

Predicting Protein Binding of Drugs Using Abraham Parameters: Effect of Ionization

Shadi Shayanfar¹,
Ali Shayanfar²

¹ Doctor of Pharmacy, Drug Applied Research Center, Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

² Associate Professor, Pharmaceutical Analysis Research Center, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

(Received September 16, 2018 ; Accepted April 10, 2019)

Abstract

Background and purpose: Protein binding (PB) is an important pharmacokinetic parameter in drug discovery and development. In past years Abraham parameters were used to predict some physicochemical and pharmacokinetic properties of drugs. But in these cases, the ionization of drugs in blood pH (7.4) was ignored. Recently, Abraham parameters of chemical compounds in ionized form are proposed. Also, Henderson Hasselbalch equation could be used to calculate the percent ionization of drugs. In this study, Abraham parameters were calculated according to the ionized fraction of drug and PB was predicted using these parameters.

Materials and methods: PB data points of 159 drugs were collected from the literature. Abraham parameters of drugs were calculated according to the percentage of ionization in blood pH=7.4. The models were built up based on the multiple linear regression (MLR) analysis and percentage error of each model was computed.

Results: Findings showed a linear relation between PB and Abraham parameters based on the ionized fraction in blood pH, so, the developed model could predict the PB better than the model established by Abraham parameters in unionized form.

Conclusion: Ionization of drugs in blood pH is an essential parameter in predicting PB, and Abraham parameters for ionized form of drug can be used to predict it with a good accuracy.

Keywords: drug, protein binding, prediction, modeling, ionization

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (174): 96-105 (Persian).

* **Corresponding Author:** Ali Shayanfar - Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran, Iran
(E-mail: shayanfara@tbzmed.ac.ir)

پیش بینی میزان اتصال داروها به پروتئین های پلاسما با استفاده از پارامترهای آبراهام: تاثیر یونیزاسیون

شادی شایان فر^۱علی شایان فر^۲

چکیده

سابقه و هدف: میزان اتصال داروها به پروتئین های پلاسما یک پارامتر فارماکوکینتیکی مهم در فرآیند کشف و توسعه داروهاست. در سال های گذشته پارامترهای آبراهام به منظور پیش بینی ویژگی های فیزیکوشیمیایی و فارماکوکینتیکی داروها مورد استفاده قرار گرفته، در حالی که یونیزاسیون داروها در pH خون (۷/۴) در این پیش بینی ها نادیده گرفته شده است. اخیراً پارامترهای آبراهام برای فرم یونیزه داروها به منظور پیش بینی این ویژگی ها پیشنهاد شده است. از طرفی معادله هندرسن هسلباخ می تواند برای محاسبه میزان یونیزاسیون داروها استفاده شود. در این مطالعه براساس درصد یونیزاسیون دارو، پارامترهای آبراهام محاسبه شده و برای پیش بینی میزان اتصال دارو به پروتئین ها پلاسما استفاده گردید.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۱۵۹ دارو با مقادیر گزارش شده پروتئین بایندینگ از منابع جمع آوری شده و پارامترهای آبراهام براساس میزان یونیزاسیون در pH ۷/۴ محاسبه گردید، سپس بر اساس رگرسیون خطی چند متغیره، مدل هایی برای پیش بینی پروتئین بایندینگ ارائه و درصد خطای هر مدل محاسبه شد.

یافته ها: یک رابطه خطی بین میزان اتصال داروها به پروتئین های پلاسما و پارامترهای آبراهام براساس میزان یونیزاسیون داروها به دست آمد که می تواند بهتر از پارامترهای آبراهام در حالت غیر یونیزه، میزان اتصال داروها به پروتئین های پلاسما را تبیین نماید.

استنتاج: یونیزاسیون دارو در pH خون، یک پارامتر مهم در پیش بینی پروتئین بایندینگ می باشد و استفاده از پارامترهای آبراهام برای فرم یونیزه داروها می تواند برای پیش بینی آن به کار رود.

واژه های کلیدی: دارو، اتصال به پروتئین، پیش بینی، مدل بندی، یونیزاسیون

مقدمه

یکی از مهم ترین موضوعات در طراحی داروهای جدید طی مراحل مختلف کشف و توسعه آن ها، میزان اتصالشان به پروتئین های پلاسما می باشد، چرا که اتصال دارو به پروتئین های پلاسما به عنوان یکی از فاکتورهای

دخیل در فارماکوکینتیک و تداخل های دارویی یاد می شود. به طور کلی اثر یک دارو در بدن به فراکسیونی از دارو که به صورت آزاد (فراکسیونی که به پروتئین های پلاسما اتصال نمی یابد) در محل اثرش در بدن وجود

E-mail: shayanfara@tbzmed.ac.ir

مؤلف مسئول: علی شایان فر - تبریز: دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده داروسازی

۱. دکترای داروسازی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی و کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات آنالیز دارویی و دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۶/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۶/۲۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۸/۱/۲۱

دارد، مربوط می شود (۳-۱). همانند دیگر پارامترهای فارماکوکینتیکی، ارائه یک مدل بر اساس ساختمان- دارو به منظور پیش بینی میزان اتصال دارو به پروتئین های پلاسما، کمک شایانی در مراحل مختلف کشف و توسعه داروها می نماید. مدل های مختلف بدین منظور طراحی شده و در مجلات معتبر علمی به چاپ رسیده است (۴). یکی از ابزار مهم به منظور پیش بینی محلولیت، ضریب توزیع و فاکتورهای مختلف فارماکوکینتیکی، استفاده از پارامترهای آبراهام می باشد که عبارتند از (۷-۵):

معادله شماره ۱:

$$SP = c + e.E + s.S + a.A + b.B + v.V$$

در این مدل SP یک پارامتر متغیر است که مقدارش به، E رفراکسیون مولی مازاد، S قطبیت پذیری، A اسیدیته باند هیدروژنی، B بازیسته باند هیدروژنی و V حجم McGowan (۰/۰۱ حجم مولی) بستگی دارد. c, e, s, a, b, v ثابت مدل آبراهام می باشند. SP می تواند بیانگر ضریب توزیع و نفوذپذیری مولکول های دارویی باشد. این مدل در مطالعه ای توسط Valko و همکاران در سال ۲۰۰۳ برای پیش بینی میزان اتصال دارو ها به آلبومین استفاده شده است (۷).

مهم ترین ایراد پارامترهای آبراهام به منظور توصیف پارامترهای فارماکوکینتیکی، عدم دخالت عامل یونیزاسیون در این پارامترها می باشد. اغلب داروها به علت اینکه دارای خاصیت بازی و اسیدی هستند، در محیط خون به حالت یونیزه در می آید. از این رو در نظر گرفتن یونیزاسیون دارو می تواند کمک قابل توجهی در پیش بینی این پارامترها نماید. به طور مثال در نظر گرفتن عامل یونیزاسیون کمک قابل توجهی جهت بهبود پیش بینی میزان نفوذ داروها از سد خونی مغزی نموده است (۸). اخیراً روش هایی به منظور محاسبه پارامترهای آبراهام ترکیبات شیمیایی در حالت یونیزه ارائه گردیده است (۹، ۱۰):

معادله شماره ۲:

$$SP = c + e.E + s.S + a.A + b.B + v.V + j^+ J^+ + j^- J^-$$

J^+ برای فرم آنیونی و J^- برای فرم کاتیونی ترکیبات شیمیایی و مقدار عددی آن برای فرم غیر یونیزه صفر می باشد. این پارامترها به خوبی به منظور تبیین نفوذ دارو از سد خونی مغزی، جذب پوستی و اتصال داروها به آنزیم های میکروزومال توسط گروه تحقیقاتی پروفیسور آبراهام به کار رفته است (۱۳-۱۱). نکته ای که باید در نظر گرفت این است که برخی از داروها در محیط خون، به طور کامل و یا بخشی یونیزه می شوند، بنابراین استفاده از پارامترهای یونی و غیر یونی به تنهایی نمی تواند به درستی پارامتر مورد نظر را پیش بینی نماید. معادله هندرسون هسلباخ به خوبی می تواند میزان یونیزاسیون یک دارو را در محیط خون نشان دهد. بدین منظور استفاده از میزان $\log P$ (ضریب توزیع بین اکتانول و آب) و $\log D_{7.4}$ (ضریب توزیع بین اکتانول و آب در $pH 7.4$) با کمک این معادله، درصد یونیزاسیون دارو را مشخص می نماید (۱۴):

معادله شماره ۳:

$$\frac{p}{D_{7.4}} - 1 = \frac{\text{protonated}}{\text{Unprotonated}}$$

از این رو با محاسبه درصد یونیزاسیون دارو در محیط خون با استفاده از معادله هندرسون هسلباخ می توان پارامترهای آبراهام داروها را در محیط بیولوژیک دقیق تر محاسبه کرد تا بتوان میزان اتصال یک دارو به پروتئین های پلاسما بر اساس ساختمان دارویی را بهتر تبیین نمود. در این مطالعه درصد میزان اتصال داروها به کل پروتئین پلاسما (اعم از آلبومین، آلفا-گلیکوپروتئین و لیپوپروتئین) از منابع جمع آوری شده و مدلی جامع برای پیش بینی میزان اتصال دارو به پروتئین پلاسما ارائه گردیده است.

مواد و روش ها

بعد از جمع آوری میزان پروتئین بایدینگ ۱۵۹ ترکیب از منابع معتبر (۱۵، ۱) و رسم ساختار آن ها، پارامترهای غیر یونی آبراهام براساس مدل ارائه شده قبلی، با استفاده از نرم افزار ACCLAB محاسبه گردید. در

بین پارامترهای وابسته و پارامترهای مستقل مورد استفاده می‌باشد (۱۷). Regression through the Origin (RTO) یکی از روش‌های آماری مهم می‌باشد و کاربرد آن زمانی مورد اهمیت است که عرض از مبدا از لحاظ آماری بی‌معنی باشد، به‌طور مثال در یک مطالعه مشخص شده ارتباط بین پهنا و ارتفاع تخم مرغ یک رابطه خطی بدون در نظر گرفتن عرض از مبدا می‌باشد که در این حالت مشخص است که باید عرض از مبدایی وجود نداشته باشد. برای آنالیز RTO از SPSS 11.5 که به عنوان نرم افزار مورد تایید برای آنالیز RTO پیشنهاد شده استفاده گردید (۱۹). RTO همچنین برای ارائه مدل‌های کمی ساختمان-فعالیت (QSAR) در کارهای پیش‌بینی فعالیت داروها استفاده شده است (۱۹). نکته‌ای که باید در نظر گرفت این است که اکثر داروها در محیط خون (pH برابر ۷/۴) به طور کامل و یا قسمتی یونیزه می‌باشند، بنابراین استفاده از پارامترهای غیر یونی به تنهایی نمی‌تواند به درستی پارامتر مورد نظر را تبیین نماید. بدین منظور برای ۱۵۹ داروی مذکور، پارامترهای یونی با استفاده از مدل‌های ارائه شده توسط Abraham و Acree (۱۶) محاسبه گردید و با استفاده از معادله هندرسون هسلباخ درصد یونیزاسیون دارو در محیط خون به دست آمده و پارامترهای آبراهام داروها بر اساس یونیزاسیون در محیط بیولوژیک محاسبه گردید. بدین منظور فراکسیون یونیزه شده هر دارو در $pH = 7.4$ محاسبه شد. سپس بر اساس میزان یونیزاسیون و سهم درصد هر کدام از این پارامتر یونی و غیر یونی، پارامترهای جدید برای هر دارو مشخص گردید تا بتواند میزان اتصال یک دارو به پروتئین‌های پلاسما بر اساس ساختمان دارویی را بهتر تبیین نمود:

معادله شماره ۵:

$$\text{Log}(PB/(1-PB)) = 0.733 E - 0.210 S - 0.239 A - 1.072 B + 0.607 V - 0.273 J^+ + 1.457 J^-$$

$$R^2 = 0.677 \quad SE = 0.702 \quad F = 45.9 \quad P < 0.001$$

جدول شماره ۲، به طور خلاصه این پارامترها و درصد خطای پیش‌بینی برای هر ترکیب را نشان می‌دهد.

