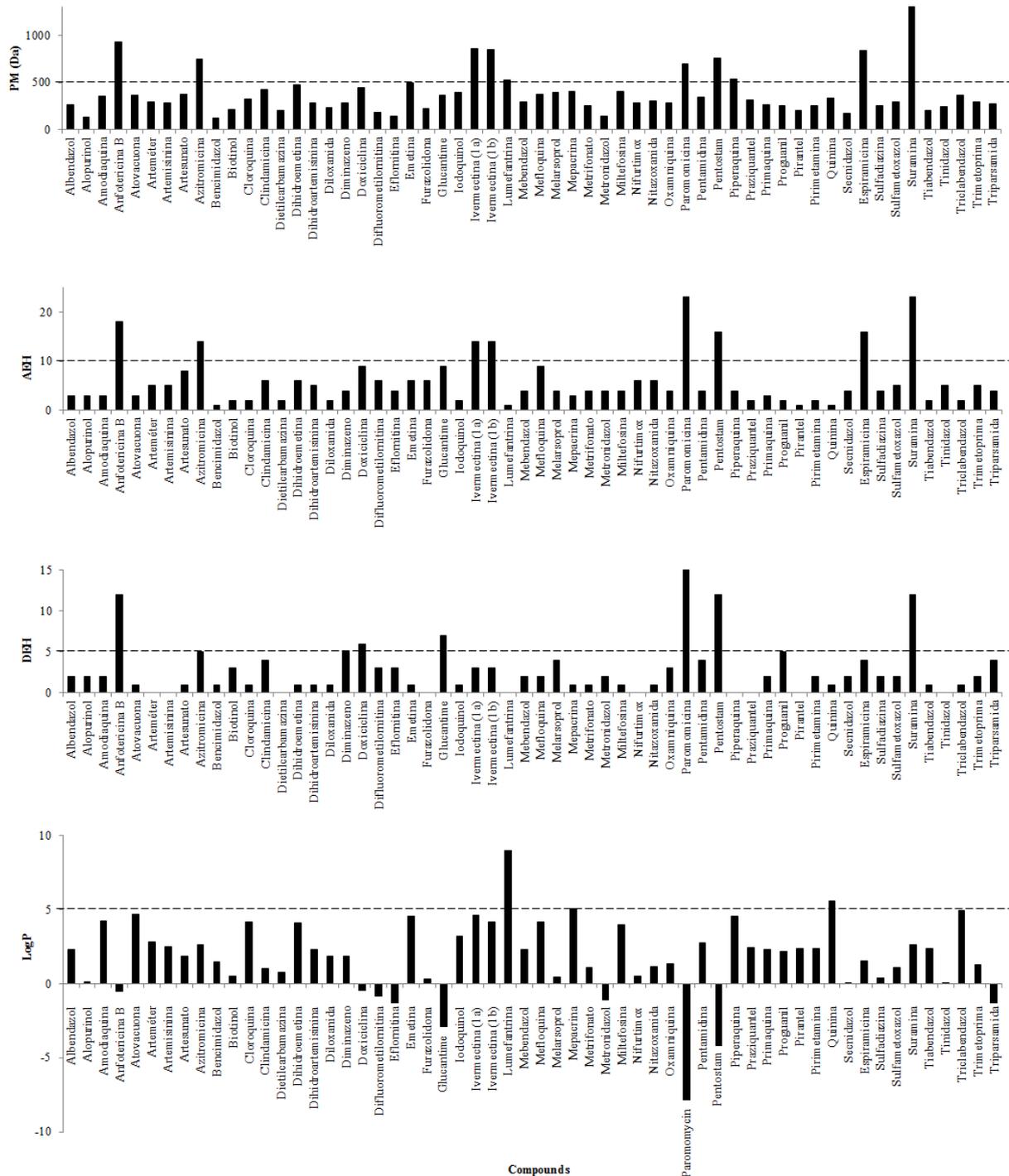


Fig. 1 – Propiedades fisicoquímicas de 57 fármacos antiparasitarios de uso clínico en consonancia con la RO5. A: 10 compuestos tienen un PM > 500 Da; B: 8 tienen un AEH > 10; C: 6 tienen un DEH > 5; D: 2 tienen un LogP > 5. PM: Peso molecular; AEH: Número de grupos aceptores de enlaces de hidrógeno; DEH: Número de grupos donantes de enlaces de hidrógeno; LogP: Logaritmo del coeficiente de partición octanol-agua.

