

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^۱

علی 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 آنها، 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 (0.01 حجم مولی) بستگی دارد. c, e, s, a, b, v ثوابت 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 داروها 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 لیوپروتئین) 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 ACDLAB محاسبه گردید. در

ادامه بر اساس این پارامترها، پارامترهای یونی با استفاده از مدل‌های ارائه شده توسط Abraham و Acree (۱۶) که براساس نوع ساختمان کلی ترکیب (آمینی و کربوکسیلیک اسیدی) متفاوت می‌باشد، محاسبه شد. به منظور محاسبه درصد یونیزاسیون دارو در محیط خون، $\log P$ و $\log D_{7.4}$ 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 براساس 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 براساس 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:

$$\log (PB/(1-PB)) = 0.652 E - 1.144 B + 0.486 V \\ R^2 = 0.629 \quad SE = 0.747 \quad F = 52.6 \quad P < 0.001$$

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

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، به طور 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 براساس 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:

$$\log (PB/(1-PB)) = 0.733 E - 0.210 S - 0.239 A - \\ 1.072 B + 0.607 V - 0.273 J^+ + 1.457 J^- \\ R^2 = 0.677 \quad SE = 0.702 \quad F = 45.9 \quad P < 0.001$$

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

جدول شماره ۱: دادهای پروتئین بایندینگ داروها و پیش بینی توسط

پارامترهای غیر یونی آبراهام

MPD	Ph _{pred}	Ph _{exp}	V	B	A	S	E	دارو	شماره
۱۶۳	۸۲/۸	۹۹	۱/۶۳	۰/۷۰	۰/۵۷	۱/۳۳	۱/۰۶	Alclofenac	۱
۵۳	۶۶/۳	۷۰	۱/۲۹	۰/۷۷	۰/۵۷	۱/۴۲	۰/۸۴	Aspirin	۲
۱۱۴/۸	۶۶/۴	۳۰	۱/۶۲	۱/۱۳	۰/۵۷	۱/۷۷	۱/۱۷	Captopril	۳
۳/۰	۶۶/۱	۹۹	۴/۵۵	۱/۶۹	۱/۱۴	۲/۱۰	۱/۷۰	Carbenoxolone	۴
۱/۶	۹۷/۵	۹۹	۱/۹۳	۰/۷۴	۰/۸۸	۱/۸۸	۲/۲۹	Carprofen	۵
۲۰/۰	۷۸/۴	۹۸	۱/۵۴	۰/۶۹	۰/۵۷	۱/۲۹	۰/۹۲	Clofibric acid	۶