ادامه بر اساس این پارامترها، پارامترهای یونی با استفاده از مدل‌های ارائه شده توسط Abraham و Acree (۱۶) که بر اساس نوع ساختمان کلی ترکیب (آمینی و کربوکسیلیک اسیدی) متفاوت می‌باشد، محاسبه شد. به منظور محاسبه درصد یونیزاسیون دارو در محیط خون، $\text{log}P$ و $\text{log}D_{7.4}$ با استفاده از نرم افزار مذکور استخراج و با کمک معادله هندرسون هسلباخ (معادله شماره ۲) میزان یونیزاسیون در pH برابر ۷/۴ محاسبه شد. سپس بر اساس درصد یونیزاسیون، سهم درصد هر کدام از این پارامتر یونی و غیر یونی مشخص شده و پارامترهای مناسب برای تبیین میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما محاسبه گردید و در ادامه با استفاده از رگرسیون خطی چند متغیره ارتباط بین پارامترهای آبراهام و میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما (به صورت نسبت لگاریتم درصد اتصال یافته از دارو به میزان اتصال نیافته به پروتئین‌های پلاسما) ارزیابی گردید. پارامترهایی در مدل باقی ماندند که از لحاظ آماری دارای احتمال معنی داری بالای ۹۰ درصد بودند (۱۷).

یافته ها

در جدول شماره ۱، میزان پروتئین بایدینگ ۱۵۹ ترکیب مورد مطالعه، مقادیر پیش‌بینی شده، پارامترهای غیر یونی آبراهام و میزان درصد خطای پیش‌بینی (MPD) آورده شده است.

بررسی ارتباط پارامترهای غیر یونی آبراهام و میزان پروتئین بایدینگ بر اساس آنالیز رگرسیون چند متغیره معلوم کرد که عرض از مبدا معادله معنی دار نمی‌باشد، بنابراین رگرسیون چند متغیره با در نظر گرفتن عرض از مبدا برابر صفر (Regression through the Origin) بایستی انجام می‌گرفت که نتایج زیر حاصل شد:

معادله شماره ۴:

$$\text{Log}(PB/(1-PB)) = 0.652 E - 1.144 B + 0.486 V$$

$$R^2 = 0.629 \quad SE = 0.747 \quad F = 52.6 \quad P < 0.001$$

R^2 ضریب همبستگی، SE خطای استاندارد میانگین، F ثابت فیشر و مقدار P آن نشانگر معنی دار بودن ارتباط

جدول شماره ۱: دادهای پروتئین بایندینگ داروها و پیش بینی توسط پارامترهای غیر یونی آبراهام