Posteriormente, se realizó además una comparación entre los resultados por grupos de fármacos para una enfermedad parasitaria específica (tabla 2), entre las cuales los fármacos antihelmínticos mostraron un mayor porcentaje de cumplimiento de la R05. En general, los compuestos contra la leishmaniosis, enfermedad protozoaria, fueron los que presentaron mayor número de violaciones de esta regla.

Tabla 2 - Número, rango de los parámetros fisicoquímicos y cumplimiento de la R05 de los fármacos antiparasitarios utilizados en la clínica según las enfermedades parasitarias

Enfermedad	Número de fármacos	Rango de los parámetros				Cumplen con la R05 (%)
		PM (Da)	AEH	DEH	Log P	
PROTOZOOS	45	118-1297	1 - 23	0 - 15	-7,8 - 9,0	77,8
malaria	14	253 - 535	1 - 9	0 - 6	-0,5 - 9,0	71,4
Enfermedad de Chagas	2	118 - 287	1 - 6	0 - 1	0,5 - 1,4	100
Tripanosomiosis Africana Humana	7	146 - 1297	4 - 23	3 - 12	-1,3 - 2,7	85,7
leishmaniasis	6	240 - 924	4 - 23	1 - 15	-7,8 - 4,0	33,3
toxoplasmosis	7	248 - 843	2 - 16	2 - 5	0,4 - 2,6	71,4
trichomoniosis	2	147 - 307	4 - 6	1 - 2	-1,1 - 1,1	100
Protozoos intestinales	7	147 - 399	2 - 6	0 - 2	-1,1 - 5,1	100
HELMINTOS	13	199 - 861	1 - 14	0 - 3	0,5 - 4,9	92,3
fasciolosis	4	216 - 487	2 - 6	1 - 3	0,5 - 4,9	100
toxocariosis	3	201 - 295	2 - 4	1 - 2	2,3 - 2,3	100
Filariosis linfática y oncocercosis	3	199 - 861	2 - 14	0 - 3	0,7 - 4,6	66,7
Esquistosomiosis	2	279 - 312	2 - 4	0 - 3	1,1 - 2,4	100
Helminthos Intestinales	4	206 - 312	1 - 4	0 - 2	2,3 - 2,4	100

Posteriormente, se realizó un análisis para correlacionar el número de compuestos, las violaciones de R05 y la vía de administración recomendada (fig. 2). En este sentido se puede resaltar que: (i) la mayoría de los medicamentos antiparasitarios

se administran por vía oral, (ii) algunos compuestos que se recomienda administrar por vía oral fallan en la RO5, en uno o dos parámetros fisicoquímicos; (iii) algunos compuestos que se recomiendan para la vía parenteral fallan hasta en tres reglas; y (iv) otros compuestos cumplen con la RO5 y deben administrarse solo por vía parenteral.

