

Sifat-sifat Substansi Pangan Fungsional Yang Aman

Andrianopsyah Mas Jaya Putra^{1,2*}

¹ Fakultas Farmasi – Universitas 17 Agustus 1945, Jakarta 14350

² Pusat Penelitian Kimia – LIPI, Kawasan Puspiptek, Tangerang Selatan 15314

* Surel: andr014@lipi.go.id

ABSTRACT

A computational research was conducted to investigate the properties of safe functional food substances. A dataset of nutraceuticals in the market (84 data) was compared to a dataset of drugs which had been withdrawn by the Food and Drug Administration (FDA) of the United States of America (176 data) by descriptor mapping. Five descriptors were calculated for the two datasets: Molweight, clogP, clogS, Polar Surface Area, and Shape Index. The results of this research inform us which descriptors are effective to discriminate the two datasets and their ranges. These results would serve as considerations for functional food industries in Indonesia in the selection or design of safe functional food substances.

Keywords: functional food, *nutraceutical*, descriptor mapping, Molweight, clogP, clogS, Polar Surface Area, Shape Index

ABSTRAK

Telah dilakukan sebuah penelitian pada komputer untuk mengetahui sifat-sifat substansi pangan fungsional yang aman. Susunan data substansi pangan fungsional di pasaran (*nutraceutical*; 84 data) dibandingkan terhadap susunan data obat yang telah ditarik dari peredaran oleh *Food and Drug Administration* (FDA), Amerika Serikat (*withdrawn*; 176 data) dengan metode peta deskriptor. Ada 5 deskriptor yang dihitung nilainya untuk kedua susunan data tersebut, yaitu: Molweight, clogP, clogS, Polar Surface Area, dan Shape Index. Dari hasil penelitian ini, diketahui deskriptor mana yang efektif untuk membedakan kedua susunan data tersebut dan kisaran nilainya. Hasil penelitian ini kiranya dapat menjadi masukan bagi industri pangan di Indonesia di dalam memilih atau merancang substansi pangan fungsional yang aman.

Kata kunci: pangan fungsional, *nutraceutical*, peta descriptor, Molweight, clogP, clogS, Polar Surface Area, Shape Index

PENDAHULUAN

Masyarakat kelas menengah Indonesia pada zaman sekarang cenderung lebih peduli terhadap kesehatan dirinya. Mereka menginginkan makanan yang tidak hanya mengandung zat gizi secara memadai, melainkan juga berkhasiat menurunkan resiko penyakit. Keinginan tersebut telah menjadi pendorong berkembangnya pasar untuk produk pangan fungsional di Indonesia [1].

Pangan fungsional ialah “pangan olahan yang mengandung satu atau lebih komponen pangan yang – berdasarkan kajian ilmiah – mempunyai fungsi fisiologis tertentu di luar fungsi dasarnya, terbukti tidak membahayakan, dan bermanfaat bagi kesehatan” [2]. Definisi dari Badan Pengawasan Obat dan Makanan – Republik Indonesia (BPOM – RI) ini secara eksplisit menyoroti keamanan komponen pangan fungsional. Karena itu, diperlukan penelitian mengenai keamanan komponen-komponen dari produk pangan fungsional sebelum produk itu diedarkan di Indonesia.

Komponen pangan yang dimaksud di atas ialah “bahan atau substansi pangan yang digunakan di dalam pengolahan pangan dan terdapat di dalam produk akhir meskipun sudah mengalami perubahan” [2]. Jadi, komponen pangan tersebut bisa berupa bahan (campuran) atau substansi (senyawa atau unsur). Sehubungan dengan itu, Penulis tertarik untuk meneliti sifat-sifat substansi pangan fungsional yang aman. Hasil penelitian ini kiranya dapat menjadi masukan bagi industri pangan di Indonesia di dalam memilih atau merancang substansi pangan fungsional yang aman.

