

ORIGINAL ARTICLE

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)

پیش‌بینی میزان اتصال داروها به پروتئین‌های پلاسمای با استفاده از پارامترهای آبراهام: تاثیر یونیزاسیون

شادی شایان فر^۱

علی شایان فر^۲

چکیده

سابقه و هدف: میزان اتصال داروها به پروتئین‌های پلاسمای کوکیتیکی مهم در فرآیند کشف و توسعه داروهاست. در سال‌های گذشته پارامترهای آبراهام به منظور پیش‌بینی ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و فارماکوکیتیکی داروها مورد استفاده قرار گرفته، در حالی که یونیزاسیون داروها در pH ۷/۴ در این پیش‌بینی‌ها نادیده گرفته شده است. اخیراً پارامترهای آبراهام برای فرم یونیزه داروها به منظور پیش‌بینی این ویژگی‌ها پیشنهاد شده است. از طرفی معادله هندرسن هسلباخ می‌تواند برای محاسبه میزان یونیزاسیون داروها استفاده شود. در این مطالعه براساس درصد یونیزاسیون دارو، پارامترهای آبراهام محاسبه شده و برای پیش‌بینی میزان اتصال دارو به پروتئین‌ها پلاسمای استفاده گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۱۵۹ دارو با مقادیر گزارش شده پروتئین باشدینگ از منابع جمع‌آوری شده و پارامترهای آبراهام براساس میزان یونیزاسیون در pH ۷/۴ محاسبه گردید، سپس بر اساس رگرسیون خطی چند متغیره، مدل‌هایی برای پیش‌بینی پروتئین باشدینگ ارائه و درصد خطای هر مدل محاسبه شد.

یافته‌ها: یک رابطه خطی بین میزان اتصال داروها به پروتئین‌های پلاسمای و پارامترهای آبراهام براساس میزان یونیزاسیون داروها به دست آمد که می‌تواند بهتر از پارامترهای آبراهام در حالت غیر یونیزه، میزان اتصال داروها به پروتئین‌های پلاسمای را تبیین نماید.

استنتاج: یونیزاسیون دارو در pH خون، یک پارامتر مهم در پیش‌بینی پروتئین باشدینگ می‌باشد و استفاده از پارامترهای آبراهام برای فرم یونیزه داروها می‌تواند برای پیش‌بینی آن به کار رود.

واژه‌های کلیدی: دارو، اتصال به پروتئین، پیش‌بینی، مدل‌بندی، یونیزاسیون

مقدمه

دخیل در فارماکوکیتیک و تداخل‌های دارویی یاد می‌شود. به طور کلی اثر یک دارو در بدن به فرآکسیونی از دارو که به صورت آزاد (فرآکسیونی) که به پروتئین‌های پلاسمای اتصال نمی‌یابد) در محل اثرش در بدن وجود

یکی از مهم‌ترین موضوعات در طراحی داروهای جدید طی مراحل مختلف کشف و توسعه آن‌ها، میزان اتصالشان به پروتئین‌های پلاسمایی باشد، چرا که اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسمایی از فاکتورهای

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 آالیز دارویی و دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

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

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 پروفسور آبراهام به کار رفته است(۱۱-۱۳). 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 تهایی 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 ۷/۴) 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 پلاسمای اساس ساختمان دارویی را بهتر تبیین نمود. در این مطالعه درصد میزان اتصال داروها به کل پروتئین پلاسمای اعم از آلبومین، آلفا-گلیکوپروتئین و لیپوپروتئین) از منابع جمع آوری شده و مدلی جامع برای پیش بینی میزان اتصال دارو به پروتئین پلاسمای 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 بر اساس مدل ارائه شده قبلی، با استفاده از نرم افزار ACDLAB محاسبه گردید. در