۲/۹	۹۶/۲	۹۹	۲/۰۳	۰/۶۷	۰/۷۰	۱/۸۵	۱/۸۱	Diclofenac	۷
۳/۸	۹۵/۲	۹۹	۱/۶۳	۰/۴۴	۰/۷۰	۱/۵۰	۱/۵۵	Diffunisal	۸
۵/۵	۹۳/۵	۹۹	۲/۲۴	۰/۹۰	۰/۸۸	۱/۵۷	۱/۶۹	Etozolac	۹
۵/۶	۹۳/۵	۹۹	۱/۹۸	۰/۸۵	۰/۵۷	۲/۰۵	۱/۷۹	Fenbufen	۱۰
۹/۷	۸۹/۴	۹۹	۱/۸۸	۰/۷۸	۰/۵۷	۱/۶۳	۱/۹۹	Fenoprofen	۱۱
۰/۸	۹۸/۷	۹۹/۵	۲/۲۹	۰/۸۱	۰/۵۷	۲/۲۹	۲/۶۲	Fentiazac	۱۲
۱/۸	۹۱/۶	۹۰	۱/۸۳	۰/۵۹	۰/۷۲	۱/۳۶	۱/۲۶	Flufenamic acid	۱۳
۶/۹	۹۴/۲	۹۹	۱/۸۴	۰/۵۸	۰/۵۷	۱/۵۱	۱/۵۰	Flurbiprofen	۱۴
۱/۸	۹۳/۱	۹۴/۸	۶/۲۲	۱/۸۸	۱/۲۰	۲/۸۱	۱/۸۸	Fusidic acid	۱۵
۱۳/۱	۸۶/۱	۹۹	۱/۸۸	۰/۵۱	۰/۵۷	۱/۰۱	۰/۷۸	ibuprofen	۱۶
۶/۹	۹۶/۲	۹۰	۲/۵۳	۱/۲۴	۰/۵۷	۲/۲۹	۲/۴۴	Indomethacin	۱۷
۷/۸	۹۰/۴	۹۸	۲/۱۱	۱/۱۴	۰/۵۷	۲/۲۰	۱/۹۲	Indoprofen	۱۸
۷/۱	۹۲/۰	۹۹	۲/۶۸	۰/۸۰	۰/۵۷	۰/۹۸	۱/۰۳	Isotretinoin	۱۹
۳/۶	۹۰/۶	۹۴	۱/۹۸	۰/۸۷	۰/۵۷	۱/۹۷	۱/۵۶	Ketoprofen	۲۰
۸/۰	۹۱/۱	۹۹	۱/۸۸	۰/۷۵	۰/۵۷	۱/۴۹	۱/۵۴	Naproxen	۲۱
۵/۷	۷۵/۴	۸۰	۲/۵۸	۲/۰۱	۱/۱۴	۲/۹۸	۲/۳۵	Nedocromil	۲۲
۶۸/۸	۶۶/۸	۴۵/۵	۳/۲۷	۱/۸۹	۱/۵۱	۲/۱۱	۱/۶۰	Pravastatin	۲۳
۲۰/۲	۷۱/۰	۸۹	۲/۱۶	۱/۲۹	۰/۵۷	۱/۸۲	۱/۲۵	Probenecid	۲۴
۱۵/۲	۸۰/۵	۹۵	۰/۹۹	۰/۴۰	۰/۷۰	۱/۱۰	۰/۹۱	Salicylic acid	۲۵
۵/۸	۸۸/۶	۹۴	۳/۴۳	۱/۴۵	۰/۳۶	۲/۲۹	۱/۳۵	Simvastatin	۲۶
۳/۰	۹۳/۱	۹۹	۲/۵۷	۱/۳۹	۰/۵۷	۲/۲۶	۲/۶۶	Sulindac	۲۷
۴۵۲/۸	۹۰/۶	۲۰	۱/۹۰	۰/۸۱	۰/۵۷	۱/۸۹	۱/۵۱	Suprofen	۲۸
۷/۶	۹۰/۶	۹۸	۱/۹۰	۰/۸۱	۰/۵۷	۱/۸۹	۱/۵۱	Tiaprofenic acid	۲۹
۶/۱	۹۲/۹	۹۷	۲/۰۷	۰/۹۱	۰/۵۷	۲/۲۱	۱/۷۷	Tientic acid	۳۰
۳/۹	۹۵/۲	۹۹	۱/۹۰	۰/۶۹	۰/۷۱	۱/۶۶	۱/۷۸	Tolfenamic acid	۳۱
۱۱/۳	۸۷/۸	۹۹	۱/۹۸	۰/۶۷	۰/۵۷	۱/۸۳	۱/۵۴	Tolmetin	۳۲
۳/۳	۶۳/۹	۹۳	۱/۳۶	۰/۶۶	۰/۵۴	۰/۶۱	۰/۵۴	Valproic acid	۳۳
۷/۵	۹۱/۲	۹۸/۵	۲/۱۰	۰/۶۷	۰/۵۷	۲/۰۱	۱/۶۹	Zomepirac	۳۴
۱۲۷/۳	۴۵/۵	۲۰	۲/۹۶	۲/۱۶	۰/۷۰	۲/۲۲	۱/۶۱	Acetubutol	۳۵
۱۴/۸	۶۶/۷	۷۶	۲/۱۶	۱/۳۶	۰/۲۹	۱/۱۲	۱/۸۸	Alprenolol	۳۶
۱۹۹/۳	۷۱/۸	۲۴	۱/۸۳	۱/۲۴	۰/۵۶	۱/۸۹	۱/۶۱	Aminoglutethimide	۳۷
۳/۸	۹۹/۶	۹۹	۳/۷۵	۱/۳۷	۰/۰۰	۲/۶۸	۳/۳۳	Amiodarone	۳۸
۱/۲	۹۳/۸	۹۵	۲/۴۰	۱/۰۸	۰/۰۰	۱/۳۷	۱/۹۲	Amitriptyline	۳۹
۰/۸	۹۵/۲	۹۶	۲/۸۲	۱/۰۷	۰/۰۰	۱/۳۷	۱/۷۷	Aprindine	۴۰
۱۳۲/۴	۴۴/۸	۳	۲/۱۸	۱/۸۵	۰/۷۸	۱/۹۷	۱/۴۸	Atenolol	۴۱