Untuk meneliti sifat-sifat substansi pangan fungsional yang aman, diperlukan 2 susunan data (*dataset*). Yang pertama ialah susunan data substansi yang terdapat pada produk pangan fungsional di pasaran. Yang kedua ialah susunan data pembandingan yang berisi data substansi-substansi yang telah dinyatakan tidak aman, namun tidak mesti merupakan komponen pangan fungsional. Contohnya: data obat-obat yang telah ditarik dari peredaran. Dengan membandingkan kedua susunan data tersebut, kiranya dapat diketahui sifat-sifat substansi pangan fungsional yang beda dari sifat-sifat substansi yang tidak aman.

Karya Tulis Ilmiah (KTI) ini bercerita mengenai sebuah penelitian yang telah dilakukan oleh Penulis baru-baru ini terhadap kedua susunan data di atas. Penulis membandingkan kedua susunan data itu pada komputer dengan bantuan sebuah piranti lunak. Metode yang digunakan untuk membandingkan kedua susunan data tersebut adalah peta deskriptor. Berikut ini penjelasan singkat mengenai metode tersebut.

Literature Review

Deskriptor ialah cara pandang untuk menyatakan sifat suatu molekul dengan suatu bilangan, baik berupa cara pandang kimia, fisika, maupun matematika [3]. Molekul etanol (C_2H_5OH), sebagai contoh, dapat dinyatakan sifat-sifatnya sebagai berikut: memiliki berat molekul 46 g / mol, titik didih 78,3 °C, dan memiliki 1 atom elektronegatif (Oksigen).

Hingga tahun 2009, telah ditemukan 6.400 deskriptor [3]. Dari sekian banyak deskriptor itu, yang paling banyak dipelajari di dalam hubungannya dengan aktivitas fisiologis adalah 3 jenis deskriptor, yaitu: deskriptor elektronik, hidrofobik, dan sterik [4]. Deskriptor elektronik menyatakan kepolaran suatu molekul, sedangkan deskriptor

hidrofobik menyatakan kebalikannya [4]. Adapun deskriptor sterik menyatakan volume atau bentuk dari suatu molekul tanpa mempertimbangkan kepolaran atau kenonpolarannya [4].

Nilai deskriptor dapat diperoleh melalui percobaan dan / atau perhitungan pada komputer. Pada zaman sekarang, telah tersedia di internet berbagai piranti lunak gratis berbasis sistem operasi Windows untuk perhitungan nilai deskriptor, antara lain: CDK Deskriptor Calculator[5], ChemSketch[6], dan Datawarrior[7].

Nilai-nilai dari sepasang deskriptor untuk sejumlah molekul dapat dipetakan secara dua dimensi untuk mengetahui kemiripan sifat di antara molekul-molekul tersebut. Asumsi di balik peta deskriptor adalah Prinsip Kemiripan Molekul: “molekul yang sifatnya mirip boleh jadi memiliki aktivitas fisiologis yang mirip pula” [8]. Bila pada suatu peta deskriptor, nilai-nilai deskriptor dari sekelompok molekul menempati wilayah yang beda dari wilayah untuk kelompok molekul lainnya, maka kedua kelompok molekul itu dapat dianggap beda sifatnya.

Penggunaan peta deskriptor di dalam mempelajari sifat-sifat substansi pangan fungsional telah dilaporkan oleh Medina-Franco dkk pada jurnal ilmiah internasional PLOS ONE tahun 2012[9]. Susunan data yang digunakan di dalam penelitian mereka adalah susunan data substansi perisa makanan (*flavor*) yang diketahui aman secara umum (*Generally Recognized As Safe* = GRAS) yang berisi 2.244 data. Namun, susunan data ini tidak dibandingkan dengan susunan data substansi yang telah dinyatakan tidak aman, sehingga laporan penelitian mereka tidak memberikan kesimpulan yang kokoh mengenai sifat-sifat substansi pangan fungsional yang aman. Dengan demikian, terdapat justifikasi untuk melakukan penelitian dengan metode berikut ini.

Deskriptor-deskriptor yang digunakan oleh Medina-Franco dkk pada penelitian mereka antara lain: Polar Surface Area (sebagai wakil dari deskriptor elektronik), AlogP (sebagai wakil dari deskriptor hidrofobik), dan Molecular Weight (sebagai wakil dari deskriptor sterik) [9]. Penggunaan wakil dari ketiga jenis deskriptor ini juga dilaporkan pada ulasan dari Martinez-Mayorga dkk mengenai penerapan Kemoinformatika pada Kimia Pangan [10]. Berdasarkan laporan-laporan tersebut, wakil dari ketiga jenis deskriptor tersebut digunakan pula pada penelitian ini.