دارد، مربوط می شود(۳-۱). همانند دیگر پارامترهای فارماکوکنیتیکی، ارائه یک مدل بر اساس ساختمان دارو به منظور پیش بینی میزان اتصال دارو به پروتئین های پلاسمای 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 فارماکوکنیتیکی، استفاده از پارامترهای آبراهام می باشد که عبارتند از (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 قطیبت پذیری، A اسیدیته باند هیدروژونی، B بازیسیته باند هیدروژنی و V حجم مولی McGowan (۰/۰۱ جنم مولی) بستگی دارد. SP ثابت مدل آبراهام می باشد. c, e, s, a, b, v می تواند یانگر ضریب توزیع و نفوذ پذیری 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 فارماکوکنیتیکی، 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(۱۰،۹):

معادله شماره ۲:

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

بین پارامترهای وابسته و پارامترهای مستقل مورد استفاده (RTO) Regression through the Origin. می‌باشد^(۱۷). یکی از روش‌های آماری مهم می‌باشد و کاربرد آن زمانی مورد اهمیت است که عرض از مبدأ 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 مبدأ 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^(۷/۴) به طور کامل و یا قسمتی یونیزه می‌باشند، بنابراین استفاده از پارامترهای غیریونی به تنهایی نمی‌تواند به درستی پارامتر مورد نظر را تبیین نماید. بدین منظور برای ۱۵۹ داروی مذکور، پارامترهای Abraham یونی با استفاده از مدل‌های ارائه شده توسط Acree و^(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 فرآکسیون یونیزه شده هر دارو در pH=۷/۴ 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 پلاسمای اساس ساختمان دارویی را بهتر تبیین نمود:

معادله شماره ۵:

$$\begin{aligned} \text{Log} (PB/(1-PB)) &= 0.733 E - 0.210 S - 0.239 A - \\ &\quad 1.072 B + 0.607 V - 0.273 J^+ + 1.457 J^- \\ R^2 &= 0.677 \quad SE = 0.702 \quad F = 45.9 \quad P < 0.001 \end{aligned}$$

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 براساس نوع ساختمان کلی ترکیب (آمینی و کربوکسیلیک اسیدی) متفاوت می‌باشد، محاسبه شد. به منظور محاسبه درصد یونیزاسیون دارو در محیط خون P و logD_{7.4} با استفاده از نرم افزار مذکور استخراج و با کمک معادله هندرسون هسلباخ (معادله شماره ۲) میزان یونیزاسیون در pH^(۷/۴) محاسبه شد. سپس براساس درصد یونیزاسیون، سهم درصد هر کدام از این پارامتر یونی و غیریونی مشخص شده و پارامترهای مناسب برای تبیین میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسمای ارائه گردید و در ادامه با استفاده از رگرسیون خطی چند متغیره ارتباط بین پارامترهای آبراهام و میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسمای گردید. میزان اتصال نیافته به پروتئین‌های پلاسمای ارزیابی گردید. پارامترهایی در مدل باقی ماندند که از لحاظ آماری دارای احتمال معنی داری بالای ۹۰ درصد بودند^(۱۷).

یافته‌ها

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 غیریونی آبراهام و میزان پروتئین بایدینگ براساس آنالیز رگرسیون چند متغیره معلوم کرد که عرض از مبدأ معادله معنی دار نمی‌باشد، بنابراین رگرسیون چند متغیره با در نظر گرفتن عرض از مبدأ برابر صفر (Regression through the Origin) باستی انجام می‌گرفت که نتایج زیر حاصل شد:

معادله شماره ۴:

$$\begin{aligned} \text{Log} (PB/(1-PB)) &= 0.652 E - 1.144 B + 0.486 V \\ R^2 &= 0.629 \quad SE = 0.747 \quad F = 52.6 \quad P < 0.001 \end{aligned}$$