۵۷/۰	۷۸/۵	۵۰	۲/۲۸	۱/۳۱	۰/۳۶	۱/۳۴	۱/۶۶	Atropine	۴۲
۲۳/۶	۷۲/۴	۹۵	۲/۸۹	۱/۸۲	۰/۲۹	۱/۴۶	۱/۶۶	Bevantolol	۴۳
۷۶/۴	۵۲/۹	۳۰	۲/۸۴	۱/۷۷	۰/۲۹	۱/۳۷	۱/۱۴	Bisoprolol	۴۴
۱۲/۵	۸۴/۰	۹۴	۲/۵۱	۱/۱۹	۰/۲۶	۱/۵۹	۱/۳۲	Bupivacaine	۴۵
۶/۴	۷۸/۶	۹۶	۱/۹۴	۰/۹۴	۰/۱۳	۱/۲۲	۱/۰۷	Bupropion	۴۶
۸۷/۹	۶۷/۰	۲۵	۳/۱۴	۲/۳۵	۰/۶۱	۲/۲۴	۱/۷۰	Celiprolol	۴۷
۲۴/۹	۹۲/۴	۷۴	۲/۸۵	۰/۸۳	۰/۰۰	۱/۳۴	۱/۱۷	Cetiedil	۴۸
۰/۸	۹۷/۰	۹۷/۸	۲/۴۱	۰/۹۹	۰/۰۰	۱/۸۳	۲/۲۶	Chlorpromazine	۴۹
۰/۵	۹۲/۶	۹۳	۲/۶۱	۱/۳۲	۱/۰۲	۱/۴۲	۲/۰۵	Clindamycin	۵۰
۱۰۹۹/۶	۸۲/۶	۷	۲/۲۱	۱/۵۸	۰/۲۳	۱/۸۲	۲/۱۶	Codine	۵۱
۱۸/۲	۹۴/۶	۸۰	۲/۲۶	۰/۹۰	۰/۱۳	۱/۵۸	۱/۰۸	Desipramine	۵۲
۱۷/۳	۹۱/۵	۷۸	۲/۹۱	۱/۱۱	۰/۰۰	۱/۳۳	۱/۳۶	Dextropropoxyphene	۵۳
۱۱/۱	۸۸/۰	۹۹	۲/۱۹	۰/۵۵	۰/۰۰	۱/۴۳	۱/۳۶	Diphenhydramine	۵۴
۱/۵	۹۶/۴	۹۵	۲/۳۴	۰/۸۹	۰/۱۳	۱/۶۷	۲/۰۱	Duloxetine	۵۵
۲۰/۳	۹۰/۲	۷۵	۲/۹۰	۱/۲۹	۰/۴۱	۲/۲۰	۱/۹۳	Encainide	۵۶
۷/۵	۵۱/۸	۵۶	۲/۴۲	۱/۶۶	۰/۲۹	۱/۶۷	۱/۱۲	Esmolol	۵۷
۲۳۳/۷	۲۰/۰	۶	۱/۸۳	۱/۲۲	۰/۷۸	۰/۹۸	۰/۸۳	Ethambutol	۵۸
۱۷/۲	۷۷/۸	۹۴	۲/۴۸	۱/۲۱	۰/۲۶	۱/۵۰	۱/۱۱	Etidocaine	۵۹
۱۲۸/۷	۷۷/۷	۳۴	۱/۸۱	۰/۴۸	۰/۱۳	۰/۵۸	۰/۴۰	Fenfluramine	۶۰
۱۱/۱	۹۲/۲	۸۳	۲/۸۴	۱/۳۳	۰/۰۰	۲/۱۸	۱/۸۶	Fentanyl	۶۱
۱۴/۲	۵۹/۴	۵۲	۲/۶۰	۱/۲۳	۰/۴۱	۱/۶۸	۰/۶۳	Flecainide	۶۲
۱۱/۳	۸۳/۸	۹۴/۵	۲/۲۴	۱/۰۳	۰/۱۲	۱/۲۰	۱/۳۳	Fluoxetine	۶۳
۱۴/۹	۷۶/۵	۹۰	۱/۵۶	۱/۲۰	۰/۴۸	۱/۰۲	۱/۷۳	Guanabenz	۶۴
۱/۲	۹۱/۰	۹۰	۱/۴۵	۰/۴۱	۰/۲۳	۲/۰۸	۲/۰۰	Haloperidol	۶۵
۵/۴	۸۴/۲	۸۹	۲/۴۰	۱/۰۴	۰/۰۰	۱/۴۵	۱/۱۵	Imipramine	۶۶
۷/۳	۶۷/۲	۶۵	۱/۷۰	۱/۵۴	۱/۱۵	۱/۳۳	۱/۳۶	Isoprenaline	۶۷
۵۹۶/۴	۸۳/۶	۱۲	۱/۸۳	۰/۸۹	۰/۱۳	۲/۲۸	۱/۸۸	Ketamine	۶۸
۶/۷	۸۹/۶	۹۴	۲/۸۸	۱/۸۲	۰/۲۶	۲/۶۹	۲/۴۸	Ketanserin	۶۹
۶۷/۹	۸۳/۹	۵۰	۲/۶۶	۱/۷۲	۱/۰۰	۲/۲۰	۲/۱۵	Labetalol	۷۰
۵/۴	۷۰/۶	۶۷	۲/۰۶	۱/۱۷	۰/۲۶	۱/۵۰	۱/۰۰	Lidocaine	۷۱
۶۱/۹	۷۷/۴	۷۲	۳/۱۰	۲/۹۳	۱/۲۶	۲/۶۳	۲/۱۸	Lincocycline	۷۲
۰/۲	۹۶/۸	۹۷	۳/۷۷	۱/۸۸	۰/۳۶	۲/۹۰	۰/۶۶	Loperamide	۷۳
۱۱/۰	۹۴/۴	۸۵	۲/۹۶	۱/۴۴	۰/۰۰	۲/۲۷	۲/۰۲	Lorcainide	۷۴
۶/۴	۹۳/۷	۸۵	۲/۳۳	۱/۰۵	۰/۰۸	۱/۴۳	۱/۹۰	Maprotiline	۷۵
۳۳/۳	۷۷/۳	۵۸	۲/۰۵	۰/۶۷	۰/۰۰	۱/۲۶	۰/۹۹	Meperidine	۷۶
۸/۲	۷۷/۱	۸۴	۲/۰۹	۱/۱۸	۰/۲۶	۱/۵۸	۱/۳۲	Mepivacaine	۷۷