BAHAN DAN METODE

Alat

Penelitian ini dilakukan pada komputer jenis *notebook* (ACPI x86-based PC) dengan prosessor Intel® Celeron® CPU 1007U 1.5 GHz, RAM 2 GB, dan sistem operasi Windows 32-bit.

Bahan

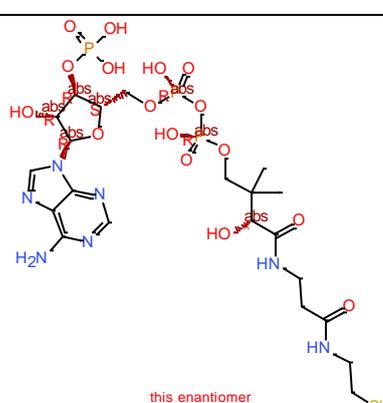
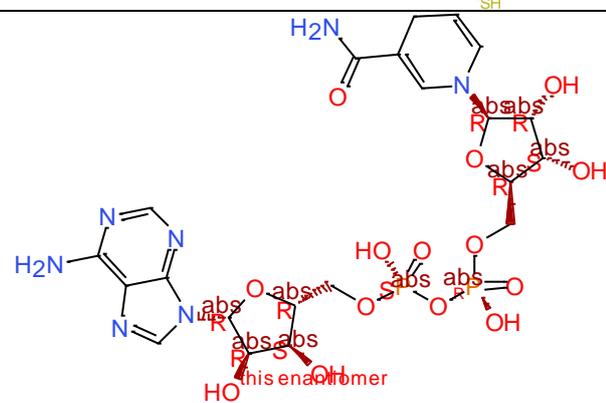
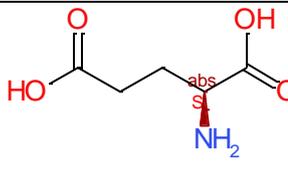
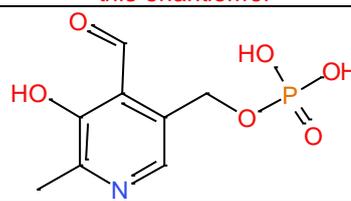
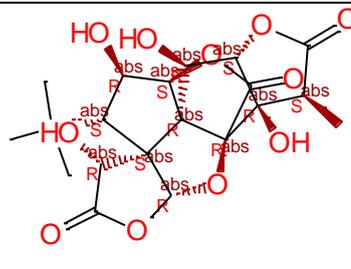
Sebagai bahan penelitian ini, telah diunduh secara gratis dari situs internet DrugBank[11] 2 susunan data. Yang pertama adalah susunan data substansi yang terdapat pada produk pangan fungsional di pasaran (*nutraceutical*) yang berisi 86 data, sedangkan yang kedua adalah susunan data obat yang telah ditarik dari peredaran (*withdrawn*) oleh *Food and Drug Administration* (FDA), Amerika Serikat yang berisi 179 data. Contoh struktur *nutraceutical* dan *withdrawn* tersebut ditampilkan masing-masing pada Tabel 1 dan 2. Kedua susunan data tersebut berada di dalam format SDF[12]. Keduanya kemudian digabung dengan bantuan perangkat lunak Notepad 6.1 tanpa diubah formatnya.