| ردیف | نام دارو | MPD | Ph _{med} | Ph _{dep} | V | B | A | S | E | شماره |
|------|------------------------|--------|-------------------|-------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ۷۸ | Metformin | ۱۸/۱ | ۵ | ۱/۰۹ | ۱/۶۸ | -۰/۵۵ | -۰/۵۸ | ۱/۱۳ | | ۷۸ |
| ۷۹ | Methadone | ۱۶/۹ | ۹۱/۹ | ۸۰ | ۲/۷۱ | ۱/۰۹ | -۰/۰۰ | ۱/۷۲ | ۱/۵۱ | ۷۹ |
| ۸۰ | Metoprolol | ۵۸/۰۶ | ۵۴/۴ | ۸ | ۲/۲۶ | ۱/۵۲ | -۰/۲۹ | ۱/۲۲ | ۱/۱۰ | ۸۰ |
| ۸۱ | Mexiletine | ۵/۴ | ۶۶/۳ | ۷۰ | ۱/۵۸ | -۰/۹۰ | -۰/۳۳ | ۱/۰۰ | -۰/۵۵ | ۸۱ |
| ۸۲ | Mifepristone | ۰/۴ | ۹۷/۶ | ۹۸ | ۳/۵۲ | ۱/۵۸ | -۰/۲۱ | ۳/۰۹ | ۲/۶۱ | ۸۲ |
| ۸۳ | Moxisylyte | ۱۷۳/۸ | ۷۱/۲ | ۲۶ | ۲/۳۶ | ۱/۱۹ | -۰/۰۰ | ۱/۳۳ | -۰/۹۳ | ۸۳ |
| ۸۴ | N-acetylprocainamide | ۴۲۰/۷ | ۵۲/۱ | ۱۰ | ۲/۳۲ | ۱/۷۳ | -۰/۶۸ | ۲/۴۵ | ۱/۳۶ | ۸۴ |
| ۸۵ | Nadolol | ۱۰۵/۷ | ۵۷/۶ | ۲۸ | ۲/۴۹ | ۱/۹۰ | -۰/۸۳ | ۱/۵۶ | ۱/۶۸ | ۸۵ |
| ۸۶ | Nortriptyline | ۳/۲ | ۹۶/۰ | ۹۳ | ۲/۲۶ | -۰/۷۲ | -۰/۱۳ | ۱/۳۰ | ۱/۶۹ | ۸۶ |
| ۸۷ | Orphenadrine | ۳۳۹/۸ | ۹۰/۰ | ۲۰ | ۲/۳۳ | -۰/۵۵ | -۰/۰۰ | ۱/۳۸ | ۱/۳۹ | ۸۷ |
| ۸۸ | Oxprenolol | ۴۳/۲ | ۵۲/۳ | ۹۲ | ۲/۲۲ | ۱/۶۱ | -۰/۲۹ | ۱/۶۹ | ۱/۲۳ | ۸۸ |
| ۸۹ | Penbutolol | ۱۹/۲ | ۷۶/۸ | ۹۵ | ۲/۵۲ | ۱/۳۳ | -۰/۲۹ | ۱/۱۰ | ۱/۲۵ | ۸۹ |
| ۹۰ | Phenformin | ۱۳۷/۴ | ۴۷/۵ | ۲۰ | ۱/۶۹ | ۱/۷۲ | -۰/۷۶ | ۱/۰۴ | ۱/۶۹ | ۹۰ |
| ۹۱ | Pindolol | ۳۹/۱ | ۶۹/۵ | ۵۰ | ۲/۰۱ | ۱/۵۱ | -۰/۶۰ | ۱/۵۳ | ۱/۰۰ | ۹۱ |
| ۹۲ | Practolol | ۳۹/۱ | ۴۱/۷ | ۳۰ | ۲/۱۸ | ۱/۸۴ | -۰/۲۰ | ۱/۸۸ | ۱/۳۸ | ۹۲ |
| ۹۳ | procainamide | ۲۸۸/۵ | ۵۸/۳ | ۱۵ | ۲/۰۲ | ۱/۴۹ | -۰/۵۰ | ۲/۱۱ | ۱/۳۳ | ۹۳ |
| ۹۴ | Procaine | ۵۵۲/۴ | ۶۳/۱ | ۶ | ۱/۹۸ | ۱/۲۷ | -۰/۳۳ | ۱/۶۲ | ۱/۱۱ | ۹۴ |
| ۹۵ | propafenone | ۱۳/۷ | ۸۲/۰ | ۹۵ | ۲/۸۳ | ۱/۶۷ | -۰/۲۹ | ۲/۰۴ | ۱/۸۳ | ۹۵ |
| ۹۶ | Propranolol | ۶/۶ | ۸۱/۳ | ۸۷ | ۲/۱۵ | ۱/۳۶ | -۰/۲۹ | ۱/۴۴ | ۱/۷۶ | ۹۶ |
| ۹۷ | Rimantadine | ۹۳/۴ | ۷۷/۳ | ۴۰ | ۱/۵۷ | -۰/۶۸ | -۰/۲۱ | -۰/۶۷ | -۰/۸۴ | ۹۷ |
| ۹۸ | Selegiline | ۱۲/۱ | ۸۲/۶ | ۹۴ | ۱/۷۲ | -۰/۷۱ | -۰/۰۹ | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ | ۹۸ |
| ۹۹ | Sertaline | ۱/۹ | ۹۷/۱ | ۹۹ | ۲/۲۶ | -۰/۶۷ | -۰/۱۳ | ۱/۴۴ | ۱/۸۳ | ۹۹ |
| ۱۰۰ | Sotalol | ۱۹۷/۲ | ۵۲/۰ | ۱۷/۵ | ۲/۱۰ | ۱/۷۴ | -۰/۴۴ | ۱/۹۸ | ۱/۵۴ | ۱۰۰ |
| ۱۰۱ | Sufentanil | ۲/۷ | ۹۰/۵ | ۹۳ | ۳/۱۱ | ۱/۵۰ | -۰/۰۰ | ۲/۲۲ | ۱/۸۱ | ۱۰۱ |
| ۱۰۲ | Tacrine | ۶۹/۴ | ۹۳/۲ | ۵۵ | ۱/۶۰ | -۰/۷۶ | -۰/۳۳ | ۱/۵۲ | ۱/۸۸ | ۱۰۲ |
| ۱۰۳ | Tamoxifen | ۰/۴ | ۹۷/۶ | ۹۸ | ۳/۱۷ | ۱/۱۱ | -۰/۰۰ | ۱/۵۵ | ۲/۰۶ | ۱۰۳ |
| ۱۰۴ | Terbutaline | ۱۳/۸ | ۴۶/۴ | ۲۰ | ۱/۸۴ | ۱/۶۳ | ۱/۳۸ | ۱/۳۱ | ۱/۳۹ | ۱۰۴ |
| ۱۰۵ | Thioridazine | ۰/۳ | ۹۸/۷ | ۹۹ | ۲/۹۰ | ۱/۱۳ | -۰/۰۰ | ۱/۹۳ | ۲/۰۰ | ۱۰۵ |
| ۱۰۶ | Ticlopidine | ۱/۳ | ۹۵/۳ | ۹۶/۵ | ۱/۹۳ | -۰/۶۲ | -۰/۰۰ | ۱/۳۲ | ۱/۶۵ | ۱۰۶ |
| ۱۰۷ | Timolol | ۶/۵ | ۵۶/۱ | ۶۰ | ۲/۳۸ | ۱/۹۱ | -۰/۲۹ | ۱/۶۹ | ۱/۷۴ | ۱۰۷ |
| ۱۰۸ | Tinoridine | ۰/۹ | ۹۱/۱ | ۹۲ | ۲/۴۰ | ۱/۲۳ | -۰/۱۸ | ۱/۷۷ | ۱/۹۲ | ۱۰۸ |
| ۱۰۹ | Tobramycin | ۹۹/۳ | ۰/۱ | ۱۰ | ۳/۳۵ | ۵/۳۱ | ۲/۱۸ | ۳/۵۶ | ۳/۰۳ | ۱۰۹ |
| ۱۱۰ | Tocainide | ۳۷۸/۰ | ۵۷/۴ | ۱۲ | ۱/۶۴ | ۱/۲۴ | -۰/۴۷ | ۱/۶۲ | ۱/۱۵ | ۱۱۰ |
| ۱۱۱ | Tolamolol | ۲۹/۰ | ۶۶/۶ | ۹۱ | ۲/۰۰ | ۲/۱۱ | -۰/۹۹ | ۲/۵۵ | ۲/۰۹ | ۱۱۱ |
| ۱۱۲ | Tolbutamide | ۱۵/۴ | ۸۱/۲ | ۹۶ | ۲/۰۶ | -۰/۳۳ | -۰/۲۹ | ۲/۱۵ | ۱/۳۵ | ۱۱۲ |
| ۱۱۳ | Tramadol | ۱۶۸۷/۳ | ۷۱/۵ | ۴ | ۲/۲۳ | ۱/۳۰ | -۰/۳۱ | ۱/۱۵ | ۱/۲۳ | ۱۱۳ |
| ۱۱۴ | Venlafaxine | ۱۱۶/۵ | ۶۶/۹ | ۳۰ | ۲/۳۷ | ۱/۵۲ | -۰/۳۲ | ۱/۳۰ | ۱/۳۱ | ۱۱۴ |
| ۱۱۵ | Verapamil | ۲/۳ | ۸۷/۱ | ۹۰ | ۳/۷۹ | ۱/۸۹ | -۰/۰۰ | ۳/۰۰ | ۱/۷۶ | ۱۱۵ |
| ۱۱۶ | Alphaxalone | ۷۶/۷ | ۸۱/۳ | ۴۶ | ۳/۲۷ | ۲/۱۶ | -۰/۶۸ | ۳/۲۳ | ۲/۳۳ | ۱۱۶ |
| ۱۱۷ | Alprazolam | ۴۰/۶ | ۹۸/۴ | ۷۰ | ۲/۲۰ | -۰/۸۴ | -۰/۰۰ | ۱/۵۵ | ۲/۵۹ | ۱۱۷ |
| ۱۱۸ | Betamethasone | ۱۹/۴ | ۷۶/۴ | ۶۴ | ۲/۹۱ | ۱/۹۷ | -۰/۸۰ | ۲/۵۵ | ۲/۰۷ | ۱۱۸ |
| ۱۱۹ | Bromazepam | ۴۳/۸ | ۸۶/۳ | ۶۰ | ۱/۹۴ | ۱/۵۴ | -۰/۲۸ | ۲/۶۶ | ۲/۶۸ | ۱۱۹ |
| ۱۲۰ | Budesonide | ۷/۶ | ۸۱/۳ | ۸۸ | ۳/۲۷ | ۲/۱۶ | -۰/۶۸ | ۳/۲۳ | ۲/۳۳ | ۱۲۰ |