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

شماره	دارو	درصد یونیزاسیون	نوع دارو	E	S	A	B	V	J+	J-	Pb _{exp}	Pb _{pred}	MPD
۱	Alclofenac	۹۹/۹	اسید	۱/۲۱	۴/۰۲	۰/۰۴	۳/۲۴	۱/۶۱	۰/۰۰	۲/۴۰	۹۹	۹۱/۵	۷/۶
۲	Aspirin	۹۹/۹	اسید	۰/۹۹	۳/۷۴	۰/۰۱	۳/۲۰	۱/۲۷	۰/۰۰	۲/۲۰	۷۰	۷۵/۰	۷/۲
۳	Captopril	۱۰۰/۰	اسید	۱/۳۲	۴/۴۸	۰/۰۱	۳/۶۷	۱/۶۰	۰/۰۰	۲/۳۴	۳۰	۷۴/۴	۱۴۸/۰
۴	Carbenoxolone	۱۰۰/۰	اسید	۱/۵۵	۶/۵۷	۰/۴۲	۵/۲۱	۴/۵۳	۰/۰۰	۳/۴۵	۹۹	۹۹/۱	۰/۱
۵	Carprofen	۹۹/۹	اسید	۲/۴۴	۵/۷۳	۰/۱۴	۳/۲۷	۱/۹۱	۰/۰۰	۲/۷۴	۹۹	۹۹/۴	۰/۴
۶	Clofibric acid	۱۰۰/۰	اسید	۱/۰۷	۳/۸۲	۰/۰۳	۳/۲۱	۱/۵۱	۰/۰۰	۲/۳۴	۹۸	۸۷/۷	۱۰/۵
۷	Diclofenac	۹۹/۹	اسید	۱/۹۶	۵/۳۹	۰/۰۸	۳/۲۰	۲/۰۰	۰/۰۰	۲/۶۲	۹۹	۹۸/۷	۰/۳
۸	Diffunisal	۹۹/۹	اسید	۱/۷۰	۴/۶۱	۰/۰۷	۲/۸۹	۱/۶۱	۰/۰۰	۲/۵۰	۹۹	۹۸/۴	۰/۶
۹	Etodolac	۹۹/۹	اسید	۱/۸۴	۵/۰۷	۰/۱۸	۳/۶۳	۲/۲۲	۰/۰۰	۲/۷۴	۹۹	۹۸/۰	۱/۰
۱۰	Fenbufen	۹۹/۹	اسید	۱/۹۴	۵/۴۴	۰/۰۴	۳/۳۸	۱/۹۶	۰/۰۰	۲/۵۸	۹۹	۹۷/۵	۱/۵
۱۱	Fenoprofen	۹۹/۹	اسید	۱/۵۴	۴/۶۸	۰/۰۴	۳/۳۵	۱/۸۶	۰/۰۰	۲/۵۲	۹۹	۹۵/۵	۳/۵
۱۲	Fentiazac	۱۰۰/۰	اسید	۲/۷۷	۶/۵۳	۰/۰۳	۳/۳۹	۲/۲۷	۰/۰۰	۲/۸۷	۹۹/۵	۹۹/۷	۰/۲
۱۳	Flufenamic acid	۹۹/۹	اسید	۱/۴۱	۴/۳۲	۰/۰۰	۳/۱۶	۱/۸۱	۰/۰۰	۲/۵۲	۹۰	۹۶/۷	۷/۵
۱۴	Flurbiprofen	۹۹/۹	اسید	۱/۶۵	۴/۶۷	۰/۰۴	۳/۱۲	۱/۸۲	۰/۰۰	۲/۵۶	۹۹	۹۸/۰	۱/۰
۱۵	Fusidicacid	۱۰۰/۰	اسید	۲/۰۳	۷/۱۷	۰/۳۷	۵/۱۹	۴/۲۰	۰/۰۰	۳/۲۴	۹۴/۸	۹۷/۶	۲/۹
۱۶	Ibuprofen	۹۹/۹	اسید	۰/۹۳	۳/۵۷	۰/۰۷	۳/۱۲	۱/۷۶	۰/۰۰	۲/۴۳	۹۰	۹۳/۸	۵/۳
۱۷	Indomethacin	۹۹/۹	اسید	۲/۵۹	۶/۶۴	۰/۰۴	۳/۹۴	۲/۵۱	۰/۰۰	۲/۸۷	۹۰	۹۸/۹	۹/۹
۱۸	Indoprofen	۹۹/۹	اسید	۲/۰۷	۵/۸۲	۰/۰۲	۳/۷۳	۲/۰۹	۰/۰۰	۲/۶۱	۹۸	۹۵/۹	۲/۲
۱۹	Isotretinoin	۹۹/۷	اسید	۱/۱۸	۴/۱۷	۰/۱۴	۳/۷۶	۲/۶۶	۰/۰۰	۲/۸۲	۹۹	۹۷/۸	۱/۲
۲۰	Ketoprofen	۹۹/۹	اسید	۱/۷۱	۵/۱۶	۰/۰۳	۳/۴۳	۱/۹۶	۰/۰۰	۲/۵۳	۹۴	۹۵/۸	۲/۰
۲۱	Naproxen	۹۹/۹	اسید	۱/۶۹	۴/۶۶	۰/۰۴	۳/۳۲	۱/۷۶	۰/۰۰	۲/۵۵	۹۹	۹۶/۸	۲/۲
۲۲	Nedocromil	۱۰۰/۰	اسید	۲/۵۰	۶/۹۹	۰/۲۱	۴/۸۰	۲/۵۶	۰/۰۰	۲/۷۷	۸۰	۸۴/۹	۶/۱
۲۳	Pravastatin	۹۹/۹	اسید	۱/۷۵	۵/۹۵	۰/۴۶	۵/۰۸	۳/۳۵	۰/۰۰	۳/۰۰	۳۵/۵	۸۸/۵	۹۴/۶
۲۴	Probenecid	۹۹/۹	اسید	۱/۴۰	۴/۹۲	۰/۰۴	۴/۰۰	۲/۱۴	۰/۰۰	۲/۵۲	۸۹	۸۱/۸	۸/۰
۲۵	Salicylic acid	۹۹/۹	اسید	۱/۰۶	۳/۴۱	۰/۰۵	۲/۷۲	۰/۹۷	۰/۰۰	۲/۱۸	۹۵	۸۸/۶	۶/۸