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

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

شماره	دارو	E	S	A	B	V	Pb _{esp}	Pb _{pred}	MPD
۱	Alclofenac	۱/۶	۱/۳	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۲	Aspirin	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۳	Captopril	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۴	Carbenoxolone	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۵	Carpofen	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۶	Clofibric acid	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۷	Diclofenac	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۸	Diflunisal	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۹	Etodolac	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۱۰	Fenbufen	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۱۱	Fenoprofen	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۱۲	Fentiazac	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۱۳	Flufenamic acid	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۱۴	Flurbiprofen	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۱۵	Fusidicacid	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۱۶	Ibuprofen	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۱۷	Indomethacin	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۱۸	Indoprofen	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۱۹	Isotretinoin	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۲۰	Ketoprofen	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۲۱	Naproxen	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۲۲	Nedocromil	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۲۳	Pravastatin	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۲۴	Probencid	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۲۵	Salicylic acid	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۲۶	Simvastatin	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۲۷	Sulindac	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۲۸	Suprofen	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۲۹	Tiaprofenic acid	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۳۰	Tienilic acid	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۳۱	Toferamic acid	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۳۲	Tolmetin	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۳۳	Valproic acid	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۳۴	Zomepirac	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۳۵	Acetabutol	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۳۶	Alprenolol	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۳۷	Aminoglutethimide	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۳۸	Amiodarone	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۳۹	Amirtryptiline	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۴۰	Aprindine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۴۱	Atenolol	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۴۲	Atropine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۴۳	Bevantolol	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۴۴	Bisoprolol	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۴۵	Bupivacaine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۴۶	Bupropion	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۴۷	Celiprolol	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۴۸	Cetiedil	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۴۹	Chlorpromazine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۵۰	Clindamycin	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۵۱	Codeine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۵۲	Desipramine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۵۳	Dextropropoxyphene	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۵۴	Diphenhydramine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۵۵	Duloxetine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۵۶	Encainide	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۵۷	Esmolol	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۵۸	Ethambutol	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۵۹	Etidocaine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۶۰	Fenfluramine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۶۱	Fentanyl	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۶۲	Flecainide	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۶۳	Fluoxetine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۶۴	Guanabenz	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۶۵	Haloperidol	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۶۶	Imipramine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۶۷	Isoprenaline	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۶۸	Ketamine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۶۹	Ketanserin	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۷۰	Labetalol	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۷۱	Lidocaine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۷۲	Lincomycin	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۷۳	Loperamide	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۷۴	Lorcainide	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۷۵	Maprotiline	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۷۶	Meperidine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷
۷۷	Mepivacaine	۱/۶	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷	۰/۷