Penyiapan Bahan

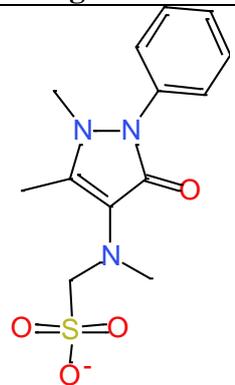
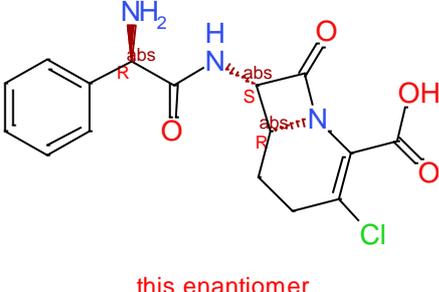
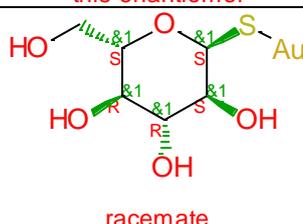
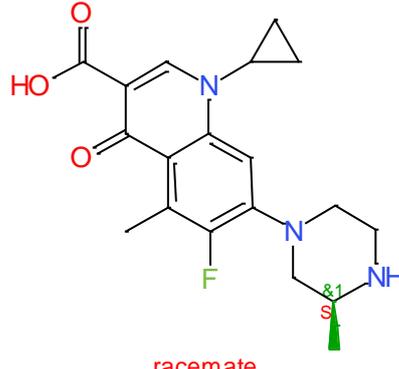
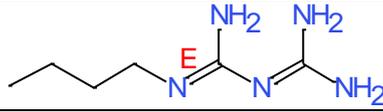
Susunan data gabungan di atas dibuka dengan piranti lunak Datawarrior 4.2.2. Ternyata, di dalam susunan data gabungan tersebut terdapat sejumlah struktur pasangan ion. Dengan menu “Add Largest Fragment” pada Datawarrior, semua struktur ion yang ukurannya lebih besar daripada ukuran ion pasangannya disalin ke kolom tersendiri (“Largest Fragment of Structure”). Sebagai contoh: pada pasangan ion kalium kanrenoat (*potassium canrenoate*; DRUGBANK_ID: DB09015), ion kanrenoat lebih besar daripada ion kalium. Maka, struktur ion kanrenoat disalin ke kolom “Largest Fragment of Structure”. Selain itu, semua struktur bukan ion juga disalin ke kolom tersebut.

Selain itu, semua data pasangan ion anorganik dihapus dari susunan data gabungan di atas, demikian pula semua data yang tidak mengandung struktur sama sekali. Dengan demikian, data dari ion dan molekul organik saja yang diproses lebih lanjut (84 data *nutraceutical* dan 176 data *withdrawn*).

Tabel 1. Contoh struktur *nutraceutical*. Keterangan: “Largest Fragment of Structure” disalin dari Datawarrior.

No.	DrugBank_ID	Nama Generik	Largest Fragment of Structure
1.	DB01992	Koenzim A	 <p>this enantiomer</p>
2.	DB00157	NADH	 <p>this enantiomer</p>
3.	DB00142	Asam L-glutamat	 <p>this enantiomer</p>
4.	DB00114	Piridoksal fosfat	
5.	DB06745	Ginkgolida-C	 <p>this enantiomer</p>

Tabel 2. Contoh struktur *withdrawn*. Keterangan: “Largest Fragment of Structure” disalin dari Datawarrior.

No.	DrugBank_ID	Nama Generik	Largest Fragment of Structure
1.	DB04817	Metamizol	
2.	DB00447	Lorakarbef	
3.	DB09121	Aurothioglukosa	
4.	DB00365	Grepafloksasin	
5.	DB04830	Buformin	

Pengambilan Data

Terhadap kolom “Largest Fragment of Structure” dilakukan perhitungan nilai beberapa deskriptor (Tabel 3) pada Datawarrior dengan menu “Add Compound Properties”.

Tabel 3. Daftar deskriptor yang dihitung nilainya. Keterangan: E = elektronik; H = hidrofobik; S = sterik.

No.	Nama Deskriptor	Jenis Deskriptor			Nilai Yang Dihitung
		E	H	S	
1.	Molweight				Berat molekul (g/mol) berdasarkan kelimpahan atom-atomnya di alam
2.	clogP[13]				Logaritma dari P (<i>Partition</i>), yaitu konsentrasi senyawa pada oktanol dibagi konsentrasinya pada air
3.	clogS				Kelarutan di air (mol/l) pada pH = 7,5 dan suhu = 25 °C
4.	Polar Surface Area[14]				Luas permukaan polar ion atau molekul (Å ³)
5.	Shape Index				Indeks bentuk molekul (bola < 0,5 < lurus)

Pengolahan Data

Untuk tiap ion dan molekul di dalam susunan data gabungan di atas, nilai dari satu deskriptor dipetakan secara dua dimensi terhadap nilai dari deskriptor lainnya dengan fitur “2D View” pada Datawarrior, sehingga diperoleh 10 peta deskriptor (Tabel 4).