| ۱۲۱ | Carbamazepin | ۲۵/۶ | ۹۴/۲ | ۷۵ | ۱/۸۱ | -۰/۹۲ | -۰/۲۹ | ۲/۰۶ | ۲/۱۲ | ۱۲۱ |
| ۱۲۲ | Clofibrate | ۱۶/۳ | ۸۰/۸ | ۹۶/۵ | ۱/۸۲ | -۰/۶۹ | -۰/۰۰ | ۱/۲۵ | -۰/۸۱ | ۱۲۲ |
| ۱۲۳ | Clonazepam | ۱۰/۹ | ۵۵/۴ | ۸۶ | ۲/۱۱ | ۱/۰۹ | -۰/۴۷ | ۲/۲۵ | ۲/۳۶ | ۱۲۳ |
| ۱۲۴ | Dapson | ۶/۹ | ۷۸/۰ | ۷۳ | ۱/۸۰ | ۱/۳۵ | -۰/۴۵ | ۲/۸۴ | ۱/۸۷ | ۱۲۴ |
| ۱۲۵ | Desmethyldiazepam | ۴/۰ | ۹۳/۶ | ۹۷/۵ | ۱/۹۳ | -۰/۹۹ | -۰/۴۷ | ۱/۷۱ | ۲/۰۹ | ۱۲۵ |
| ۱۲۶ | Dexamethasone | ۰/۷ | ۷۶/۴ | ۷۷ | ۲/۹۱ | ۱/۹۷ | -۰/۸۰ | ۲/۵۵ | ۲/۰۷ | ۱۲۶ |
| ۱۲۷ | Diazepam | ۵/۱ | ۹۶/۰ | ۹۹ | ۲/۰۷ | ۱/۰۴ | -۰/۰۰ | ۱/۷۲ | ۲/۱۱ | ۱۲۷ |
| ۱۲۸ | Digitoxigenin | ۰/۷ | ۹۲/۰ | ۹۲/۷ | ۲/۹۶ | ۱/۳۶ | -۰/۳۳ | ۲/۶۶ | ۱/۸۱ | ۱۲۸ |
| ۱۲۹ | Digitoxin | ۱۹/۳ | ۷۲/۷ | ۹۰ | ۵/۶۹ | ۶/۰۲ | ۱/۲۷ | ۶/۰۲ | ۳/۴۶ | ۱۲۹ |
| ۱۳۰ | Digoxin | ۱۳۶/۵ | ۶۳/۹ | ۲۷ | ۵/۵۵ | ۶/۲۲ | ۱/۵۸ | ۶/۴۶ | ۳/۶۷ | ۱۳۰ |
| ۱۳۱ | Diltiazem | ۱۴/۲ | ۸۴/۰ | ۹۸ | ۳/۱۴ | ۲/۲۲ | -۰/۰۰ | ۲/۱۴ | ۲/۶۶ | ۱۳۱ |
| ۱۳۲ | Ethinyl estradiol | ۰/۹ | ۹۵/۷ | ۹۶/۵ | ۲/۲۹ | ۱/۰۲ | -۰/۸۰ | ۲/۴۳ | ۲/۰۷ | ۱۳۲ |
| ۱۳۳ | Ethinylestradiol | ۱/۴ | ۹۵/۷ | ۹۷ | ۲/۴۲ | -۰/۷۶ | -۰/۴۰ | ۱/۹۵ | ۱/۵۹ | ۱۳۳ |
| ۱۳۴ | Etoposide | ۲۵/۲ | ۷۱/۸ | ۹۶ | ۳/۹۰ | ۳/۳۳ | -۰/۶۰ | ۴/۱۱ | ۳/۳۸ | ۱۳۴ |
| ۱۳۵ | Euretinate | ۳/۴ | ۹۶/۶ | ۹۸ | ۳/۰۷ | -۰/۹۸ | -۰/۰۰ | ۱/۲۹ | ۱/۳۴ | ۱۳۵ |
| ۱۳۶ | Fludrocortisone | ۰/۶ | ۷۴/۵ | ۷۵ | ۲/۸۲ | ۱/۸۸ | -۰/۸۰ | ۲/۸۶ | ۱/۹۱ | ۱۳۶ |
| ۱۳۷ | Flunitrazepam | ۱۷/۷ | ۹۳/۰ | ۷۹ | ۲/۱۴ | ۱/۱۵ | -۰/۰۰ | ۲/۱۵ | ۲/۱۴ | ۱۳۷ |
| ۱۳۸ | Halofenate | ۱۲/۷ | ۸۶/۸ | ۹۹/۵ | ۲/۸۳ | ۱/۲۲ | -۰/۲۷ | ۲/۳۹ | ۱/۳۶ | ۱۳۸ |
| ۱۳۹ | Hydrocortisone | ۱۲/۵ | ۸۴/۴ | ۷۵ | ۲/۵۹ | ۱/۷۶ | -۰/۳۳ | ۲/۶۶ | ۲/۲۸ | ۱۳۹ |
| ۱۴۰ | Levonorgestrel | ۰/۱ | ۹۴/۱ | ۹۴ | ۲/۵۸ | ۱/۰۷ | -۰/۴۰ | ۲/۴۵ | ۱/۸۰ | ۱۴۰ |
| ۱۴۱ | Lorazepam | ۱/۷ | ۹۲/۶ | ۹۱ | ۲/۱۱ | ۱/۲۹ | -۰/۶۴ | ۱/۸۳ | ۲/۳۷ | ۱۴۱ |
| ۱۴۲ | Lovastatin | ۷/۷ | ۸۷/۷ | ۹۵ | ۳/۲۹ | ۱/۴۴ | -۰/۳۱ | ۲/۲۴ | ۱/۳۸ | ۱۴۲ |
| ۱۴۳ | Medigoxin | ۵۳۸/۵ | ۶۳/۸ | ۱۰ | ۵/۸۹ | ۶/۳۰ | ۱/۳۱ | ۶/۳۳ | ۳/۵۳ | ۱۴۳ |
| ۱۴۴ | Nabumetone | ۶/۰ | ۹۳/۱ | ۹۹ | ۱/۸۶ | -۰/۷۰ | -۰/۰۰ | ۱/۵۶ | ۱/۵۶ | ۱۴۴ |
| ۱۴۵ | Ouabain | ۱۲/۷ | ۶۷/۳ | ۴۲ | ۴/۱۶ | ۳/۲۳ | ۲/۲۹ | ۴/۲۹ | ۳/۳۷ | ۱۴۵ |
| ۱۴۶ | Oxazepam phenacetin | ۹/۷ | ۸۸/۸ | ۹۸/۴ | ۱/۹۹ | ۱/۴۹ | -۰/۳۸ | ۲/۳۳ | ۲/۳۱ | ۱۴۶ |
| ۱۴۷ | Phenylethylmalonamide | ۱۰/۷۳ | ۶۸/۴ | ۳۳ | ۱/۴۵ | -۰/۸۷ | -۰/۴۱ | ۱/۵۵ | -۰/۹۶ | ۱۴۷ |
| ۱۴۸ | Prednisolone | ۷۱۹/۰ | ۶۵/۵ | ۸ | ۱/۶۵ | ۱/۲۵ | -۰/۹۷ | ۲/۴۱ | ۱/۳۹ | ۱۴۸ |
| ۱۴۹ | Pregnenolone | ۱۸/۹ | ۷۵/۰ | ۹۲/۵ | ۲/۵۵ | ۲/۰۰ | -۰/۷۲ | ۳/۲۶ | ۲/۱۶ | ۱۴۹ |
| ۱۵۰ | Propofol | ۱۶/۲ | ۹۳/۰ | ۸۰ | ۲/۶۶ | ۱/۰۴ | -۰/۰۰ | ۲/۲۶ | ۱/۵۹ | ۱۵۰ |
| ۱۵۱ | Propofol | ۱۰/۶ | ۸۶/۷ | ۹۷ | ۱/۶۲ | -۰/۴۶ | -۰/۳۱ | -۰/۷۷ | -۰/۵۵ | ۱۵۱ |
| ۱۵۲ | Spirolactone | ۸/۸ | ۸۹/۴ | ۹۸ | ۳/۱۷ | ۱/۸۲ | -۰/۰۰ | ۳/۲۴ | ۲/۲۵ | ۱۵۲ |
| ۱۵۳ | Temazepam | ۶/۸ | ۹۰/۲ | ۹۶/۸ | ۲/۱۳ | ۲/۲۴ | -۰/۱۷ | ۱/۷۶ | ۲/۲۴ | ۱۵۳ |
| ۱۵۴ | Teniposide | ۱۰/۳ | ۸۸/۸ | ۹۹ | ۶/۲۹ | ۳/۲۶ | -۰/۶۰ | ۶/۲۹ | ۳/۹۰ | ۱۵۴ |
| ۱۵۵ | Testosterone | ۵۱/۹ | ۹۱/۱ | ۶۰ | ۲/۳۸ | ۱/۰۱ | -۰/۳۱ | ۲/۲۷ | ۱/۵۵ | ۱۵۵ |
| ۱۵۶ | Tetrahydrocannabinol | ۱/۴ | ۹۶/۳ | ۹۵ | ۲/۶۹ | -۰/۷۱ | -۰/۵۰ | ۱/۰۴ | ۱/۴۴ | ۱۵۶ |
| ۱۵۷ | Triacetonolone acetone | ۹/۰ | ۷۶/۲ | ۴۰ | ۳/۱۵ | ۲/۱۴ | -۰/۵۶ | ۳/۱۳ | ۲/۱۸ | ۱۵۷ |
| ۱۵۸ | Triazolam | ۹/۰ | ۹۸/۹ | ۹۰ | ۲/۳۳ | -۰/۸۳ | -۰/۰۰ | ۲/۰۳ | ۲/۷۴ | ۱۵۸ |
| ۱۵۹ | Zalcitabine | ۶۴/۰ | ۲۹/۶ | ۴ | ۱/۵۱ | ۱/۹۰ | -۰/۴۴ | ۱/۷۸ | ۱/۶۳ | ۱۵۹ |

| ردیف | نام دارو | MPD | Ph _{med} | Ph _{dep} | V | B | A | S | E | شماره |
|------|---------------|-------|-------------------|-------------------|------|-------|-------|------|-------|-------|
| ۱ | Aclofenac | ۱۶/۳ | ۸۲/۸ | ۹۹ | ۱/۶۳ | -۰/۷۰ | -۰/۵۷ | ۱/۳۲ | ۱/۰۶ | ۱ |
| ۲ | Aspirin | ۵/۳ | ۶۶/۳ | ۷۰ | ۱/۲۹ | -۰/۷۷ | -۰/۵۷ | ۱/۴۲ | -۰/۸۴ | ۲ |
| ۳ | Captopril | ۱۱۴/۸ | ۶۴/۴ | ۳۰ | ۱/۶۲ | ۱/۱۳ | -۰/۵۷ | ۱/۷۷ | ۱/۱۷ | ۳ |
| ۴ | Carbenoxolone | ۳/۰ | ۹۶/۱ | ۹۹ | ۴/۵ | | | | | |