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

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

۸/۷	۸/۷/۱	۸*	+/-	۱/۷۷	۲/۷۳	+/-۲	۲/۱۲	۲/۸۶	۱/۳۴	آمین	۹۷/۷	Methadone	۷۹
۰/۰/۹	۰/۳/۳	۸	+/-۰	۲/۱۶	۲/۲۸	+/-۳	۱/۹۱	۴/۶۶	+/-۵	آمین	۹۸/۳	Metoprolol	۸۰
۲/۷/۲	۰/۳/۱	۹*	+/-۰	۱/۱۶	۱/۹۰	+/-۶	۱/۹۳	۲/۹۸	+/-۱	آمین	۹۳/۷	Mexiletine	۸۱
۰/۳	۹/۷/۷	۹*	+/-۰	+/-۵	۲/۰۳	۱/۰۶	+/-۹	۲/۱۵	۷/۶۱	آمین	۹۳	Mifepristone	۸۲
۱/۶/۷	۹/۹/۲	۲*	+/-۰	۱/۱۸	۲/۲۸	+/-۶	۱/۱۹	۳/۱۰	+/-۹	آمین	۹۵/۳	Moxislyte	۸۳
۲/۹/۷	۹/۹/۴	۱*	+/-۰	۱/۱۰	۲/۲۴	+/-۱	۲/۲۴	۵/۷۹	+/-۱۲	آمین	۹۹/۵	N-acetylprocainamide	۸۴
۱/۰/۷	۰/۷/۲	۲*	+/-۰	۲/۱۸	۲/۰۱	+/-۳	۲/۱۹	۵/۷۷	+/-۳	آمین	۹۸/۳	Nadolol	۸۵
۲/۰	۹/۱/۱	۹*	+/-۰	۱/۱۱	۲/۲۸	+/-۰	۱/۸۴	۲/۸۲	+/-۵	آمین	۹۹/۷	Nortriptyline	۸۶
۲/۱/۷	۸/۷/۲	۲*	+/-۰	۱/۱۲	۲/۲۵	+/-۴	۱/۹۵	۳/۲۲	+/-۵	آمین	۹۵/۴	Orphenadrine	۸۷
۰/۰/۳	۷/۰/۷	۹*	+/-۰	۱/۱۲	۲/۲۴	+/-۳	۲/۰۱	۵/۱۹	+/-۸	آمین	۹۸/۱	Oxprenolol	۸۸
۲/۱/۱	۷/۰/۰	۹*	+/-۰	۱/۱۹	۲/۰۴	+/-۲	۱/۹۹	۴/۱۵	+/-۱۰	آمین	۹۸/۳	Penbutolol	۸۹
۱/۲/۷	۷/۷/۷	۲*	+/-۰	۲/۱۲	۲/۰۱	+/-۲	۱/۷۵	۵/۰۷	+/-۴	آمین	۹۹/۰	Phenformin	۹۰
۱/۰/۴	۰/۹/۷	۵*	+/-۰	۲/۱۴	۲/۰۳	+/-۲	۲/۱۴	۴/۷۹	+/-۵	آمین	۹۸/۴	Pindolol	۹۱
۱/۰/۹	۳/۶/۰	۳*	+/-۰	۱/۱۷	۲/۰۳	+/-۳	۲/۰۳	۵/۷۶	+/-۱۳	آمین	۹۸/۳	Practolol	۹۲
۱/۰/۰	۷/۳/۵	۱۵	+/-۰	۱/۱۷	۲/۰۴	+/-۱	۲/۰۷	۵/۰۵	+/-۱۸	آمین	۹۹/۶	Procainamide	۹۳
۰/۰/۱	۵/۱/۹	۹	+/-۰	۱/۱۷	۲/۰۰	+/-۲	۱/۱۴	۴/۲۶	+/-۶	آمین	۹۸/۵	Procaine	۹۴
۰/۰/۳	۷/۰/۷	۹*	+/-۰	۲/۱۳	۲/۰۵	+/-۲	۱/۸۰	۵/۴۲	+/-۸	آمین	۹۸/۷	Propafenone	۹۵
۱/۰/۱	۷/۰/۰	۸*	+/-۰	۲/۱۶	۲/۰۳	+/-۲	۲/۱۴	۴/۷۸	+/-۵	آمین	۹۸/۲	Propranolol	۹۶
۰/۰/۶	۹/۰/۴	۴*	+/-۰	۱/۱۳	۱/۰۹	+/-۰	۱/۰۸	۲/۴۲	+/-۹	آمین	۹۹/۹	Rimantadine	۹۷
۱/۰/۳	۷/۸/۶	۹*	+/-۰	+/-۳	۱/۱۷	+/-۰	+/-۰	۱/۹۵	+/-۹	آمین	۵/۷/۳	Selegiline	۹۸
۰/۰/۴	۹/۲/۷	۹*	+/-۰	۱/۱۸	۲/۱۹	+/-۱	۱/۱۷	۲/۷۵	+/-۱۸	آمین	۹۹/۱	Sertraline	۹۹
۱/۰/۹	۷/۱/۵	۱۷/۵	+/-۰	۲/۱۴	۲/۱۰	+/-۳	۲/۱۲	۵/۰۵	+/-۹	آمین	۹۸/۳	Sotalol	۱۰۰
۰/۰/۶	۸/۹/۹	۹*	+/-۰	۱/۱۱	۱/۰۹	+/-۰	۱/۱۱	۴/۷۷	+/-۱۰	آمین	۸/۷/۴	Sufentanil	۱۰۱
۰/۰/۹	۸/۰/۳	۵۰	+/-۰	۱/۱۷	۲/۰۳	+/-۲	۱/۰۳	۲/۰۷	+/-۱۰	آمین	۹/۷/۰	Tacrine	۱۰۲
۰/۰/۰	۹/۰/۰	۴*	+/-۰	۱/۱۳	۱/۰۹	+/-۰	۱/۰۸	۲/۴۲	+/-۹	آمین	۹۹/۰	Tamoxifen	۱۰۳
۰/۰/۵	۷/۱/۱	۲*	+/-۰	۲/۱۰	۱/۰۶	+/-۳	۱/۱۵	۴/۹۷	+/-۱۴	آمین	۹۸/۴	Terbutaline	۱۰۴
۰/۰/۱	۹/۷/۰	۹*	+/-۰	۱/۱۸	۲/۱۹	+/-۱	۱/۱۷	۲/۷۵	+/-۱۸	آمین	۹۹/۴	Thioridazine	۱۰۵
۰/۰/۰	۹/۴/۸	۹/۰/۰	+/-۰	۱/۱۰	۱/۰۹	+/-۰	۱/۰۹	۲/۰۷	+/-۱۰	آمین	۳/۲/۰	Ticlopidine	۱۰۶