Tabel 4. Daftar peta deskriptor. Keterangan: MW = Molweight; PSA = Polar Surface Area; SI = Shape Index.

Sumbu Y	Sumbu X				
	MW	clogP	clogS	PSA	SI
MW					
clogP					
clogS					
PSA					
SI					

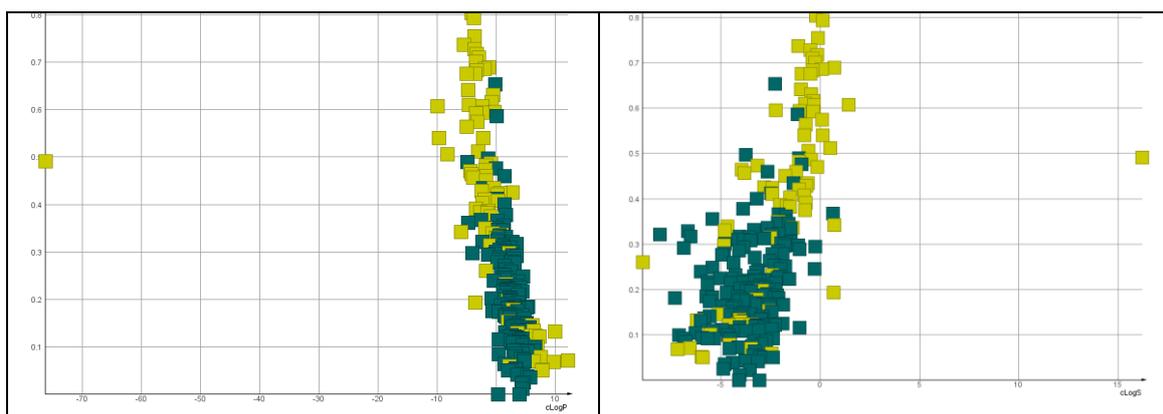
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada semua peta deskriptor yang diperoleh, nilai-nilai dari pasangan deskriptor untuk ion dan molekul *nutraceutical* menempati wilayah yang beririsan dengan wilayah *withdrawn*. Jadi, semua peta deskriptor tersebut tidak efektif untuk membedakan sifat-sifat substansi pangan fungsional dari sifat-sifat substansi yang tidak aman.

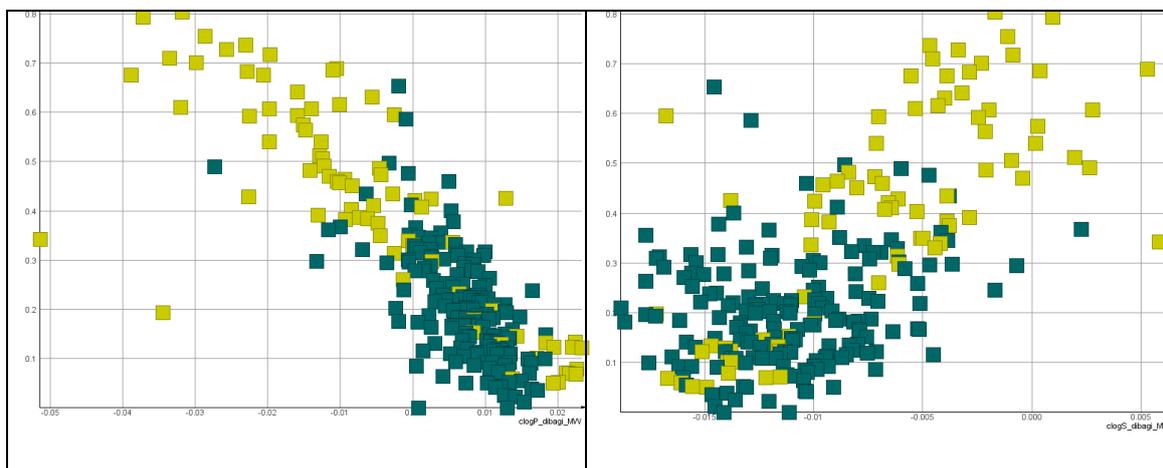
Penulis menduga bahwa ketidakefektifan peta-peta deskriptor di atas antara lain berhubungan dengan kisaran nilai dari deskriptor PSA yang terlalu lebar (dari 0 hingga 3.038,9 Å³). Karena itu, secara arbitrer, Penulis kemudian menormalisasi nilai dari