جدول شماره ۲: داده های پروتئین باندینگ و پارامترهای محاسبه شده آبراهام حاصل از درصد یونیزاسیون داروها در خون (pH برابر ۷/۴)

| MPD | Pb _{pred} | Pb _{exp} | J- | J+ | V | B | A | S | E | نوع دارو | درصد یونیزاسیون | دارو | شماره |
|--------|--------------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|-----------------|--------------------|-------|
| ۷/۶ | ۹۱/۵ | ۹۹ | ۲/۴۰ | -۰/۰۰ | ۱/۶۱ | ۳/۲۴ | -۰/۰۴ | ۴/۰۲ | ۱/۲۱ | اسید | ۹۹/۹ | Alclofenac | ۱ |
| ۷/۲ | ۷۵/۰ | ۷۰ | ۲/۲۰ | -۰/۰۰ | ۱/۲۷ | ۳/۲۰ | -۰/۰۱ | ۳/۷۴ | -۰/۹۹ | اسید | ۹۹/۹ | Aspirin | ۲ |
| ۱۴۸/۰ | ۷۴/۴ | ۳۰ | ۲/۳۴ | -۰/۰۰ | ۱/۶۰ | ۳/۶۷ | -۰/۰۱ | ۴/۴۸ | ۱/۳۲ | اسید | ۱۰۰/۰ | Captopril | ۳ |
| -۱/۱ | ۹۹/۱ | ۹۹ | ۳/۴۵ | -۰/۰۰ | ۴/۵۳ | ۵/۲۱ | -۰/۴۲ | ۶/۵۷ | ۱/۵۵ | اسید | ۱۰۰/۰ | Carbenoxolone | ۴ |
| -۰/۴ | ۹۹/۴ | ۹۹ | ۲/۷۴ | -۰/۰۰ | ۱/۹۱ | ۳/۲۷ | -۰/۱۴ | ۵/۷۳ | ۲/۴۴ | اسید | ۹۹/۹ | Carprofen | ۵ |
| ۱۰/۵ | ۸۷/۷ | ۹۸ | ۲/۳۴ | -۰/۰۰ | ۱/۵۱ | ۳/۲۱ | -۰/۰۳ | ۳/۸۲ | ۱/۰۷ | اسید | ۱۰۰/۰ | Clofibric acid | ۶ |
| -۰/۳ | ۹۸/۷ | ۹۹ | ۲/۶۲ | -۰/۰۰ | ۲/۰۰ | ۳/۲۰ | -۰/۰۸ | ۵/۳۹ | ۱/۹۶ | اسید | ۹۹/۹ | Diclofenac | ۷ |
| -۰/۶ | ۹۸/۴ | ۹۹ | ۲/۵۰ | -۰/۰۰ | ۱/۶۱ | ۲/۸۹ | -۰/۰۷ | ۴/۶۱ | ۱/۷۰ | اسید | ۹۹/۹ | Diffunisal | ۸ |
| ۱/۰ | ۹۸/۰ | ۹۹ | ۲/۷۴ | -۰/۰۰ | ۲/۲۲ | ۳/۶۳ | -۰/۱۸ | ۵/۰۷ | ۱/۸۴ | اسید | ۹۹/۹ | Etodolac | ۹ |
| ۱/۵ | ۹۷/۵ | ۹۹ | ۲/۵۸ | -۰/۰۰ | ۱/۹۶ | ۳/۳۸ | -۰/۰۲ | ۵/۴۴ | ۱/۹۴ | اسید | ۹۹/۹ | Fenbufen | ۱۰ |
| ۳/۵ | ۹۵/۵ | ۹۹ | ۲/۵۲ | -۰/۰۰ | ۱/۸۶ | ۳/۳۵ | -۰/۰۴ | ۴/۶۸ | ۱/۵۴ | اسید | ۹۹/۹ | Fenoprofen | ۱۱ |
| -۰/۲ | ۹۹/۷ | ۹۹/۵ | ۲/۸۷ | -۰/۰۰ | ۲/۲۷ | ۳/۳۹ | -۰/۰۳ | ۶/۵۳ | ۲/۷۷ | اسید | ۱۰۰/۰ | Fentiazac | ۱۲ |
| ۷/۵ | ۹۶/۷ | ۹۰ | ۲/۵۲ | -۰/۰۰ | ۱/۸۱ | ۳/۱۶ | -۰/۰۰ | ۴/۳۲ | ۱/۴۱ | اسید | ۹۹/۹ | Flufenamic acid | ۱۳ |
| ۱/۰ | ۹۸/۰ | ۹۹ | ۲/۵۲ | -۰/۰۰ | ۱/۸۲ | ۳/۱۲ | -۰/۰۴ | ۴/۶۷ | ۱/۶۵ | اسید | ۹۹/۹ | Flurbiprofen | ۱۴ |
| ۲/۹ | ۹۷/۶ | ۹۴/۸ | ۳/۲۴ | -۰/۰۰ | ۴/۲۰ | ۵/۱۹ | -۰/۳۷ | ۷/۱۷ | ۲/۰۳ | اسید | ۱۰۰/۰ | Fusidicacid | ۱۵ |
| ۵/۳ | ۹۳/۸ | ۹۰ | ۲/۴۳ | -۰/۰۰ | ۱/۷۶ | ۳/۱۲ | -۰/۰۷ | ۳/۵۷ | -۰/۹۳ | اسید | ۹۹/۹ | Ibuprofen | ۱۶ |
| ۹/۹ | ۹۸/۹ | ۹۹ | ۲/۸۷ | -۰/۰۰ | ۲/۵۱ | ۳/۹۴ | -۰/۰۴ | ۶/۶۴ | ۲/۵۹ | اسید | ۹۹/۹ | Indomethacin | ۱۷ |
| ۲/۲ | ۹۵/۹ | ۹۸ | ۲/۶۱ | -۰/۰۰ | ۲/۰۹ | ۳/۷۳ | -۰/۰۲ | ۵/۸۲ | ۲/۰۷ | اسید | ۹۹/۹ | Indoprofen | ۱۸ |
| ۱/۲ | ۹۷/۸ | ۹۹ | ۲/۸۲ | -۰/۰۰ | ۲/۶۶ | ۳/۷۶ | -۰/۱۴ | ۴/۱۷ | ۱/۱۸ | اسید | ۹۹/۷ | Isotretinoin | ۱۹ |
| ۲/۰ | ۹۵/۸ | ۹۴ | ۲/۵۳ | -۰/۰۰ | ۱/۹۶ | ۳/۴۳ | -۰/۰۳ | ۵/۱۶ | ۱/۹۱ | اسید | ۹۹/۹ | Ketoprofen | ۲۰ |
| ۲/۲ | ۹۶/۸ | ۹۹ | ۲/۵۵ | -۰/۰۰ | ۱/۷۶ | ۳/۳۲ | -۰/۰۴ | ۴/۶۶ | ۱/۶۹ | اسید | ۹۹/۹ | Naproxen | ۲۱ |
| ۶/۱ | ۸۴/۹ | ۸۰ | ۲/۷۷ | -۰/۰۰ | ۲/۵۶ | ۴/۸۰ | -۰/۲۱ | ۶/۹۹ | ۲/۵۰ | اسید | ۱۰۰/۰ | Nedocromil | ۲۲ |
| ۹۶/۶ | ۸۸/۵ | ۴۵/۵ | ۳/۰۰ | -۰/۰۰ | ۳/۳۵ | ۵/۰۸ | -۰/۴۶ | ۵/۹۵ | ۱/۵۵ | اسید | ۹۹/۹ | Pravastatin | ۲۳ |
| ۸/۰ | ۸۱/۸ | ۸۹ | ۲/۵۲ | -۰/۰۰ | ۲/۱۴ | ۴/۰۰ | -۰/۰۰ | ۴/۹۲ | ۱/۴۰ | اسید | ۹۹/۹ | Probenecid | ۲۴ |
| ۶/۸ | ۸۸/۶ | ۹۵ | ۲/۱۸ | -۰/۰۰ | -۰/۹۷ | ۲/۷۲ | -۰/۰۵ | ۳/۴۱ | ۱/۰۶ | اسید | ۹۹/۹ | Salicylic acid | ۲۵ |
| ۴/۰ | ۹۰/۳ | ۹۴ | -۰/۰۷ | -۰/۰۰ | ۳/۴۳ | ۱/۵۲ | -۰/۳۰ | ۲/۳۷ | ۱/۳۵ | اسید | ۲/۳ | Simvastatin | ۲۶ |
| ۱/۴ | ۹۷/۴ | ۹۶ | ۲/۷۹ | -۰/۰۰ | ۲/۵۵ | ۴/۰۹ | -۰/۰۳ | ۶/۶۹ | ۲/۴۱ | اسید | ۹۹/۹ | Sulindac | ۲۷ |
| ۳۹/۲ | ۹۵/۸ | ۲۰ | ۲/۵۱ | -۰/۰۰ | ۱/۸۸ | ۳/۳۵ | -۰/۰۳ | ۵/۰۲ | ۱/۶۶ | اسید | ۹۹/۹ | Suprofen | ۲۸ |
| ۲/۲ | ۹۵/۸ | ۹۸ | ۲/۵۱ | -۰/۰۰ | ۱/۸۸ | ۳/۳۵ | -۰/۰۳ | ۵/۰۲ | ۱/۶۶ | اسید | ۹۹/۹ | Tiaprofenic acid | ۲۹ |
| ۲/۵ | ۹۷/۰ | ۹۹ | ۲/۵۸ | -۰/۰۰ | ۲/۰۴ | ۳/۴۵ | -۰/۰۲ | ۵/۹۵ | ۱/۹۲ | اسید | ۱۰۰/۰ | Tienilic acid | ۳۰ |
| ۲/۵ | ۹۸/۵ | ۹۹ | ۲/۶۳ | -۰/۰۰ | ۱/۸۸ | ۳/۳۵ | -۰/۰۹ | ۵/۰۶ | ۱/۹۳ | اسید | ۹۹/۹ | Tolfenamic acid | ۳۱ |
| ۴/۷ | ۹۴/۴ | ۹۹ | ۲/۵۳ | -۰/۰۰ | ۱/۹۶ | ۳/۵۶ | -۰/۰۳ | ۵/۱۱ | ۱/۶۹ | اسید | ۹۹/۹ | Tolmetin | ۳۲ |
| ۱۸/۴ | ۷۵/۹ | ۹۳ | ۲/۲۰ | -۰/۰۰ | ۱/۲۹ | ۳/۰۰ | -۰/۰۸ | ۲/۴۵ | -۰/۳۶ | اسید | ۹۹/۷ | Valproic acid | ۳۳ |
| ۲/۱ | ۹۶/۴ | ۹۸/۵ | ۲/۶۰ | -۰/۰۰ | ۲/۰۸ | ۳/۵۸ | -۰/۰۴ | ۵/۳۷ | ۱/۸۴ | اسید | ۹۹/۸ | Zomepirac | ۳۴ |
| ۱۱/۲/۱ | ۴۲/۴ | ۲۰ | -۰/۰۰ | ۲/۴۰ | ۲/۷۸ | -۰/۰۴ | ۳/۲۵ | ۶/۷۰ | ۱/۴۶ | آمین | ۹۸/۰ | Acebutolol | ۳۵ |
| ۱۹/۹ | ۶۰/۹ | ۷۶ | -۰/۰۰ | ۲/۰۴ | ۲/۱۸ | -۰/۰۲ | ۱/۷۴ | ۴/۳۳ | ۱/۰۳ | آمین | ۹۸/۲ | Alprenolol | ۳۶ |
| ۱۸۶/۰ | ۶۸/۶ | ۲۴ | -۰/۰۰ | -۰/۰۰ | ۱/۸۳ | ۱/۳۴ | -۰/۵۶ | ۱/۹۹ | ۱/۶۱ | آمین | -۰/۰ | Aminoglutethimide | ۳۷ |
| ۳/۲ | ۹۹/۱ | ۹۶ | -۰/۰۰ | ۳/۳۱ | ۳/۷۷ | -۰/۰۲ | ۲/۵۷ | ۴/۹۲ | ۳/۱۸ | آمین | ۹۸/۹ | Amiodarone | ۳۸ |
| ۶/۱ | ۸۹/۲ | ۹۵ | -۰/۰۰ | ۲/۲۷ | ۲/۴۲ | -۰/۰۲ | ۱/۸۳ | ۳/۶۹ | ۱/۷۷ | آمین | ۹۸/۵ | Amitriptyline | ۳۹ |
| ۴/۰ | ۹۲/۲ | ۹۶ | -۰/۰۰ | ۲/۱۴ | ۲/۵۵ | -۰/۰۰ | ۱/۹۰ | ۳/۸۰ | ۱/۶۲ | آمین | ۹۹/۸ | Aprindine | ۴۰ |
| ۱۱۴۵/۳ | ۳۷/۴ | ۳ | -۰/۰۰ | ۲/۲۱ | ۲/۲۰ | -۰/۰۳ | ۲/۸۲ | ۵/۸۰ | ۱/۳۳ | آمین | ۹۸/۳ | Atenolol | ۴۱ |
| ۴/۰۳ | ۷۰/۱ | ۵۰ | -۰/۰۰ | ۲/۰۸ | ۲/۳۰ | -۰/۰۰ | ۲/۰۵ | ۴/۳۹ | ۱/۳۱ | آمین | ۹۹/۷ | Atropine | ۴۲ |
| ۳/۰۱ | ۶۶/۴ | ۹۵ | -۰/۰۰ | ۲/۲۴ | ۲/۸۱ | -۰/۱۰ | ۲/۶۹ | ۵/۶۸ | ۱/۶۲ | آمین | ۹۴/۸ | Bevantolol | ۴۳ |
| ۹۲/۰ | ۵۷/۶ | ۳۰ | -۰/۰۰ | ۲/۲۶ | ۲/۷۶ | -۰/۰۳ | ۲/۱۰ | ۵/۳۲ | -۰/۹۹ | آمین | ۹۸/۲ | Bisoprolol | ۴۴ |
| ۱۷/۴ | ۷۹/۳ | ۹۶ | -۰/۰۰ | ۱/۵۷ | ۲/۵۳ | -۰/۱۷ | ۱/۷۹ | ۳/۷۳ | ۱/۱۹ | آمین | ۸۵/۵ | Bupivacaine | ۴۵ |
| ۸/۵ | ۷۶/۷ | ۸۴ | -۰/۰۰ | -۰/۴۹ | ۱/۹۵ | -۰/۵۹ | -۰/۰۷ | ۲/۰۷ | ۱/۰۱ | آمین | ۳۶/۹ | Bupropion | ۴۶ |
| ۹۷/۲ | ۴۹/۳ | ۲۵ | -۰/۰۰ | ۲/۶۹ | ۳/۱۶ | -۰/۰۵ | ۳/۲۵ | ۷/۱۶ | ۱/۵۵ | آمین | ۹۸/۱ | Celiprolol | ۴۷ |
| ۲۲/۰ | ۹۰/۳ | ۷۴ | -۰/۰۰ | ۱/۴۴ | ۲/۸۷ | -۰/۰۹ | ۱/۵۸ | ۳/۱۵ | ۱/۰۳ | آمین | ۹۰/۵ | Cetiedil | ۴۸ |
| ۵/۲ | ۹۲/۷ | ۹۷/۸ | -۰/۰۰ | ۲/۳۴ | ۲/۴۳ | -۰/۰۱ | ۲/۰۴ | ۳/۷۰ | ۲/۱۱ | آمین | ۹۹/۰ | Chlorpromazine | ۴۹ |
| ۳/۶ | ۸۹/۷ | ۹۳ | -۰/۰۰ | ۲/۷۳ | ۲/۶۳ | -۰/۰۶ | ۱/۵۳ | ۴/۲۰ | ۱/۹۱ | آمین | ۹۵/۵ | Clindamycin | ۵۰ |
| ۹۶۲/۸ | ۷۴/۴ | ۷ | -۰/۰۰ | ۲/۵۰ | ۲/۲۲ | -۰/۲۰ | ۱/۹۷ | ۴/۷۸ | ۲/۰۳ | آمین | ۸۷/۴ | Codeine | ۵۱ |
| ۹/۹ | ۸۷/۹ | ۸۰ | -۰/۰۰ | ۱/۸۱ | ۲/۲۸ | -۰/۰۰ | ۲/۱۹ | ۳/۳۸ | ۱/۶۵ | آمین | ۹۹/۸ | Desipramine | ۵۲ |
| ۱/۲۸ | ۸۸/۰ | ۷۸ | -۰/۰۰ | ۱/۷۳ | ۲/۹۳ | -۰/۰۲ | ۲/۶۳ | ۳/۸۸ | ۱/۲۱ | آمین | ۹۸/۳ | Dextropropoxyphene | ۵۳ |
| ۱۸/۸ | ۸۰/۴ | ۹۹ | -۰/۰۰ | ۱/۶۶ | ۲/۲۱ | -۰/۰۴ | ۱/۷۴ | ۳/۳۵ | ۱/۲۲ | آمین | ۹۵/۷ | Diphenhydramine | ۵۴ |
| ۴/۰ | ۹۱/۲ | ۹۵ | -۰/۰۰ | ۱/۹۳ | ۲/۳۶ | -۰/۰۰ | ۲/۲۴ | ۳/۴۰ | ۱/۸۶ | آمین | ۹۹/۷ | Duloxetine | ۵۵ |
| ۱۲/۴ | ۸۴/۳ | ۷۵ | -۰/۰۰ | ۲/۲۹ | ۲/۹۲ | -۰/۰۱ | ۲/۶۹ | ۵/۰۹ | ۱/۷۸ | آمین | ۹۹/۵ | Encainide | ۵۶ |
| ۹/۷ | ۵۰/۵ | ۵۶ | -۰/۰۰ | ۲/۰۲ | ۲/۴۴ | -۰/۰۳ | ۲/۲۵ | -۰/۹۷ | -۰/۹۷ | آمین | ۹۸/۳ | Esmolol | ۵۷ |
| ۲۸۹/۰ | ۲۳/۳ | ۶ | -۰/۰۰ | ۲/۱۳ | ۱/۸۶ | -۰/۰۱ | ۱/۷۲ | ۵/۰۶ | -۰/۵۸ | آمین | ۹۹/۳ | Ethambutol | ۵۸ |