۰/۰/۱	۵/۳/۴	۶*	+/-۰	۱/۱۰	۲/۱۰	+/-۲	۱/۰۷	۲/۱۹	+/-۷	آمین	۹/۰/۰	Timolol	۱۰۷
۰/۰/۰	۹/۱/۴	۹*	+/-۰	+/-۱	۲/۱۷	+/-۰	+/-۵	۳/۹۲	+/-۱۲	آمین	۹۰/۱	Tinoridine	۱۰۸
۰/۰/۷	۰/۰/۱	۱*	+/-۰	۲/۱۰	۱/۰۶	+/-۳	۱/۱۵	۴/۹۷	+/-۱۴	آمین	۱۰/۰/۰	Tobramycin	۱۰۹
۰/۰/۰	۷/۳/۰	۱۲	+/-۰	۱/۱۶	۱/۰۵	+/-۱	۲/۱۰	۳/۷۹	+/-۱۲	آمین	۸/۳/۴	Tocainide	۱۱۰
۰/۰/۰	۵/۹/۱	۹*	+/-۰	۱/۱۱	۲/۰۷	+/-۰	۲/۰۸	۵/۰۵	+/-۱۰	آمین	۷/۸/۱	Tolamolol	۱۱۱
۰/۰/۰	۷/۲/۳	۹*	+/-۰	۱/۱۰	۲/۱۰	+/-۲	۲/۱۰	۴/۰۹	+/-۱۰	آمین	۹/۰/۰	Tolbutamide	۱۱۲
۰/۰/۰	۹/۸/۲	۴*	+/-۰	۲/۱۰	۲/۰۹	+/-۰	۱/۰۱	۴/۱۳	+/-۱۰	آمین	۹/۰/۳	Tramadol	۱۱۳
۱/۱/۳	۹/۳/۹	۳*	+/-۰	۲/۱۰	۲/۰۶	+/-۲	۱/۱۳	۴/۷۰	+/-۱۶	آمین	۹۸/۶	Venlafaxine	۱۱۴
۰/۰/۱	۸/۷/۷	۹*	+/-۰	۱/۱۰	۲/۱۰	+/-۰	۱/۰۵	۲/۷۸	+/-۱۰	آمین	۹/۷/۳	Verapamil	۱۱۵
۰/۰/۰	۷/۹/۲	۴*	+/-۰	۱/۱۰	۲/۱۷	+/-۰	۱/۰۶	۲/۱۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Alphaxalone	۱۱۶
۰/۰/۰	۹/۸/۸	۷*	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۱/۰۵	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Alprazolam	۱۱۷
۰/۰/۰	۹/۹/۶	۹*	+/-۰	+/-۰	۲/۰۹	+/-۰	+/-۰	۲/۰۵	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Betamethasone	۱۱۸
۰/۰/۰	۸/۰/۲	۶*	+/-۰	+/-۰	۱/۰۹	+/-۰	+/-۰	۲/۰۷	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Bromazepam	۱۱۹
۰/۰/۰	۷/۹/۲	۸*	+/-۰	+/-۰	۱/۰۹	+/-۰	+/-۰	۲/۱۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Budesonide	۱۲۰
۰/۰/۰	۹/۳/۲	۷*	+/-۰	+/-۰	۱/۰۸	+/-۰	+/-۰	۲/۰۶	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Carbamazepin	۱۲۱
۰/۰/۰	۸/۳/۲	۴۹/۰	+/-۰	+/-۰	۱/۰۸	+/-۰	+/-۰	۲/۰۶	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Clofibrate	۱۲۲
۰/۰/۰	۹/۷/۷	۸*	+/-۰	+/-۰	۱/۰۸	+/-۰	+/-۰	۲/۰۵	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Clonezepam	۱۲۳
۰/۰/۰	۹/۷/۱	۷*	+/-۰	+/-۰	۱/۰۸	+/-۰	+/-۰	۲/۰۴	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Dapsone	۱۲۴
۰/۰/۰	۷/۳/۷	۹/۱/۵	+/-۰	+/-۰	۱/۰۹	+/-۰	+/-۰	۲/۰۵	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Desmethyl diazepam	۱۲۵
۰/۰/۰	۹/۹/۷	۷/۷/۷	+/-۰	+/-۰	۱/۰۹	+/-۰	+/-۰	۲/۰۵	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Dexamethasone	۱۲۶
۰/۰/۰	۹/۹/۷	۷/۷/۷	+/-۰	+/-۰	۱/۰۹	+/-۰	+/-۰	۲/۰۵	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Diazepam	۱۲۷
۰/۰/۰	۹/۰/۵	۹۹/۰	+/-۰	+/-۰	۱/۰۹	+/-۰	+/-۰	۲/۰۵	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Digitoxigenin	۱۲۸