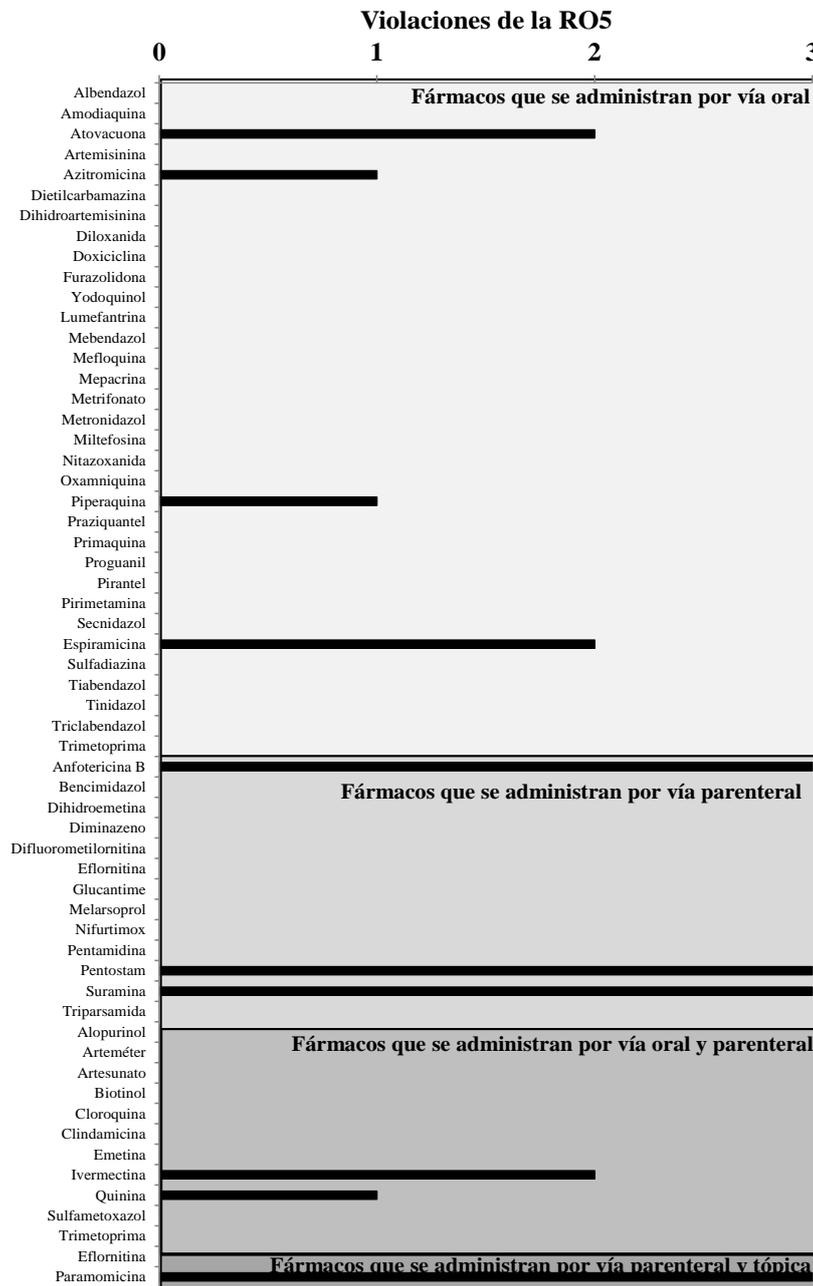


Fig. 2 – Violaciones de la RO5 de fármacos antiparasitarios utilizados clínicamente según la vía de administración recomendada. Oral: 33 compuestos; parenteral: 13 compuestos; oral y parenteral: 11 compuestos; parenterales y tópicos: 2 compuestos.

Discusión

Actualmente, existe una gran demanda por el descubrimiento de nuevos compuestos antiparasitarios. Esto ha desencadenado el diseño de nuevos compuestos con potencia y selectividad deseables. Paralelamente, las propiedades físicoquímicas durante la fase inicial de selección y optimización del descubrimiento de fármacos se utilizó como herramienta de apoyo.⁽⁶⁾ Sin embargo, algunos autores argumentaron que la implementación estricta del RO5 puede dar como resultado, la pérdida de algunos fármacos.^(10,11) Como una extensión de tales estudios relacionados con RO5, se realizó un análisis inverso de fármacos antiparasitarios utilizados clínicamente contra protozoos y helmintos frente a sus parámetros físicoquímicos. Para este estudio, se tomó un total de 57 compuestos antiparasitarios que se han utilizado clínicamente.

Los resultados demostraron que para LogP un mayor porcentaje de compuestos cumplen con esta regla; mientras que la regla relacionada con el PM fue violada con más frecuencia. En este sentido, el PM varió de 118 a 1297 Da, entre las cuales la anfotericina B, azitromicina, ivermectina, paramomicina, piperquina, estibogluconato de sodio, espiramicina y suramina mostraron valores > 500 Da. De acuerdo con la literatura internacional, se sabe que se observa una menor permeabilidad de la barrera hematoencefálica e intestinal al aumentar el PM y una disminución más rápida del tiempo de permeabilidad en las bicapas lipídicas.^(12,13,14)

En relación al parámetro de AEH, se observó una variación que va de 1 a 23, con anfotericina B, azitromicina, ivermectina, paramomicina, espiramicina, sulfametoxazol y suramina que mostraron valores > 10. Para DEH, se evidenciaron valores que van de 0 a 15, con anfotericina B, doxiciclina, antimonioato de meglumina, paramomicina, estibogluconato de sodio y suramina que muestra un DEH > 10. En ambos casos, tanto los grupos aceptores como donadores de hidrógeno afectan la permeabilidad a través de una bicapa de membrana.⁽⁷⁾

LogP, una expresión de lipofilia basada en la relación entre la solubilidad en octanol y la solubilidad en agua, osciló entre -7,84 y 8,95. En este parámetro, la lumefantrina y la quinina mostraron un LogP > 5. Experimentalmente, es casi seguro que existe un límite de LogP más bajo (hidrofílico) para la absorción y la

permeación.⁽⁷⁾ Sin embargo, se deben ignorar los errores en el cálculo de LogP en relación con los algoritmos utilizados.