۲۶	Simvastatin	۲/۳	اسید	۱/۳۵	۲/۳۷	۰/۳۰	۱/۵۲	۳/۴۳	۰/۰۰	۰/۰۷	۹۴	۹۰/۳	۴/۰
۲۷	Sulindac	۹۹/۹	اسید	۲/۴۱	۶/۶۹	۰/۰۳	۴/۰۹	۲/۵۵	۰/۰۰	۲/۷۹	۹۶	۹۷/۴	۱/۴
۲۸	Suprofen	۹۹/۹	اسید	۱/۶۶	۵/۰۲	۰/۰۳	۳/۳۵	۱/۸۸	۰/۰۰	۲/۵۱	۲۰	۹۵/۸	۳۹/۲
۲۹	Tiaprofenic acid	۹۹/۹	اسید	۱/۶۶	۵/۰۲	۰/۰۳	۳/۳۵	۱/۸۸	۰/۰۰	۲/۵۱	۹۸	۹۵/۸	۲/۲
۳۰	Tienilic acid	۱۰۰/۰	اسید	۱/۹۲	۵/۵۹	۰/۰۲	۳/۴۵	۲/۰۴	۰/۰۰	۲/۵۸	۹۹	۹۷/۰	۲/۰
۳۱	Tolfenamic acid	۹۹/۹	اسید	۱/۹۳	۵/۰۶	۰/۰۲	۳/۳۵	۱/۸۸	۰/۰۰	۲/۶۳	۹۹	۹۸/۵	۰/۵
۳۲	Tolmetin	۹۹/۹	اسید	۱/۶۹	۵/۱۱	۰/۰۳	۳/۵۶	۱/۹۶	۰/۰۰	۲/۵۳	۹۹	۹۴/۴	۴/۷
۳۳	Valproic acid	۹۹/۷	اسید	۰/۳۶	۲/۴۵	۰/۰۸	۳/۰۰	۱/۲۹	۰/۰۰	۲/۲۰	۹۳	۷۵/۹	۱۸/۴
۳۴	Zomepirac	۹۹/۸	اسید	۱/۸۴	۵/۳۷	۰/۰۴	۳/۵۸	۲/۰۸	۰/۰۰	۲/۶۰	۹۸/۵	۹۶/۴	۲/۱
۳۵	Acebutolol	۹۸/۰	آمین	۱/۴۶	۶/۷۰	۰/۰۴	۳/۲۵	۲/۷۸	۰/۰۰	۲/۴۰	۲۰	۴۲/۴	۱۱۲/۱
۳۶	Alprenolol	۹۸/۲	آمین	۱/۰۳	۴/۳۳	۱/۷۴	۱/۰۲	۲/۱۸	۰/۰۰	۲/۰۴	۷۶	۶۰/۹	۱۹/۹
۳۷	Aminoglutethimide	۰/۰	آمین	۱/۶۱	۱/۹۲	۰/۵۶	۱/۳۴	۱/۸۳	۰/۰۰	۰/۰۰	۲۴	۶۸/۶	۱۸۶/۰
۳۸	Amiodarone	۹۸/۹	آمین	۳/۱۸	۴/۹۲	۱/۵۷	۰/۰۲	۳/۷۷	۰/۰۰	۳/۳۱	۹۶	۹۹/۱	۳/۲
۳۹	Amitriptyline	۹۸/۵	آمین	۱/۷۷	۳/۶۹	۱/۸۳	۰/۰۲	۲/۴۲	۰/۰۰	۲/۲۷	۹۵	۸۹/۲	۶/۱
۴۰	Aprindine	۹۹/۸	آمین	۱/۶۲	۳/۸۰	۱/۹۰	۲/۸۵	۲/۵۵	۰/۰۰	۲/۱۴	۹۶	۹۲/۲	۴/۰
۴۱	Atenolol	۹۸/۳	آمین	۱/۳۳	۵/۸۰	۱/۹۲	۰/۰۳	۲/۲۰	۰/۰۰	۲/۲۱	۳	۳۷/۴	۱۱۴۵/۳
۴۲	Atropine	۹۹/۷	آمین	۱/۳۱	۴/۳۹	۲/۰۵	۰/۰۰	۲/۳۰	۰/۰۰	۲/۰۸	۵۰	۷۰/۱	۴۰/۳
۴۳	Bevantolol	۹۴/۸	آمین	۱/۶۲	۵/۶۸	۲/۸۶	۰/۱۰	۲/۸۱	۰/۰۰	۲/۲۴	۹۵	۶۶/۴	۳۰/۱
۴۴	Bisoprolol	۹۸/۲	آمین	۰/۹۹	۵/۳۲	۱/۰۰	۰/۰۳	۲/۷۶	۰/۰۰	۲/۲۶	۳۰	۵۷/۶	۹۲/۰
۴۵	Bupivacaine	۸۵/۵	آمین	۱/۱۹	۳/۷۳	۱/۷۹	۰/۱۷	۲/۵۳	۰/۰۰	۱/۵۷	۹۶	۷۹/۳	۱۷/۴
۴۶	Bupropion	۳۶/۹	آمین	۱/۰۱	۲/۰۷	۰/۵۵	۰/۵۹	۱/۹۵	۰/۴۹	۰/۰۰	۸۴	۷۶/۷	۸/۷
۴۷	Celiprolol	۹۸/۱	آمین	۱/۵۵	۷/۱۶	۰/۵۵	۳/۱۶	۳/۱۶	۰/۰۰	۲/۶۹	۲۵	۴۹/۳	۹۷/۲
۴۸	Cetiedil	۹۰/۵	آمین	۱/۰۳	۳/۱۵	۱/۵۸	۰/۰۹	۲/۸۷	۰/۰۰	۱/۴۴	۷۴	۹۰/۳	۲۲/۰
۴۹	Chlorpromazine	۹۹/۰	آمین	۲/۱۱	۳/۷۰	۲/۰۴	۰/۰۱	۲/۴۴	۰/۰۰	۲/۳۴	۹۷/۸	۹۲/۷	۵/۲
۵۰	Clindamycin	۹۵/۵	آمین	۱/۹۱	۴/۰۲	۱/۵۳	۰/۰۶	۲/۶۳	۰/۰۰	۲/۷۳	۹۳	۸۹/۷	۳/۲
۵۱	Codeine	۸۷/۴	آمین	۲/۰۳	۴/۷۸	۱/۵۷	۰/۲۲	۲/۲۲	۰/۰۰	۲/۵۰	۷	۷۴/۴	۹۶۲/۸