deskriptor tersebut dengan cara membaginya dengan nilai dari deskriptor Molweight. Dari hasil normalisasi nilai deskriptor tersebut, diperoleh pemisahan yang agak tajam di antara wilayah *nutraceutical* dan *withdrawn*, sebagaimana terlihat pada Gambar 1.

Untuk mempertajam pemisahan di antara wilayah *nutraceutical* dan *withdrawn* pada Gambar 1, Penulis menormalisasi pula nilai dari deskriptor clogP dan clogS dengan membaginya dengan nilai dari deskriptor Molweight pula. Nilai-nilai yang baru dari kedua deskriptor itu kemudian dipetakan, sehingga diperoleh 2 peta deskriptor yang baru (Gambar 2).



Gambar 1. Peta deskriptor hasil normalisasi nilai deskriptor PSA. Kiri: clogP (sumbu X) versus PSA / MW (sumbu Y). Kanan: clogS (sumbu X) versus PSA / MW (sumbu Y). Keterangan: kotak berwarna terang mewakili nilai-nilai deskriptor untuk ion dan molekul *nutraceutical*, sedangkan kotak berwarna gelap mewakili nilai-nilai deskriptor untuk ion dan molekul *withdrawn*.



Gambar 2. Peta deskriptor yang baru. Kiri: clogP / MW (sumbu X) versus PSA / MW (sumbu Y). Kanan: clogS / MW (sumbu X) versus PSA / MW (sumbu Y). Keterangan: kotak berwarna terang mewakili nilai *nutraceutical*, sedangkan kotak berwarna gelap mewakili nilai *withdrawn*.

Pada Gambar 2, pemisahan yang lebih tajam di antara wilayah *nutraceutical* dan *withdrawn* terlihat pada peta deskriptor di kiri (clogP / MW versus PSA / MW). Pada

peta deskriptor ini, nilai-nilai *withdrawn* mengumpul dengan lebih rapat daripada nilai-nilai *withdrawn* pada peta di kanan. Karena itu, peta deskriptor di kiri kemudian dipilih untuk dianalisis sebaran nilainya.

Sebaran nilai pada peta deskriptor clogP / MW versus PSA / MW disajikan pada Tabel 5 dan 6.

Tabel 5. Sebaran nilai deskriptor clogP / MW

No.	Kisaran		Banyaknya Nilai			
	\geq	<	<i>Nutraceutical</i>	%	<i>Withdrawn</i>	%
1.	-0,06	-0,05	1	1,19	1	0,57
2.	-0,05	-0,04	1	1,19	0	0,00
3.	-0,04	-0,03	6	7,14	0	0,00
4.	-0,03	-0,02	9	10,71	1	0,57
5.	-0,02	-0,01	21	25,00	3	1,70
6.	-0,01	0	20	23,81	14	7,95
7.	0	0,01	8	9,52	99	56,25
8.	0,01	0,02	11	13,10	58	32,95
9.	0,02	0,03	7	8,33	0	0,00
Jumlah			84	100,00	176	100,00

Tabel 6. Sebaran nilai deskriptor PSA / MW

No.	Kisaran		Banyaknya Nilai			
	\geq	<	<i>Nutraceutical</i>	%	<i>Withdrawn</i>	%
1.	0	0,1	7	8,33	30	17,05
2.	0,1	0,2	13	15,48	63	35,80
3.	0,2	0,3	3	3,57	47	26,70
4.	0,3	0,4	13	15,48	27	15,34
5.	0,4	0,5	18	21,43	7	3,98
6.	0,5	0,6	9	10,71	1	0,57
7.	0,6	0,7	11	13,10	1	0,57
8.	0,7	0,8	7	8,33	0	0,00
9.	0,8	0,9	3	3,57	0	0,00
Jumlah			84	100,00	176	100,00