Como pudo apreciarse, el enfoque general utilizado en este análisis incluye compuestos terapéuticos que cubren diferentes agentes parasitarios y dianas celulares. La composición molecular de los fármacos antiparasitarios estudiados varía, lo que determina sus diferentes propiedades fisicoquímicas. En este sentido, se realizó una comparación entre los resultados por grupos de fármacos para una enfermedad parasitaria específica (tabla 2). En un primer análisis, deseamos llamar la atención entre antiprotozoarios y antihelmínticos; cuyas altas diferencias se apreciaron en relación a: (i) número de fármacos utilizados clínicamente, (ii) número de compuestos que no cumplían la regla, y (iii) número de parámetros que fallan en el rango apropiado. En esta comparación, se apreció un mayor porcentaje de cumplimiento para los fármacos antihelmínticos. Es importante señalar que solo se incluyeron 13 compuestos, de esta categoría, en este estudio. Actualmente, se sabe que solo hay unos pocos medicamentos antihelmínticos disponibles en el mercado y que se ha desarrollado una resistencia significativa en la mayoría de las especies parásitas.⁽¹⁵⁾

Se realizó un segundo análisis entre cada enfermedad. En el caso de las enfermedades de Chagas, trichomoniosis, fasciolosis, toxocariosis y esquistosomiosis, todos los fármacos utilizados clínicamente cumplen con la regla de Lipinski; mientras que para la malaria, la Tripanosomiasis Africana Humana, la toxoplasmosis y la filariosis/oncocercosis, un compuesto terapéutico falla en una regla. Finalmente, los compuestos más críticos encierran su aplicación contra la leishmaniasis, de los cuales tres fármacos utilizados se encuentran fuera de los parámetros medidos.

La leishmaniosis es una enfermedad zoonótica en humanos causada por la picadura de un flebótomo infectado por un parásito. La enfermedad afecta ampliamente a millones de personas en todo el mundo y la manifestación clínica varía desde lesiones cutáneas, desfiguración física hasta compromiso visceral que causa la muerte del paciente si no se trata en dependencia de la especie de parásito involucrada.⁽¹⁶⁾ En este escenario, la quimioterapia sigue siendo la principal arma contra la leishmaniosis. Sin embargo, el tratamiento convencional es complejo y

puede presentar alta toxicidad y fallas terapéuticas. Actualmente, se han descrito en la literatura nuevas moléculas con potencial actividad leishmanicida en estudios preclínicos (*in vitro* e *in vivo*) o clínicos.⁽¹⁷⁾

Como se pudo apreciar, aunque algunos antiparasitarios convencionales no cumplen con la R05, constituyen la opción terapéutica recomendada en la actualidad ya sea por administración oral o parenteral.

En conclusión, el análisis actual de los fármacos antiparasitarios utilizados clínicamente contribuye a comprender cómo se podría aplicar R05 en el futuro para la preselección de fármacos. Particularmente, para la selección de compuestos clasificados como "éxitos" desde las primeras etapas del descubrimiento de fármacos para identificar compuestos orales similares a medicamentos en la industria farmacéutica, esta regla es importante.⁽¹⁸⁾ Por lo tanto, los nuevos compuestos que demuestren tener una buena biodisponibilidad y cumplieron con la R05 podrían constituir un "éxito" positivo relevante para el desarrollo de fármacos. Verdaderamente, las propiedades fisicoquímicas juegan un papel fundamental en la definición de la disposición de un candidato a fármaco y optimizan la estructura química de los candidatos principales como parte integral del paradigma de descubrimiento de fármacos.⁽¹⁹⁾ Sin embargo, la aplicación de esta directriz no debe sobrevalorarse.⁽²⁰⁾ En caso contrario, los compuestos que no cumplan con la R05, constituyen un desafío farmacéutico relacionado con el diseño de formulaciones para combatir los problemas de mala solubilidad y el proceso de absorción. Todos estos aspectos deben tenerse en cuenta durante el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos antiparasitarios. De hecho, recomendamos que los compuestos que demuestren potencial farmacológico antiparasitario no se posterguen como afirman McKerrow y otros,⁽²¹⁾ aunque los respectivos parámetros fisicoquímicos estén fuera del rango deseable, en particular contra la leishmaniosis.