| ۲/۰۴ | ۷۴/۸ | ۹۴ | -۰/۰۰ | ۱/۰۱ | ۲/۵۰ | -۰/۴۱ | ۱/۶۳ | ۳/۲۲ | ۱/۰۱ | آمین | ۶۶/۱ | Etidocaine | ۵۹ |
| ۱۰۰/۹ | ۶۸/۳ | ۳۴ | -۰/۰۰ | -۰/۷۳ | ۱/۷۴ | -۰/۰۰ | ۱/۲۸ | ۱/۹۰ | -۰/۲۵ | آمین | ۹۹/۸ | Fenfluramine | ۶۰ |
| ۳/۹ | ۸۶/۳ | ۸۳ | -۰/۰۰ | ۲/۰۲ | ۲/۸۶ | -۰/۰۳ | ۲/۶۳ | ۴/۶۶ | ۱/۷۱ | آمین | ۹۷/۸ | Fentanyl | ۶۱ |
| ۳/۴ | ۵۳/۸ | ۵۲ | -۰/۰۰ | ۱/۰۳ | ۲/۶۲ | -۰/۰۰ | ۲/۷۴ | ۴/۴۵ | -۰/۴۸ | آمین | ۹۹/۸ | Flecainide | ۶۲ |
| ۱۹/۸ | ۷۵/۸ | ۹۴/۵ | -۰/۰۰ | ۱/۶۰ | ۲/۲۶ | -۰/۰۰ | ۲/۰۰ | ۳/۵۶ | ۱/۰۸ | آمین | ۹۹/۷ | Fluoxetine | ۶۳ |
| ۲۴/۷ | ۶۷/۸ | ۹۰ | -۰/۰۰ | ۲/۱۳ | ۱/۵۷ | -۰/۱۹ | ۱/۲۹ | ۳/۴۱ | ۱/۶۰ | آمین | ۸۴/۵ | Guanabenz | ۶۴ |
| ۳/۹ | ۸۶/۵ | ۹۰ | -۰/۰۰ | ۲/۱۲ | ۲/۸۲ | -۰/۱۸ | ۲/۲۳ | ۴/۵۹ | ۱/۸۷ | آمین | ۸۷/۴ | Haloperidol | ۶۵ |
| ۱/۲۹ | ۷۷/۵ | ۸۹ | -۰/۰۰ | ۱/۶۰ | ۲/۴۲ | -۰/۰۱ | ۱/۹۰ | ۳/۶۴ | ۱/۰۰ | آمین | ۹۹/۱ | Imipramine | ۶۶ |
| ۳۹/۴ | ۳۹/۴ | ۶۵ | -۰/۰۰ | ۲/۲۵ | ۱/۷۲ | -۰/۰۳ | ۱/۹۸ | ۴/۷۶ | ۱/۲۱ | آمین | ۹۸/۳ | Isoprenaline | ۶۷ |
| ۶۰۰/۵ | ۸۴/۱ | ۱۲ | -۰/۰۰ | -۰/۱۵ | ۱/۸۳ | -۰/۷۹ | -۰/۳۵ | ۱/۶۲ | ۱/۲۶ | آمین | ۱۰/۹ | Ketamine | ۶۸ |
| ۹/۸ | ۸۴/۸ | ۹۴ | -۰/۰۰ | ۱/۹۶ | ۲/۸۹ | -۰/۵۶ | ۲/۲۹ | ۵/۰۷ | ۲/۳۸ | آمین | ۶۹/۱ | Ketanserin | ۶۹ |
| ۴۸/۴ | ۷۴/۲ | ۵۰ | -۰/۰۰ | ۲/۶۶ | ۲/۶۶ | -۰/۰۴ | ۳/۰۴ | ۵/۳۴ | ۲/۰۰ | آمین | ۹۷/۷ | Labetalol | ۷۰ |
| ۸/۶ | ۶۱/۳ | ۶۷ | -۰/۰۰ | ۱/۵۵ | ۲/۰۸ | -۰/۰۸ | ۱/۸۸ | ۳/۸۳ | ۰/۹۶ | آمین | ۹۳/۱ | Lidocaine | ۷۱ |
| ۵۳/۳ | ۳۳/۶ | ۷۲ | -۰/۰۰ | ۳/۶۸ | ۳/۱۲ | -۰/۱۲ | ۳/۱۴ | ۸/۵۴ | ۲/۰۴ | آمین | ۹۵/۹ | Lincomycin | ۷۲ |
| ۱/۸ | ۹۵/۳ | ۹۷ | -۰/۰۰ | ۲/۴۶ | ۳/۷۹ | -۰/۳۵ | ۲/۸۲ | ۵/۷۳ | ۲/۶۴ | آمین | ۸۱/۴ | Loperamide | ۷۳ |
| ۱/۵۱ | ۸۹/۴ | ۸۵ | -۰/۰۰ | ۲/۱۶ | ۲/۹۸ | -۰/۰۱ | ۲/۷۵ | ۴/۷۷ | ۱/۸۷ | آمین | ۹۹/۵ | Lorcainide | ۷۴ |
| -۰/۲ | ۸۸/۱ | ۸۸ | -۰/۰۰ | ۲/۲۰ | ۲/۳۶ | -۰/۰۰ | ۱/۹۵ | ۳/۶۸ | ۱/۷۵ | آمین | ۹۹/۹ | Maprotiline | ۷۵ |
| ۱۹/۵ | ۶۹/۳ | ۵۸ | -۰/۰۰ | ۱/۴۳ | ۲/۰۷ | -۰/۰۶ | ۱/۶۰ | ۳/۲۷ | -۰/۸۵ | آمین | ۹۳/۷ | Meperidine | ۷۶ |
| ۱۸/۰ | ۶۸/۸ | ۸۴ | -۰/۰۰ | ۱/۵۲ | ۲/۱۱ | -۰/۲ | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|--------|------|------|------|------|------|-------|------|-------|------|------------|-------|-----------------------|-----|
| ۸۷ | ۸۷/۰ | ۸۰ | ۰/۰۰ | ۱/۷۷ | ۲/۷۳ | ۰/۰۲ | ۲/۱۲ | ۳/۸۶ | ۱/۳۶ | آمین | ۹۷/۷ | Methodone | ۷۹ |
| ۵۶۵/۹ | ۵۳/۳ | ۸ | ۰/۰۰ | ۲/۰۶ | ۲/۲۸ | ۰/۰۳ | ۱/۹۱ | ۴/۶۶ | ۰/۹۵ | آمین | ۹۸/۳ | Metoprolol | ۸۰ |
| ۲۴/۲ | ۵۳/۱ | ۷۰ | ۰/۰۰ | ۱/۰۶ | ۱/۶۰ | ۰/۰۶ | ۱/۹۳ | ۲/۹۸ | ۰/۷۱ | آمین | ۹۳/۷ | Mexiletine | ۸۱ |
| ۰/۳ | ۹۷/۷ | ۹۸ | ۰/۰۰ | ۰/۰۵ | ۳/۵۳ | ۱/۵۴ | ۰/۳۹ | ۳/۱۵ | ۲/۶۱ | آمین | ۲/۳ | Mifepristone | ۸۲ |
| ۱۶۶/۲ | ۶۹/۲ | ۲۶ | ۰/۰۰ | ۱/۸۴ | ۲/۳۸ | ۰/۰۶ | ۱/۲۹ | ۳/۰۰ | ۰/۷۹ | آمین | ۹۵/۳ | Moxisylyte | ۸۳ |
| ۲۹۴/۰ | ۳۹/۴ | ۱۰ | ۰/۰۰ | ۱/۸۰ | ۲/۳۴ | ۰/۰۱ | ۳/۲۴ | ۵/۷۹ | ۱/۲۱ | آمین | ۹۹/۵ | N-acetylprocainamide | ۸۴ |
| ۱۰۴/۲ | ۵۷/۲ | ۲۸ | ۰/۰۰ | ۲/۷۸ | ۲/۵۱ | ۰/۰۳ | ۲/۱۹ | ۵/۷۲ | ۱/۵۳ | آمین | ۹۸/۳ | Nadolol | ۸۵ |
| ۲/۰ | ۹۱/۱ | ۹۳ | ۰/۰۰ | ۱/۷۱ | ۲/۲۸ | ۰/۰۰ | ۱/۸۴ | ۲/۸۲ | ۱/۵۴ | آمین | ۹۹/۷ | Nortriptyline | ۸۶ |
| ۳۱۱/۲ | ۸۴/۲ | ۲۰ | ۰/۰۰ | ۱/۷۲ | ۲/۳۵ | ۰/۰۴ | ۱/۶۵ | ۳/۳۲ | ۱/۲۵ | آمین | ۹۵/۴ | Orphenadrine | ۸۷ |
| ۵۰/۳ | ۴۵/۷ | ۹۲ | ۰/۰۰ | ۱/۹۲ | ۲/۲۴ | ۰/۰۳ | ۲/۵۱ | ۵/۰۹ | ۱/۰۸ | آمین | ۹۸/۱ | Oxprenolol | ۸۸ |
| ۲۱/۱ | ۷۵/۰ | ۹۵ | ۰/۰۰ | ۲/۰۹ | ۲/۵۴ | ۰/۰۲ | ۱/۶۹ | ۴/۱۵ | ۱/۱۰ | آمین | ۹۸/۳ | Penbutolol | ۸۹ |
| ۱۲۳/۳ | ۴۴/۷ | ۲۰ | ۰/۰۰ | ۳/۰۲ | ۱/۷۱ | ۰/۰۲ | ۱/۴۷ | ۵/۰۷ | ۱/۵۴ | آمین | ۹۹/۰ | Phenformin | ۹۰ |
| ۱۹/۴ | ۵۹/۷ | ۵۰ | ۰/۰۰ | ۲/۴۰ | ۲/۰۳ | ۰/۰۲ | ۲/۱۴ | ۴/۷۹ | ۱/۵۵ | آمین | ۹۸/۴ | Pindolol | ۹۱ |
| ۱۹/۹ | ۳۶/۰ | ۳۰ | ۰/۰۰ | ۲/۱۷ | ۲/۲۰ | ۰/۰۳ | ۲/۷۳ | ۵/۷۴ | ۱/۲۳ | آمین | ۹۸/۳ | Practolol | ۹۲ |
| ۱۹۰/۳ | ۴۳/۵ | ۱۵ | ۰/۰۰ | ۱/۷۷ | ۲/۰۴ | ۰/۰۱ | ۲/۷۷ | ۵/۰۵ | ۱/۱۸ | آمین | ۹۹/۶ | Procainamide | ۹۳ |
| ۷۶۵/۱ | ۵۱/۹ | ۶ | ۰/۰۰ | ۱/۶۷ | ۲/۰۰ | ۰/۰۲ | ۲/۱۴ | ۴/۲۶ | ۰/۹۶ | آمین | ۹۸/۵ | Procaine | ۹۴ |
| ۲/۰۳ | ۷۵/۷ | ۹۵ | ۰/۰۰ | ۲/۳۱ | ۲/۸۵ | ۰/۰۲ | ۲/۸۰ | ۵/۴۲ | ۱/۶۸ | آمین | ۹۸/۷ | Propafenone | ۹۵ |
| ۱۶/۱ | ۷۳/۰ | ۸۷ | ۰/۰۰ | ۲/۳۶ | ۲/۱۷ | ۰/۰۲ | ۱/۹۸ | ۴/۳۸ | ۱/۶۱ | آمین | ۹۸/۲ | Propranolol | ۹۶ |
| ۶۳/۶ | ۶۵/۴ | ۴۰ | ۰/۰۰ | ۱/۱۳ | ۱/۵۹ | ۰/۰۰ | ۱/۵۸ | ۲/۴۲ | ۰/۶۹ | آمین | ۹۹/۹ | Rimantadine | ۹۷ |
| ۱۶/۳ | ۷۸/۶ | ۹۴ | ۰/۰۰ | ۰/۸۳ | ۱/۷۳ | ۰/۳۰ | ۰/۸۰ | ۱/۹۵ | ۰/۹۱ | آمین | ۵۷/۳ | Selegiline | ۹۸ |
| ۶/۴ | ۹۲/۷ | ۹۹ | ۰/۰۰ | ۱/۶۸ | ۲/۲۹ | ۰/۰۱ | ۱/۹۷ | ۲/۵۵ | ۱/۶۸ | آمین | ۹۹/۱ | Sertraline | ۹۹ |
| ۱۳۶/۹ | ۴۱/۵ | ۱۷/۵ | ۰/۰۰ | ۲/۱۴ | ۲/۱۲ | ۰/۰۳ | ۲/۸۲ | ۵/۵۵ | ۱/۳۹ | آمین | ۹۸/۳ | Sotalol | ۱۰۰ |
| ۶/۶ | ۸۶/۹ | ۹۳ | ۰/۰۰ | ۱/۹۱ | ۳/۱۲ | ۰/۱۹ | ۲/۴۲ | ۴/۷۷ | ۱/۶۸ | آمین | ۸۷/۴ | Sufentanil | ۱۰۱ |
| ۴۵/۹ | ۸۰/۳ | ۵۵ | ۰/۰۰ | ۱/۵۸ | ۱/۶۲ | ۰/۰۱ | ۲/۳۹ | ۳/۰۱ | ۱/۷۳ | آمین | ۹۹/۱ | Tacrine | ۱۰۲ |
| ۲/۱ | ۹۶/۰ | ۹۸ | ۰/۰۰ | ۲/۱۷ | ۳/۲۰ | ۰/۰۵ | ۲/۰۵ | ۳/۲۲ | ۱/۹۲ | آمین | ۹۵/۱ | Tamoxifen | ۱۰۳ |
| ۱۰۵/۶ | ۴۱/۱ | ۲۰ | ۰/۰۰ | ۲/۴۰ | ۱/۸۶ | ۰/۰۳ | ۱/۹۵ | ۴/۹۷ | ۱/۲۴ | آمین | ۹۸/۴ | Terbutaline | ۱۰۴ |
| ۲/۱ | ۹۷/۰ | ۹۹ | ۰/۰۰ | ۲/۸۷ | ۲/۹۲ | ۰/۰۱ | ۲/۰۳ | ۴/۱۰ | ۲/۵۵ | آمین | ۹۹/۴ | Thioridazine | ۱۰۵ |
| ۱/۸ | ۹۴/۸ | ۹۶/۵ | ۰/۰۰ | ۰/۵۶ | ۱/۹۳ | ۰/۴۲ | ۰/۵۰ | ۱/۷۳ | ۱/۶۰ | آمین | ۳۲/۴ | Ticlopidine | ۱۰۶ |
| ۱/۱ | ۵۳/۴ | ۶۰ | ۰/۰۰ | ۲/۷۱ | ۲/۴۰ | ۰/۰۷ | ۲/۲۹ | ۵/۳۷ | ۱/۶۰ | آمین | ۹۶/۵ | Timolol | ۱۰۷ |
| ۰/۷ | ۹۱/۴ | ۹۲ | ۰/۰۰ | ۰/۶۱ | ۲/۴۱ | ۰/۹۱ | ۰/۶۸ | ۲/۴۲ | ۱/۸۸ | آمین | ۲۵/۹ | Tinoridine | ۱۰۸ |
| ۹۵/۷ | ۰/۴ | ۱۰ | ۰/۰۰ | ۶/۹۳ | ۳/۳۷ | ۰/۰۰ | ۴/۸۸ | ۱۶/۴۴ | ۲/۸۸ | آمین | ۱۰۰/۰ | Tobramycin | ۱۰۹ |
| ۲۵۸/۵ | ۴۳/۰ | ۱۲ | ۰/۰۰ | ۱/۲۶ | ۱/۶۵ | ۰/۲۱ | ۲/۱۵ | ۳/۷۹ | ۱/۰۲ | آمین | ۸۳/۴ | Tocainide | ۱۱۰ |
| ۳۸/۳ | ۵۶/۱ | ۹۱ | ۰/۰۰ | ۲/۱۱ | ۲/۷۲ | ۰/۴۶ | ۲/۸۵ | ۵/۸۵ | ۱/۹۷ | آمین | ۷۸/۱ | Tolamolol | ۱۱۱ |
| ۳۵/۱ | ۶۲/۳ | ۹۶ | ۰/۰۰ | ۱/۱۰ | ۲/۰۸ | ۰/۰۲ | ۳/۱۲ | ۴/۰۹ | ۱/۲۰ | آمین | ۹۸/۵ | Tolbutamide | ۱۱۲ |
| ۱۶۰/۵۰ | ۶۸/۲ | ۴ | ۰/۰۰ | ۲/۲۱ | ۲/۲۶ | ۰/۰۱ | ۱/۶۶ | ۴/۱۳ | ۱/۰۸ | آمین | ۹۹/۳ | Tramadol | ۱۱۳ |
| ۱۱۳/۱ | ۳۳/۹ | ۳۰ | ۰/۰۰ | ۲/۴۰ | ۲/۴۰ | ۰/۰۲ | ۱/۶۳ | ۴/۷۰ | ۱/۱۶ | آمین | ۹۸/۶ | Venlafaxine | ۱۱۴ |
| ۸/۱ | ۸۲/۷ | ۹۰ | ۰/۰۰ | ۱/۹۰ | ۳/۸۱ | ۰/۰۵ | ۳/۷۸ | ۶/۳۶ | ۱/۶۱ | آمین | ۹۷/۳ | Verapamil | ۱۱۵ |
| ۷۲/۳ | ۷۹/۲ | ۴۶ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۳/۲۷ | ۲/۱۶ | ۰/۴۸ | ۳/۲۳ | ۲/۳۳ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Alphaxalone | ۱۱۶ |
| ۴۱/۲ | ۹۸/۸ | ۷۰ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۲۰ | ۰/۸۴ | ۰/۰۰ | ۱/۹۵ | ۲/۵۹ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Alprazolam | ۱۱۷ |
| ۸/۷ | ۶۹/۶ | ۶۴ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۹۱ | ۱/۹۷ | ۰/۸۰ | ۲/۹۵ | ۲/۰۷ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Betamethasone | ۱۱۸ |