۰/۰/۰	۹/۰/۸	۹/۰/۷	+/-۰	+/-۰	۱/۰۹	+/-۰	+/-۰	۲/۰۴	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Digitoxin	۱۲۹
۰/۰/۰	۷/۰/۶	۹*	+/-۰	+/-۰	۱/۰۹	+/-۰	+/-۰	۲/۰۴	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Digoxin	۱۳۰
۱/۲/۳	۹/۳/۰	۷/۷/۰	+/-۰	۱/۱۶	۱/۰۵	+/-۱	۲/۱۰	۳/۷۹	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Diltiazem	۱۳۱
۰/۰/۰	۵/۹/۱	۹/۱/۱	+/-۰	+/-۰	۱/۱۱	+/-۰	+/-۰	۲/۰۶	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Ethinyl estradiol	۱۳۲
۰/۰/۰	۷/۳/۳	۹/۶/۰	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۳	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Ethyloestradiol	۱۳۳
۰/۰/۰	۹/۰/۴	۹/۱/۷	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Etoposide	۱۳۴
۰/۰/۰	۷/۷/۲	۷/۷/۲	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Etretinate	۱۳۵
۰/۰/۰	۹/۹/۷	۷/۵/۰	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Fludrocortisone	۱۳۶
۰/۰/۰	۹/۳/۸	۹/۳/۸	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Flunitrazepam	۱۳۷
۰/۰/۰	۹/۰/۰	۸/۰/۷	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Halofenate	۱۳۸
۰/۰/۰	۷/۰/۴	۷/۰/۴	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Hydrocortisone	۱۳۹
۰/۰/۰	۹/۰/۰	۷/۰/۱	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Levonorgestrel	۱۴۰
۰/۰/۰	۹/۰/۰	۹/۱/۱	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Lorazepam	۱۴۱
۰/۰/۰	۹/۰/۰	۹/۱/۱	+/-۰	+/-۰	۱/۱۱	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Flunitrazepam	۱۴۲
۰/۰/۰	۹/۰/۰	۹/۱/۰	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Flunitrazepam	۱۴۳
۰/۰/۰	۷/۰/۰	۷/۰/۰	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Hydrocortisone	۱۴۴
۰/۰/۰	۷/۰/۰	۷/۰/۰	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Oubain	۱۴۵
۰/۰/۰	۸/۰/۰	۸/۰/۰	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Oxazepam	۱۴۶
۰/۰/۰	۹/۰/۰	۹/۰/۰	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Phenacetin	۱۴۷
۰/۰/۰	۷/۰/۰	۷/۰/۰	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Phenylethylmalonamide	۱۴۸
۰/۰/۰	۹/۰/۰	۹/۰/۰	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Prednisolone	۱۴۹
۰/۰/۰	۹/۰/۰	۹/۰/۰	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Pregnenolone	۱۵۰
۰/۰/۰	۸/۰/۰	۸/۰/۰	+/-۰	+/-۰	۱/۱۰	+/-۰	+/-۰	۲/۰۲	+/-۱۰	غیر پوینزه	/	Propofol	۱۵۱
۰/۰/۰	۹/۰/۰	۹/۰/۰	+/-۰	+/-۰									