Referencias bibliográficas

1. Singh B, Varikuti S, Halsey G, Volpedo G, Hamza OM, Satoskar AR. Host-directed therapies for parasitic diseases. *Future Med Chem.* 2019;11(15):1999-2018. DOI: <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0439>
2. Barrow P, Dujardin JC, Fasel N, Greenwood AD, Osterrieder K, Lomonossoff G, *et al.* Viruses of protozoan parasites and viral therapy: Is the time now right? *Viol J.* 2020;17(1):142. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01410-1>
3. Kleandrova VV, Scotti L, Bezerra Mendonça Junior FJ, Muratov E, Scotti MT, Speck-Planche A. QSAR Modeling for Multi-Target Drug Discovery: Designing Simultaneous Inhibitors of Proteins in Diverse Pathogenic Parasite. *Front Chem.* 2021;9:634-63. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.634663>
4. Taghipour A, Olfatifar M, Rostami A, Foroutan M, Vasigala V, Norouzi M. Intestinal parasites in hemodialysis patients from developing countries: A systematic review and meta-analysis. *Hemodial. Int.* 2020;24(1):12-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.12796>
5. Martínez-Flórez A, Galizzi M, Izquierdo L, Bustamante JM, Rodríguez A, Rodríguez F, *et al.* Repurposing bioenergetic modulators against protozoan parasites responsible for tropical diseases. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2020;14:17-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2020.07.002>
6. Katsuno K, Burrows JN, Duncan K, Hooft van Huijsduijnen R, Kaneko T, Kita K, *et al.* Hit and lead criteria in drug discovery for infectious diseases of the developing world. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(11):751-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd4683>
7. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1997;23(1-3):3-25. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
8. Chen X, Li H, Tian L, Li Q, Luo J, Zhang Y. Analysis of the Properties of Acaricides Based on Lipinski's Rule of Five. *J Comput Biol.* 2020;27(9):1397-406. DOI: <https://doi.org/10.1089/cmb.2019.0323>

9. Zhong HA, Mashinson V, Woolman TA, Zha M. Understanding the molecular properties and metabolism of top prescribed drugs. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(11):1290-307. DOI: <https://doi.org/10.2174/15680266113139990034>
10. Abad-Zapatero C. A sorcerer's apprentice and The Rule of Five: from rule-of-thumb to commandment and beyond. *Drug Discov Today.* 2007;12:995-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.10.022>
11. Walters WP. Going further than Lipinski's rule in drug design. *Expert Opin Drug Discov.* 2012;7(23-24):99-107. DOI: <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.648612>
12. Cohen BE, Bangham AD. Diffusion of small non-electrolytes across liposome membranes. *Nature.* 1972;236(5343):173-74. DOI: <https://doi.org/10.1038/236173a0>
13. Pardridge WM. Transport of small molecules through the blood-brain barrier: biology and methodology. *Adv Drug Deliv Rev.* 1995;15(1-3):5-36. DOI: [https://doi.org/10.1016/0169-409X\(95\)00003-P](https://doi.org/10.1016/0169-409X(95)00003-P)
14. Navia MA, Chaturvedi PR. Design principles for orally bioavailable drugs. *Drug Discov Today.* 1996;1(5):179-89. DOI: [https://doi.org/10.1016/1359-6446\(96\)10020-9](https://doi.org/10.1016/1359-6446(96)10020-9)
15. Jayawardene KLTD, Palombo EA, Boag, PR. Natural Products Are a Promising Source for Anthelmintic Drug Discovery. *Biomolecules.* 2021;11(10):1457. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11101457>
16. Sasidharan S, Saudagar P. Leishmaniasis: where are we and where are we heading? *Parasitol Res.* 2021;120(5):1541-54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07139-2>
17. Santana W, de Oliveira SSC, Ramos MH, Santos ALS, Dolabella SS, Souto EB, et al. Exploring Innovative Leishmaniasis Treatment: Drug Targets from Pre-Clinical to Clinical Findings. *Chem. Biodiver.* 2021;18(9):e2100336. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100336>
18. Lipinski CA. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov Today Technol.* 2004;1(4):337-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>

19. Pajouhesh H, Lenz GR. Medicinal Chemical Properties of Successful Central Nervous System Drugs. *NeuroRx*. 2005;2(4):541-53. DOI: <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.4.541>
20. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(3):191-200. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd3681>
21. McKerrow JH, Lipinski CA. The rule of five should not impede anti-parasitic drug development. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2017;7(2):248-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2017.05.003>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Lianet Monzote Fidalgo.

Análisis formal: Lars Gille, Lianet Monzote Fidalgo.

Investigación: Adiel González González, Lianet Monzote Fidalgo.

Metodología: Adiel González González, Lianet Monzote Fidalgo.

Administración de proyecto: Lianet Monzote Fidalgo.

Supervisión: Lars Gille, Lianet Monzote Fidalgo.

Redacción - borrador original: Lianet Monzote Fidalgo.

Redacción - revisión y edición: Adiel González González, Lars Gille, Lianet Monzote Fidalgo.