Dari Tabel 5, diketahui bahwa sebanyak 97,16 % dari ion dan molekul *withdrawn* memiliki nilai clogP / MW lebih dari sama dengan $-0,01$ dan kurang dari $0,03$. Sedangkan, sebanyak 45,24 % dari ion dan molekul *nutraceutical* memiliki nilai clogP / MW lebih dari sama dengan $-0,06$ dan kurang dari $-0,01$. Sementara itu, dari Tabel 6, diketahui bahwa sebanyak 94,89 % dari ion dan molekul *withdrawn* memiliki nilai PSA / MW lebih dari sama dengan 0 dan kurang dari $0,4$. Sedangkan, sebanyak 57,14 % dari ion dan molekul *nutraceutical* memiliki nilai PSA / MW lebih dari sama dengan $0,4$ dan kurang dari $0,9$. Jadi, wilayah yang ditempati oleh kebanyakan ion dan

molekul *withdrawn* pada peta descriptor clogP / MW versus PSA / MW tidak bersinggungan, apalagi beririsan, dengan wilayah yang ditempati oleh kebanyakan ion dan molekul *nutraceutical*. Dengan demikian, pasangan descriptor turunan yang digunakan untuk membuat peta descriptor tersebut (clogP / MW dan PSA / MW) cukup dapat membedakan ion-ion dan molekul-molekul *nutraceutical* dari ion-ion dan molekul-molekul *withdrawn*.

Temuan di atas membuktikan beberapa hal. Pertama, peta descriptor dua dimensi merupakan metode yang sederhana tetapi efektif untuk menunjukkan perbedaan sifat-sifat substansi pangan fungsional dari sifat-sifat substansi yang tidak aman. Syaratnya adalah: descriptor yang digunakan untuk membuat peta itu tepat. Kedua, ternyata, sifat-sifat substansi pangan fungsional dapat dibedakan secara tajam dari sifat-sifat substansi yang tidak aman dengan descriptor turunan yang mudah dihitung, yaitu: clogP / MW dan PSA / MW .

Semua descriptor pada Tabel 3 merupakan descriptor-descriptor yang memiliki makna fisik dan dapat dipahami oleh peneliti Farmasi yang tidak terbiasa dengan metode komputasi. Tetapi, apakah makna fisik dari descriptor clogP / MW dan PSA / MW ? Apa pula makna fisik dari peta descriptor yang dibuat dari kedua descriptor turunan tersebut?

Nilai dari descriptor clogP dan PSA dihitung untuk suatu molekul secara menyeluruh, bukan per atom, gugus fungsional, atau fragmennya. Dengan membagi nilai itu dengan nilai dari descriptor sterik MW , kita memperoleh semacam “nilai rata-rata” dari kedua descriptor itu untuk suatu molekul. Semakin besar nilai MW , semakin kecil “nilai rata-rata” tersebut. Dengan demikian, seorang peneliti Farmasi dapat memperkirakan pengaruh penambahan berat molekul terhadap “nilai rata-rata” tersebut. Pengetahuan ini bermanfaat bila seorang peneliti Farmasi hendak menyintesis suatu substansi pangan fungsional yang baru dengan menambahkan gugus fungsional tertentu.