| ۴۱/۹ | ۸۵/۲ | ۶۰ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۱/۹۴ | ۱/۵۴ | ۰/۲۸ | ۲/۴۶ | ۲/۴۸ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Bromazepam | ۱۱۹ |
| ۹/۹ | ۷۹/۲ | ۸۸ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۳/۲۷ | ۲/۱۶ | ۰/۴۸ | ۳/۲۳ | ۲/۳۳ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Budesonide | ۱۲۰ |
| ۲۴/۳ | ۹۳/۲ | ۷۵ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۱/۸۱ | ۰/۹۲ | ۰/۳۹ | ۲/۰۶ | ۱/۱۲ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Carbamazepin | ۱۲۱ |
| ۱۳/۸ | ۸۳/۲ | ۹۶/۵ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۱/۸۲ | ۰/۶۹ | ۰/۰۰ | ۱/۲۵ | ۰/۸۱ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Clofibrate | ۱۲۲ |
| ۱/۰/۲ | ۹۴/۷ | ۸۶ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۱۱ | ۱/۰۹ | ۰/۴۷ | ۲/۲۵ | ۲/۳۶ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Clonazepam | ۱۲۳ |
| ۸۰/۰ | ۶۷/۱ | ۷۳ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۱/۸۰ | ۱/۳۵ | ۰/۴۵ | ۲/۸۴ | ۱/۸۷ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Dapson | ۱۲۴ |
| ۳/۹ | ۹۳/۷ | ۹۷/۵ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۱/۹۳ | ۰/۹۹ | ۰/۴۷ | ۱/۷۱ | ۲/۰۹ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Desmethyldiazepam | ۱۲۵ |
| ۹/۷ | ۶۹/۶ | ۷۷ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۹۱ | ۱/۹۷ | ۰/۸۰ | ۲/۹۵ | ۲/۰۷ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Dexamethasone | ۱۲۶ |
| ۳/۵ | ۹۵/۵ | ۹۹ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۰۷ | ۱/۰۴ | ۰/۰۰ | ۱/۷۲ | ۲/۱۱ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Diazepam | ۱۲۷ |
| ۲/۰ | ۹۰/۸ | ۹۷/۷ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۹۶ | ۱/۳۶ | ۰/۶۳ | ۲/۴۶ | ۱/۸۱ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Digitoxigenin | ۱۲۸ |
| ۱۶/۰ | ۷۵/۶ | ۹۰ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۵/۶۹ | ۴/۰/۲ | ۱/۲۷ | ۴/۲۰ | ۳/۴۶ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Digitoxin | ۱۲۹ |
| ۱۳۳/۳ | ۶۳/۰ | ۲۷ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۵/۷۵ | ۴/۳۲ | ۱/۵۸ | ۴/۴۶ | ۳/۶۷ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Digoxin | ۱۳۰ |
| ۶/۸ | ۹۱/۴ | ۹۸ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۳/۱۴ | ۲/۲۲ | ۰/۵۰ | ۲/۱۴ | ۲/۶۶ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Diltiazem | ۱۳۱ |
| ۳/۳ | ۹۳/۳ | ۹۶/۵ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۳۹ | ۱/۰/۲ | ۰/۹۰ | ۲/۴۳ | ۲/۰۷ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Ethinyl estradiol | ۱۳۲ |
| ۱/۷ | ۹۵/۴ | ۹۷ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۴۲ | ۰/۷۶ | ۰/۴۰ | ۱/۹۵ | ۱/۵۹ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Ethinylloestradiol | ۱۳۳ |
| ۲۶/۹ | ۷۰/۲ | ۹۶ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۳/۱۳ | ۳/۹۰ | ۰/۴۰ | ۴/۱۱ | ۳/۳۸ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Etoposide | ۱۳۴ |
| ۰/۹ | ۹۷/۱ | ۹۸ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۳/۰۷ | ۰/۹۸ | ۰/۰۰ | ۱/۲۹ | ۱/۳۴ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Etretinate | ۱۳۵ |
| ۱۱/۰ | ۶۶/۷ | ۷۵ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۸۲ | ۱/۸۸ | ۰/۸۰ | ۲/۸۶ | ۱/۹۱ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Fludrocortisone | ۱۳۶ |
| ۱۸/۸ | ۹۳/۸ | ۷۹ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۱۴ | ۱/۱۵ | ۰/۰۰ | ۲/۱۵ | ۲/۱۴ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Flunitrazepam | ۱۳۷ |
| ۱۳/۸ | ۸۵/۷ | ۹۹/۵ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۷۳ | ۱/۲۲ | ۰/۲۷ | ۲/۳۹ | ۱/۳۶ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Halofenate | ۱۳۸ |
| ۱۹/۹ | ۸۹/۹ | ۷۵ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۵۹ | ۱/۷۶ | ۰/۲۳ | ۱/۶۶ | ۲/۲۸ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Hydrocortisone | ۱۳۹ |
| ۱/۰ | ۹۳/۰ | ۹۶ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۵۸ | ۱/۰/۷ | ۰/۴۰ | ۲/۴۵ | ۱/۸۰ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Levonorgestrel | ۱۴۰ |
| ۱/۷ | ۹۲/۶ | ۹۱ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۱۱ | ۱/۲۹ | ۰/۶۴ | ۱/۸۳ | ۲/۳۷ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Lorazepam | ۱۴۱ |
| ۶/۶ | ۸۸/۸ | ۹۵ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۳/۲۹ | ۱/۴۴ | ۰/۳۱ | ۲/۳۴ | ۱/۳۸ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Lovastatin | ۱۴۲ |
| ۵۸۰/۹ | ۶۸/۱ | ۱۰ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۵/۸۹ | ۴/۳۰ | ۱/۳۱ | ۴/۲۲ | ۳/۵۳ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Medigoxin | ۱۴۳ |
| ۵۰/۰ | ۹۴/۱ | ۹۹ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۱/۸۶ | ۰/۷۰ | ۰/۰۰ | ۱/۵۶ | ۱/۵۷ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Nabumetone | ۱۴۴ |
| ۳۸/۳ | ۲۵/۹ | ۴۲ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۴/۱۶ | ۳/۷۳ | ۲/۲۹ | ۴/۲۹ | ۳/۳۷ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Ouabain | ۱۴۵ |
| ۱/۰/۵ | ۸۸/۱ | ۹۸/۴ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۱/۹۵ | ۱/۴۹ | ۰/۳۸ | ۲/۳۳ | ۲/۵۱ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Oxazepam | ۱۴۶ |
| ۹/۰/۲ | ۶۲/۸ | ۳۳ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۱/۴۵ | ۰/۸۷ | ۰/۴۱ | ۱/۵۵ | ۰/۹۶ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Phenacetin | ۱۴۷ |
| ۴۸/۳ | ۴۶/۶ | ۸ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۱/۲۵ | ۰/۹۷ | ۲/۴۱ | ۱/۳۹ | ۲/۴۱ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Phenylethylmalonamide | ۱۴۸ |
| ۲۹/۶ | ۶۵/۱ | ۹۶/۵ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۷۵ | ۲/۰۰ | ۰/۷۲ | ۳/۲۶ | ۲/۱۹ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Prednisolone | ۱۴۹ |
| ۱۵/۷ | ۹۲/۵ | ۸۰ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۶۶ | ۱/۰/۴ | ۰/۳۱ | ۲/۲۶ | ۱/۵۶ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Pregnenolone | ۱۵۰ |
| ۹/۰ | ۸۸/۳ | ۹۷ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۱/۶۲ | ۰/۴۶ | ۰/۷۷ | ۰/۷۷ | ۰/۸۵ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Propofol | ۱۵۱ |
| ۱۱/۰ | ۸۷/۲ | ۹۸ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۳/۱۷ | ۱/۸۲ | ۰/۰۰ | ۳/۷۴ | ۲/۲۵ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Spirolactone | ۱۵۲ |
| ۴/۵ | ۹۲/۴ | ۹۶/۸ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۲/۱۳ | ۱/۳۴ | ۰/۱۷ | ۱/۶۶ | ۲/۲۴ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Temazepam | ۱۵۳ |
| ۱/۰/۸ | ۸۸/۳ | ۹۹ | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۳/۲۶ | ۴/۲۹ | ۰/۶۰ | ۴/۲۹ | ۳/۹۰ | غیر یونیزه | ۰/۰ | Teniposide | ۱۵۴ |
| ۴۹/۷ | ۸۹/۸ | ۶۰ | ۰/۰ | | | | | | | | | | |