۵۲	Desipramine	۹۹/۸	آمین	۱/۶۵	۳/۳۸	۲/۱۹	۰/۰۰	۲/۲۸	۰/۰۰	۱/۸۱	۸۰	۸۷/۹	۹/۹
۵۳	Dextropropoxyphene	۹۸/۳	آمین	۱/۲۱	۳/۸۸	۲/۰۶	۰/۰۲	۲/۹۳	۰/۰۰	۱/۷۳	۷۸	۸۸/۰	۱/۲
۵۴	Diphenhydramine	۹۵/۷	آمین	۱/۲۲	۳/۳۵	۱/۰۴	۲/۲۱	۲/۲۱	۰/۰۰	۲/۲۶	۹۹	۸۰/۴	۱۸/۸
۵۵	Duloxetine	۹۹/۷	آمین	۱/۸۶	۳/۴۰	۲/۲۴	۰/۰۰	۲/۳۶	۰/۰۰	۱/۹۳	۹۵	۹۱/۲	۴/۰
۵۶	Encainide	۹۹/۵	آمین	۱/۷۸	۵/۰۹	۲/۶۹	۰/۰۱	۲/۹۲	۰/۰۰	۲/۲۹	۷۵	۸۴/۳	۱۲/۴
۵۷	Esmolol	۹۸/۳	آمین	۰/۹۷	۵/۰۶	۲/۵۵	۰/۰۳	۲/۴۴	۰/۰۰	۲/۰۲	۵۶	۵۰/۵	۹/۷
۵۸	Ethambutol	۹۹/۳	آمین	۰/۵۸	۵/۰۶	۱/۷۲	۰/۰۱	۱/۸۶	۰/۰۰	۲/۱۳	۶	۲۳/۳	۲۸/۰
۵۹	Etidocaine	۶۶/۱	آمین	۱/۰۱	۳/۲۲	۱/۶۳	۰/۴۱	۲/۵۰	۰/۰۰	۱/۰۱	۹۴	۷۴/۸	۲۰/۴
۶۰	Fenfluramine	۹۹/۸	آمین	۰/۲۵	۱/۹۰	۱/۲۸	۰/۰۰	۱/۷۴	۰/۰۰	۰/۷۳	۳۴	۶۸/۳	۱۰۰/۹
۶۱	Fentanyl	۹۷/۸	آمین	۱/۷۱	۴/۶۶	۲/۶۳	۰/۰۳	۲/۸۶	۰/۰۰	۲/۰۲	۸۳	۸۶/۳	۳/۹
۶۲	Flecainide	۹۹/۸	آمین	۰/۴۸	۴/۵۵	۲/۷۴	۰/۰۰	۲/۶۲	۰/۰۰	۱/۰۳	۵۲	۵۳/۸	۳/۴
۶۳	Fluoxetine	۹۹/۷	آمین	۱/۰۸	۳/۵۶	۲/۰۰	۲/۲۶	۲/۲۶	۰/۰۰	۱/۶۰	۹۴/۵	۷۵/۸	۱۹/۸
۶۴	Guanabenz	۸۴/۵	آمین	۱/۶۰	۳/۴۱	۱/۲۹	۰/۱۹	۱/۵۷	۰/۰۰	۲/۱۳	۹۰	۶۷/۸	۳۴/۷
۶۵	Haloperidol	۸۷/۴	آمین	۱/۸۷	۴/۵۹	۲/۲۳	۰/۱۸	۲/۸۲	۰/۰۰	۲/۱۲	۹۰	۸۶/۵	۳/۹
۶۶	Imipramine	۹۹/۱	آمین	۱/۰۰	۳/۶۴	۱/۹۰	۰/۰۱	۲/۴۲	۰/۰۰	۱/۶۰	۸۹	۷۷/۵	۱/۲
۶۷	Isoprenaline	۹۸/۳	آمین	۱/۲۱	۴/۷۶	۱/۹۸	۰/۰۳	۱/۷۲	۰/۰۰	۲/۲۵	۶۵	۳۹/۴	۳۹/۴
۶۸	Ketamine	۱۰/۹	آمین	۱/۲۶	۱/۶۲	۰/۳۵	۰/۷۹	۱/۸۳	۰/۰۰	۰/۱۵	۱۲	۸۴/۱	۶۰/۵
۶۹	Ketanserin	۶۹/۱	آمین	۲/۳۸	۵/۰۷	۲/۲۹	۰/۵۶	۲/۸۹	۰/۰۰	۱/۹۶	۹۴	۸۴/۸	۹/۸
۷۰	Labetalol	۹۷/۷	آمین	۲/۰۰	۵/۳۴	۳/۰۴	۰/۰۴	۲/۶۶	۰/۰۰	۲/۴۶	۵۰	۷۴/۲	۴۸/۴
۷۱	Lidocaine	۹۳/۱	آمین	۰/۹۶	۳/۸۳	۱/۸۸	۰/۰۸	۲/۰۸	۰/۰۰	۱/۵۵	۳۷	۶۱/۳	۸/۶
۷۲	Lincomycin	۹۵/۹	آمین	۲/۰۴	۸/۵۴	۳/۱۴	۰/۱۲	۳/۱۲	۰/۰۰	۳/۶۸	۷۲	۳۳/۶	۵۳/۳
۷۳	Loperamide	۸۱/۴	آمین	۲/۶۴	۵/۷۳	۲/۸۲	۰/۳۵	۳/۷۹	۰/۰۰	۲/۴۶	۹۷	۹۵/۳	۱/۸
۷۴	Lorcainide	۹۹/۵	آمین	۱/۸۷	۴/۷۷	۲/۵۵	۰/۰۱	۲/۹۸	۰/۰۰	۲/۱۶	۸۵	۸۹/۴	۵/۱
۷۵	Maprotiline	۹۹/۹	آمین	۱/۷۵	۳/۶۸	۱/۹۵	۰/۰۰	۲/۳۶	۰/۰۰	۲/۲۰	۸۸	۸۸/۱	۰/۲
۷۶	Meperidine	۹۳/۷	آمین	۰/۸۵	۳/۲۷	۱/۶۰	۰/۰۶	۲/۰۷	۰/۰۰	۱/۴۳	۵۸	۶۹/۳	۱۹/۵
۷۷	Mepivacaine	۸۲/۶	آمین	۱/۲۰	۳/۶۳	۱/۳۳	۰/۲۱	۲/۱۱	۰/۰۰	۱/۵			