بحث

علاوه بر این، نتایج حاصل از پیش‌بینی میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسمای 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 تأکید شده است (۲۹، ۱۷).

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

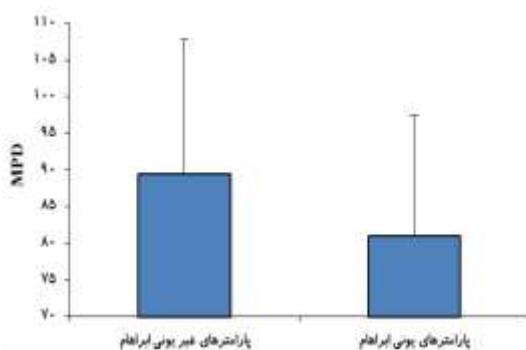
ردیف	نحوه	پارامترها	روش
۱	E-State, molecular connectivity	شکل‌های عصبی مصنوعی	روش آماری
۲	E-State, molecular connectivity, ClogP, TPSA	شکل‌های عصبی مصنوعی	روش آماری
۳	E-State, molecular connectivity, ClogP, TPSA	ماشین بردار پشتیبان	روش آماری
۴	E-State, molecular connectivity, ClogP, TPSA	رگرسیون	روش آماری
۵	ACD labs/logD, MOE (Chemical Computing Group) and Symyx QSAR software packages	رگرسیون درخواستی	روش آماری
۶	Abraham Solvation parameters	رگرسیون	روش آماری
۷	خیلی چند متغیره	خیلی چند متغیره	روش آماری

* خطای 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 فارماکوکنیتیکی 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 غیریونی آبراهام معلوم کرد که برخی پارامترهای غیر یونی عملاً از لحاظ آماری معنی دار نمی‌باشند و تاثیر معنی داری در پیش‌بینی میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسمای ندارد. ولی تمامی پارامترهای محاسبه شده آبراهام بر اساس میزان یونیزاسیون دارو در pH ۷/۴ از لحاظ آماری معنی دار 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 زویتریون (۲۴) مورد استفاده قرار گرفته است. برخلاف مدل‌های قبلی ارائه شده برای پیش‌بینی بسیاری از ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و فارماکوکنیتیکی مختلف توسط معادله آبراهام (۲۵)، فقط E، B و V از لحاظ آماری معنی دار بودند ($P < 0.05$) و این سه پارامتر تاثیر معنی داری در پیش‌بینی میزان اتصال به پروتئین‌های پلاسمای داشتند (معادله شماره ۴).

ولی نتایج حاصل از پیش‌بینی میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسمای براساس میزان یونیزاسیون (در pH ۷/۴) و سهم درصد هر کدام از این پارامترهای یونی و غیریونی نشان داد (معادله شماره ۵)، یونیزاسیون یک پارامتر مهم در پیش‌بینی میزان اتصال داروها به پروتئین‌ها پلاسمای می‌باشد، چرا که برخلاف پارامترهای غیریونی، تمامی پارامترهای یونی از لحاظ آماری معنی دار می‌باشند ($P < 0.05$). هم‌چنین محاسبه درصد خطای در نمودار شماره ۱ نشان داد که معادله ارائه شده براساس پارامترهای آبراهام با درنظر گرفتن یونیزاسیون با خطای کم‌تری (۰/۰۵)، میزان اتصال داروها به پروتئین‌های پلاسمای را پیش‌بینی می‌نماید.



نمودار شماره ۱: درصد خطای محاسبه شده براساس مدل ارائه شده و پارامترهای آبراهام و پارامترهای محاسبه شده براساس 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 antiamoebic 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.