clogP (descriptor hidrofobik) dan PSA (descriptor elektronik) merupakan descriptor-descriptor yang berlawanan. Namun, suatu substansi pangan fungsional yang aman harus memiliki nilai descriptor elektronik dan hidrofobik yang tidak ekstrim [15]. Karena, substansi pangan fungsional dimasukkan ke dalam tubuh manusia secara oral; dan di dalam perjalanannya, substansi itu akan bertemu dengan lingkungan yang polar dan non-polar secara berganti-ganti, sehingga harus bisa larut secara memadai pada kedua lingkungan tersebut. Di sini lah ditemukan makna fisik dari peta descriptor clogP / MW dan PSA / MW . Peta ini dapat membantu peneliti Farmasi di dalam meninjau keseimbangan sifat polar – non polar substansi pangan fungsional.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian di atas, dapat disimpulkan bahwa substansi pangan fungsional yang aman pada umumnya memiliki sifat-sifat sebagai berikut: (1) nilai clogP / MW lebih dari sama dengan $-0,06$ dan kurang dari $-0,01$; (2) nilai PSA / MW lebih dari sama dengan $0,4$ dan kurang dari $0,9$. clogP ialah logaritma dari P (*Partition*), yaitu konsentrasi senyawa pada oktanol dibagi konsentrasinya pada air. PSA (*Polar Surface Area*) ialah luas permukaan polar ion atau molekul (\AA^3). Sedangkan, MW (*Molweight*) ialah berat molekul (g/mol) berdasarkan kelimpahan atom-atomnya di alam. Nilai-nilai tersebut dapat dihitung pada komputer dengan piranti lunak gratis berbasis sistem operasi Windows, Datawarrior.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Altaffer P, Washington-Smith G. From The Corners Of The World: Interesting Developments In Indonesia - Nutraceuticals World n.d. http://www.nutraceuticalsworld.com/issues/2012-07/view_columns/from-the-corners-of-the-world-interesting-developments-in-indonesia/ (accessed December 31, 2015).
- [2] Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia No. HK.03.1.23.11.11.09909 Tahun 2011. Indonesia: 2011.
- [3] Todeschini R, Consonni V. Molecular Descriptors for Chemoinformatics, Volume I & II. Weinheim: WILEY-VCH Verlag; 2009.
- [4] Patrick GL. An Introduction to Medicinal Chemistry. 5th ed. 2013.
- [5] CDK Descriptor Calculator GUI n.d. <http://www.rguha.net/code/java/cdkdesc.html> (accessed January 8, 2016).
- [6] Österberg T, Norinder U. Prediction of Drug Transport Processes Using Simple Parameters and PLS Statistics - The Use of ACD/logP and ACD/ChemSketch Descriptors. Eur J Pharm Sci 2000;12:327–37. doi:10.1016/S0928-0987(00)00189-5.
- [7] Sander T, Freyss J, von Korff M, Rufener C. DataWarrior: An Open-Source Program For Chemistry Aware Data Visualization And Analysis. J Chem Inf Model 2015;55:460–73. doi:10.1021/ci500588j.
- [8] Schwaha R, Ecker GF. The Similarity Principle – New Trends and Applications in Ligand-Based Drug Discovery and ADMET Profiling. Sci Pharm 2008;76:5–18. doi:10.3797/scipharm.0802-05.
- [9] Medina-Franco JL, Martínez-Mayorga K, Peppard TL, Del Rio A. Chemoinformatic Analysis of GRAS (Generally Recognized as Safe) Flavor Chemicals and Natural Products. PLoS One 2012;7:e50798. doi:10.1371/journal.pone.0050798.
- [10] Martinez-Mayorga K, Medina-Franco JL. Chemoinformatics - Applications in Food Chemistry. Adv. Food Nutr. Res., vol. 58, Elsevier Inc.; 2009, p. 33–56. doi:10.1016/S1043-4526(09)58002-3.
- [11] DrugBank n.d. <http://www.drugbank.ca/> (accessed December 31, 2015).
- [12] Dalby A, Nourse JG, Hounshell WD, Gushurst AKI, Grier DL, Leland B a, et al.

- Description of Several Chemical Structure File Formats Used by Computer Programs Developed at Molecular Design Limited. *J Chem Inf Model* 1992;32:244–55. doi:10.1021/ci00007a012.
- [13] Mannhold R, Poda GI, Ostermann C, Tetko I V. Calculation of Molecular Lipophilicity: State-of-the-Art and Comparison of Log P Methods on More Than 96,000 Compounds. *J Pharm Sci* 2009;98:861–93. doi:10.1002/jps.
- [14] Ertl P, Rohde B, Selzer P. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area As A Sum of Fragment-based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *J Med Chem* 2000;43:3714–7. doi:10.1021/jm000942e.
- [15] Kerns EH, Di L. *Drug-like Properties: Concepts, Structure, Design and Methods*. Elsevier; 2008.