۸۷	۸۷/۰	۸۰	۰/۰۰	۱/۷۷	۲/۷۳	۰/۰۲	۲/۱۲	۳/۸۶	۱/۳۶	آمین	۹۷/۷	Methadone	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	۳/۸۰	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
۳۲۱/۲	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	۵۹/۹	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
۲۰/۳	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	۰/۸۱	آمین	۵۷/۳	Selegiline	۹۸
۶/۴	۹۲/۷	۹۹	۰/۰۰	۱/۶۸	۲/۲۹	۰/۰۱	۱/۹۷	۲/۷۵	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	۳/۹۲	۱/۹۲	آمین	۹۵/۱	Tamoxifen	۱۰۳
۱۰۵۰/۶	۴۱/۱	۲۰	۰/۰۰	۲/۴۰	۱/۸۶	۰/۰۳	۱/۵۵	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
۱۱/۱	۵۳/۴	۶۰	۰/۰۰	۲/۷۱	۲/۴۰	۰/۰۷	۲/۲۹	۵/۷۳	۱/۶۰	آمین	۹۶/۵	Timolol	۱۰۷
۰/۷	۹۱/۴	۹۲	۰/۰۰	۰/۶۱	۲/۴۱	۰/۹۱	۰/۲۹	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	۲/۸۸	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
۱۶۰۵/۰	۶۸/۲	۴	۰/۰۰	۲/۲۱	۲/۲۶	۰/۰۱	۱/۴۶	۴/۱۳	۱/۰۸	آمین	۹۹/۳	Tramadol	۱۱۳
۱۱۳/۱	۶۳/۹	۳۰	۰/۰۰	۲/۴۰	۲/۴۰	۰/۰۲	۱/۶۳	۴/۰۰	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	۶۹/۹	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	۰/۸۱	۰/۹۲	۰/۸۱	۲/۰۶	۲/۱۲	۲/۰۶	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
۱۰/۲	۹۴/۷	۸۶	۰/۰۰	۰/۰۰	۲/۱۱	۱/۰۹	۰/۴۷	۲/۲۵	۲/۳۶	غیر یونیزه	۰/۰	Clonazepam	۱۲۳
۸/۰	۶۷/۱	۷۳	۰/۰۰	۰/۰۰	۱/۸۰	۰/۳۵	۰/۴۵	۲/۸۷	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	۹۲/۷	۰/۰۰	۰/۰۰	۲/۹۶	۱/۳۶	۰/۳۳	۲/۴۶	۱/۸۱	غیر یونیزه	۰/۰	Digitoxigenin	۱۲۸
۱۶/۰	۷۵/۶	۹۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۵/۶۹	۴/۰۲	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	۸۸	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	۱/۰۲	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	Ethinylestradiol	۱۳۳
۲۶/۹	۷۰/۲	۹۶	۰/۰۰	۰/۰۰	۳/۱۳	۳/۹۰	۴/۱۱	۴/۱۱	۳/۵۹	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	۹۴	۰/۰۰	۰/۰۰	۲/۵۸	۱/۰۷	۰/۴۴	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	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
۱۰/۵	۸۸/۱	۹۸/۴	۰/۰۰	۰/۰۰	۱/۹۹	۱/۴۹	۰/۳۸	۲/۳۳	۲/۵۱	غیر یونیزه	۰/۰	Oxazepam	۱۴۶
۹۰/۲	۶۲/۸	۳۳	۰/۰۰	۰/۰۰	۱/۴۵	۰/۸۷	۰/۴۱	۱/۵۵	۰/۹۶	غیر یونیزه	۰/۰	Phenacetin	۱۴۷
۴۸۲/۳	۴۶/۶	۸	۰/۰۰	۰/۰۰	۱/۶۵	۱/۲۵	۰/۹۷	۲/۴۱	۱/۳۹	غیر یونیزه	۰/۰	Phenylethylmalonamide	۱۴۸
۲۹/۶	۶۵/۱	۹۲/۵	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	۱/۰۴	۰/۳۱	۲/۲۴	۱/۵۶	غیر یونیزه	۰/۰	Pregnenolone	۱۵۰
۹۰	۸۸/۳	۹۷	۰/۰۰	۰/۰۰	۱/۶۲	۰/۴۶	۰/۳۱	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
۱۰/۸	۸۸/۳	۹۹	۰/۰۰	۰/۰۰	۴/۲۹	۳/۲۶	۰/۶۰	۴/۴۹	۳/۹۰	غیر یونیزه	۰/۰	Teniposide	۱۵