بحث

علاوه بر این، نتایج حاصل از پیش‌بینی میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما با مدل‌های قبلی گزارش شده در منابع توسط روش‌های آماری و پارامترهای مختلف نشان می‌دهد که مقدار گزارش شده در این مطالعه تفاوتی چندانی با مقادیر پیش‌بینی در منابع ندارد (جدول شماره ۳). در حالی که در این مطالعه روش‌های آماری و پارامترهای مورد استفاده ساده و قابل تفسیرتر می‌باشد که یکی از مهم‌ترین مواردی است که در توسعه مدل‌های مبتنی بر ساختمان-فعالیت تاکید شده است (۲۹، ۱۷).

جدول شماره ۳: مقایسه درصد خطای محاسبه شده در این مطالعه با نتایج مدل‌های ارائه شده قبلی

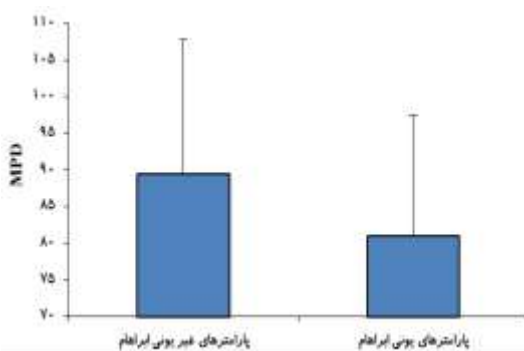
| روش | پارامترها | روش آماری | خطا [*] | رتبه |
|-----|--|------------------------|------------------|------------|
| ۱ | E-State, molecular connectivity | شبه‌های | ۱۴/۱ | ۲۶ |
| ۲ | E-State, molecular connectivity, ClogP, TPSA | شبکه‌های عصبی مصنوعی | ۱۶/۷ | ۲۷ |
| ۳ | E-State, molecular connectivity, ClogP, TPSA | ماشین بردار پشتیبان | ۲۱/۸ | ۲۷ |
| ۴ | E-State, molecular connectivity, ClogP, TPSA | رگرسیون خطی چند متغیره | ۲۳/۳ | ۲۷ |
| ۵ | ACD labs/logD, MOE (Chemical Computing Group) and Symyx QSAR software packages | رگرسیون درختی | ۱۳/۳ | ۲۸ |
| ۶ | Abraham Solvation parameters | رگرسیون خطی چند متغیره | ۱۵/۵ | این مطالعه |

* خطا بر اساس میانگین قدر مطلق اختلاف بین مقادیر تجربی و پیش‌بینی شده می‌باشد

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که پروتئین بایندینگ یکی از پارامترهای مهم فارماکوکینتیکی می‌باشد که پیش‌بینی آن بسیار حائز اهمیت بوده و در این مطالعه تلاش شده با استفاده از پارامترهای آبراهام مدلی برای پیش‌بینی میزان اتصال دارو به پروتئین‌ها ارائه شود. مقایسه پارامترهای یونی و غیر یونی آبراهام معلوم کرد که برخی پارامترهای غیر یونی عملاً از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشند و تاثیر معنی‌داری در پیش‌بینی میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما ندارد. ولی تمامی پارامترهای محاسبه شده آبراهام بر اساس میزان یونیزاسیون دارو در pH برابر ۷/۴ از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشند و این می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای میزان خطای پیش‌بینی را کاهش دهد.

پارامترهای یونی آبراهام اخیراً برای پیش‌بینی بسیاری از پدیده‌ها از جمله مدل بندی میزان جذب داروها بر روی جلبک (۲۰)، باکتری (۲۱) و شارکل فعال (۲۲) و همچنین نفوذ غشایی آن‌ها (۲۳) و میزان محلولیت ترکیبات زیوتیریون (۲۴) مورد استفاده قرار گرفته است. برخلاف مدل‌های قبلی ارائه شده برای پیش‌بینی بسیاری از ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و فارماکوکینتیکی مختلف توسط معادله آبراهام (۲۵)، فقط E، B و V از لحاظ آماری معنی‌دار بودند ($P < 0/1$) و این سه پارامتر تاثیر معنی‌داری در پیش‌بینی میزان اتصال به پروتئین‌های پلاسما داشتند (معادله شماره ۴).

ولی نتایج حاصل از پیش‌بینی میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما بر اساس میزان یونیزاسیون (در pH برابر ۷/۴) و سهم درصد هر کدام از این پارامترهای یونی و غیر یونی نشان داد (معادله شماره ۵)، یونیزاسیون یک پارامتر مهم در پیش‌بینی میزان اتصال داروها به پروتئین‌ها پلاسما می‌باشد، چرا که برخلاف پارامترهای غیر یونی، تمامی پارامترهای یونی از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشند ($p < 0/1$). همچنین محاسبه درصد خطا در نمودار شماره ۱ نشان داد که معادله ارائه شده بر اساس پارامترهای آبراهام با در نظر گرفتن یونیزاسیون با خطای کم‌تری ($p < 0/05$)، میزان اتصال داروها به پروتئین‌های پلاسما را پیش‌بینی می‌نماید.



نمودار شماره ۱: درصد خطای محاسبه شده بر اساس مدل ارائه شده و پارامترهای آبراهام و پارامترهای محاسبه شده بر اساس یونیزاسیون دارو

سپاسگزاری

از کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی

تبریز (کد طرح: ۹۲/۳/۹) بابت تامین قسمتی از هزینه های طرح تشکر و قدردانی می شود.

References

- Zhang F, Xue J, Shao J, Jia L. Compilation of 222 drugs' plasma protein binding data and guidance for study designs. *Drug Discov Today* 2012; 17(9-10): 475-485.
- Hamishehkar H, Hosseini S, Naseri A, Safarnejad A, Rasoulzadeh F. Interactions of cephalexin with bovine serum albumin: Displacement reaction and molecular docking. *BioImpacts* 2016; 6(3): 125-133.
- Khodaei A, Bolandnazar S, Valizadeh H, Hasani L, Zakeri-Milani P. Interactions between Sirolimus and anti-inflammatory drugs: Competitive binding for human serum albumin. *Adv Pharm Bull* 2016; 6(2): 227-233.
- Hall LM, Hall LH, Kier LB. Methods for predicting the affinity of drugs and drug-like compounds for human plasma proteins: A review. *Curr Comput Aided Drug Des* 2009; 5(2): 90-105.
- Abraham MH, Ibrahim A, Zissimos AM. Determination of sets of solute descriptors from chromatographic measurements. *J Chromatogr A* 2004; 1037(1-2): 29-47.
- Zhao YH, Le J, Abraham MH, Hersey A, Eddershaw PJ, Luscombe CN, et al. Evaluation of human intestinal absorption data and subsequent derivation of a quantitative structure-Activity relationship (QSAR) with the Abraham descriptors. *J Pharm Sci* 2001; 90(6): 749-784.
- Valko K, Nunhuck S, Bevan C, Abraham MH, Reynolds DP. Fast gradient HPLC method to determine compounds binding to human serum albumin. Relationships with octanol/water and immobilized artificial membrane lipophilicity. *J Pharm Sci* 2003; 92(11): 2236-2248.
- Shayanfar A, Soltani S, Jouyban A. Prediction of blood-brain distribution: Effect of ionization. *Biol Pharm Bull* 2011; 34(2): 266-271.
- Abraham MH, Acree Jr WE. Equations for the transfer of neutral molecules and ionic species from water to organic phases. *J Org Chem* 2010; 75(4): 1006-1015.
- Abraham MH, Acree Jr WE. Solute descriptors for phenoxide anions and their use to establish correlations of rates of reaction of anions with iodomethane. *J Org Chem* 2010; 75(9): 3021-3026.
- Abraham MH. The permeation of neutral molecules, ions, and ionic species through membranes: Brain permeation as an example. *J Pharm Sci* 2011; 100(5): 1690-1701.
- Abraham MH, Austin RP. The effect of ionized species on microsomal binding. *Eur J Med Chem* 2012; 47(1): 202-205.
- Zhang K, Chen M, Scriba GKE, Abraham MH, Fahr A, Liu X. Human skin permeation of neutral species and ionic species: Extended linear free-energy relationship analyses. *J Pharm Sci* 2012; 101(6): 2034-2044.
- Van de Waterbeemd H, Testa B. *Drug Bioavailability: Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability*. Wiley-VCH, Weinheim, 2009.
- Yamazaki K, Kanaoka M. Computational prediction of the plasma protein-binding percent of diverse pharmaceutical compounds. *J Pharm Sci* 2004; 93(6): 1480-1494.

16. Abraham MH, Acree WE, Jr. Descriptors for ions and ion-pairs for use in linear free energy relationships. *J Chromatogr A* 2015; 1430: 2-14.
17. Dearden JC, Cronin MTD, Kaiser KLE. How not to develop a quantitative structure-activity or structure-property relationship (QSAR/QSPR). *SAR QSAR Environ Res* 2009; 20(3-4): 241-266.
18. Eisenhauer JG. Regression through the origin. *Teach Stat* 2003; 25(3): 76-80.
19. Ramírez-Galicia G, Martínez-Pacheco H, Garduño-Juárez R, Deeb O. Exploring QSAR of antiameobic agents of isolated natural products by MLR, ANN, and RTO. *Med Chem Res* 2012; 21(9): 2501-2516.
20. Cho CW, Park JS, Zhao Y, Yun YS. Quantitative analysis of adsorptive interactions of ionic and neutral pharmaceuticals and other chemicals with the surface of *Escherichia coli* cells in aquatic environment. *Environ Pollut* 2017; 227: 8-14.
21. Cho CW, Zhao Y, Yun YS. QSAR modelling for predicting adsorption of neutral, cationic, and anionic pharmaceuticals and other neutral compounds to microalgae *Chlorella vulgaris* in aquatic environment. *Water Res* 2019; 288-295.
22. Zhao Y, Lin S, Choi JW, Bediako JK, Song MH, Kim JA, et al. Prediction of adsorption properties for ionic and neutral pharmaceuticals and pharmaceutical intermediates on activated charcoal from aqueous solution via LFER model. *Chem Eng J* 2019; 362: 199-206.
23. Liu X, Zhang K, Abraham MH. Linear free energy relationship analysis of permeability across polydimethylsiloxane (PDMS) membranes and comparison with human skin permeation in vitro. *Eur J Pharm Sci* 2018; 123: 524-530.
24. Abraham MH, Acree WE. Solvation Descriptors for Zwitterionic α -Aminoacids; Estimation of water-solvent partition coefficients, solubilities, and hydrogen-Bond acidity and hydrogen-bond basicity. *ACS Omega* 2019; 4(2): 2883-2892.
25. Acree WE, Grubbs LM, Abraham MH. Prediction of partition coefficients and permeability of drug molecules in biological systems with Abraham model solute descriptors derived from measured solubilities and water-to-organic solvent partition coefficients. In: Acree WE. (ed.) *Toxicity and Drug Testing*, New York. InTech Publisher; 2012. pp: 91-128.
26. Hall LM, Hall LH, Kier LB. Modeling drug albumin binding affinity with e-state topological structure representation. *J Chem Inf Comput Sci* 2003; 43(6): 2120-2128.
27. Votano JR, Parham M, Hall LM, Hall LH, Kier LB, Oloff S, et al. QSAR modeling of human serum protein binding with several modeling techniques utilizing structure-information representation. *J Med Chem* 2006; 49(24): 7169-7181.
28. Ghafourian T, Amin Z. QSAR models for the prediction of plasma protein binding. *BioImpacts* 2013; 3(1): 21-27.
29. Dearden JC. Whither QSAR? *Pharm Sci* 2017; 23(2): 82-83.