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

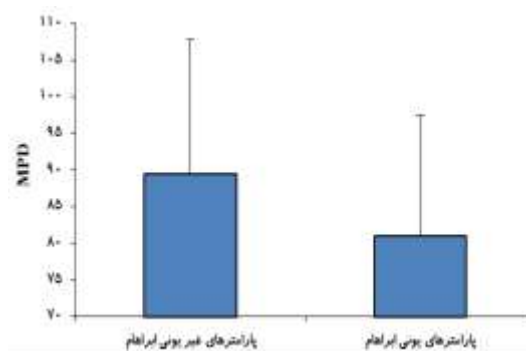
روش	پارامترها	روش آماری	خطا [*]	رتبه
۱	E-State, molecular connectivity	شبکه‌های	۱۴/۱	۲۶
۲	E-State, molecular connectivity, ClogP, TPSA	شبکه‌های	۱۶/۷	۲۷
۳	E-State, molecular connectivity, ClogP, TPSA	ماشین بردار پشتیبان	۲۱/۸	۲۷
۴	E-State, molecular connectivity, ClogP, TPSA	رگرسیون	۲۳/۳	۲۷
۵	ACD labs/logD, MOE (Chemical Computing Group) and Symyx QSAR software packages	رگرسیون درختی	۱۳/۳	۲۸
۶	Abraham Solvation parameters	رگرسیون	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 داروها 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 مدل‌بندی میزان جذب داروها بر روی جلبک (۲۰)، باکتری (۲۱) و شارکل فعال (۲۲) و همچنین نفوذ غشایی آن‌ها (۲۳) و میزان محلولیت ترکیبات زیوتریون (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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Abraham MH, Ibrahim A, Zissimos AM. Determination of sets of solute descriptors from chromatographic measurements. *J Chromatogr A* 2004; 1037(1-2): 29-47.
6. 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.
7. 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.
8. Shayanfar A, Soltani S, Jouyban A. Prediction of blood-brain distribution: Effect of ionization. *Biol Pharm Bull* 2011; 34(2): 266-271.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Abraham MH, Austin RP. The effect of ionized species on microsomal binding. *Eur J Med Chem* 2012; 47(1): 202-205.
13. 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.
14. Van de Waterbeemd H, Testa B. *Drug Bioavailability: Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability*. Wiley-VCH, Weinheim, 2009.
15. 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 antiamebic 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.