

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

Shadi Shayanfar<sup>1</sup>,  
Ali Shayanfar<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> 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<sup>۱</sup>علی شایان فر<sup>۲</sup>

### 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 های 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

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

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

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 بر اساس 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

MPD	Ph <sub>med</sub>	Ph <sub>dep</sub>	V	B	A	S	E	دارو	شماره
۱۶۳	۸۲/۸	۹۹	۱/۳۳	۰/۷۰	۰/۵۷	۱/۳۲	۱/۰۶	Alclofenac	۱
۵۳	۶۶/۳	۷۰	۱/۲۹	۰/۷۷	۰/۵۷	۱/۲۲	۰/۸۴	Aspirin	۲
۱۱۴/۸	۶۶/۴	۳۰	۱/۶۲	۱/۱۳	۰/۵۷	۱/۷۷	۱/۱۷	Captopril	۳
۳۱۰	۹۶/۱	۹۹	۴/۵۵	۱/۶۹	۱/۱۴	۲/۱۰	۱/۰۰	Carbenoxolone	۴
۱/۶	۹۷/۵	۹۹	۱/۸۳	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	۱/۵۵	۱/۸۱	Diclofenac	۷
۳/۸	۹۵/۲	۹۹	۱/۳۳	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	Etodolac	۹
۵/۶	۹۳/۵	۹۹	۱/۹۸	۰/۸۵	۰/۵۷	۲/۵۰	۱/۷۹	Fenbufen	۱۰
۹/۷	۸۹/۴	۹۹	۱/۸۸	۰/۷۸	۰/۵۷	۱/۳۳	۱/۳۹	Fenpropfen	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
۴/۹	۹۶/۲	۹۹	۱/۸۴	۰/۵۸	۰/۵۷	۱/۵۱	۱/۵۰	Flurbiprofen	۱۴
۱/۸	۹۳/۱	۹۴/۸	۴/۲۲	۱/۸۸	۱/۲۰	۲/۸۱	۱/۸۸	Fusidic acid	۱۵
۱۳/۱	۸۶/۱	۹۰	۱/۸۸	۰/۵۱	۰/۵۷	۱/۰۰	۰/۷۸	ibuprofen	۱۶
۶/۹	۹۶/۲	۹۹	۱/۴۴	۰/۷۴	۰/۵۷	۲/۲۹	۲/۴۴	Indomethacin	۱۷
۷/۸	۹۰/۴	۹۸	۲/۱۱	۱/۱۴	۰/۵۷	۲/۳۰	۱/۹۲	Indoprofen	۱۸
۷/۱	۹۲/۰	۹۹	۲/۶۸	۰/۸۰	۰/۵۷	۰/۸۸	۱/۰۳	Isotretinoin	۱۹
۱/۶	۹۰/۶	۹۹	۱/۹۸	۰/۷۸	۰/۵۷	۱/۹۷	۱/۵۶	Ketoprofen	۲۰
۸/۰	۹۱/۱	۹۹	۱/۸۸	۰/۷۵	۰/۵۷	۱/۲۹	۱/۵۴	Naproxen	۲۱
۵/۷	۷۵/۴	۸۰	۲/۵۸	۲/۰۱	۱/۱۴	۲/۸۹	۲/۳۵	Nedocromil	۲۲
۶۸/۸	۶۶/۸	۶۵/۵	۳/۲۷	۱/۸۹	۱/۵۱	۲/۱۱	۱/۶۰	Pravastatin	۲۳
۲۰/۲	۷۱/۰	۸۹	۲/۱۶	۱/۲۹	۰/۵۷	۲/۲۹	۱/۲۵	Probencid	۲۴
۱۵/۲	۸۰/۵	۹۵	۰/۹۹	۰/۴۰	۰/۷۰	۱/۰۰	۰/۹۱	Salicylic acid	۲۵
۵/۸	۸۸/۶	۹۴	۳/۳۳	۱/۴۵	۰/۳۱	۲/۲۹	۱/۳۵	Simvastatin	۲۶
۳/۵	۹۳/۱	۹۹	۲/۵۷	۱/۳۹	۰/۵۷	۲/۲۹	۲/۲۶	Sulindac	۲۷
۳۷۸/۰	۵۷/۴	۱۲	۱/۶۴	۱/۲۴	۰/۴۷	۱/۶۲	۱/۱۵	Tocainide	۱۱۰
۳۳۲/۸	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	۹۹	۲/۰۷	۰/۹۱	۰/۵۷	۲/۲۱	۱/۷۷	Tiencilic 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	۱/۳۱	۱/۵۴	Tolmetin	۳۲
۳۱/۳	۶۳/۹	۹۳	۱/۳۰	۰/۶۶	۰/۶۱	۱/۴۳	۰/۶۱	Valproic acid	۳۳
۷/۵	۹۱/۲	۹۸/۵	۲/۱۰	۰/۶۷	۰/۵۷	۲/۰۰	۱/۶۹	Zomepirac	۳۴
۱۱۷/۳	۶۵/۵	۲۰	۲/۶۶	۲/۱۶	۰/۷۰	۲/۲۱	۱/۶۱	Acetubutol	۳۵
۱۴/۸	۶۶/۷	۷۶	۲/۱۶	۱/۳۶	۰/۲۹	۱/۲۲	۱/۸۸	Alprenolol	۳۶
۱۹۹/۳	۷۱/۸	۲۴	۱/۸۳	۱/۳۴	۰/۵۶	۱/۸۹	۱/۶۱	Aminoglutethimide	۳۷
۳/۸	۹۹/۶	۹۵	۳/۷۵	۱/۳۷	۰/۰۰	۲/۶۸	۳/۳۳	Anidaron	۳۸
۱/۱	۹۳/۸	۹۵	۲/۴۰	۱/۰۸	۰/۰۰	۱/۳۷	۱/۹۲	Anitriptyline	۳۹
۰/۸	۹۵/۲	۹۶	۲/۸۲	۱/۰۷	۰/۰۰	۱/۲۰	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	۰/۳۱	۱/۳۴	۱/۶۶	Atropine	۴۲
۳۳/۶	۷۲/۶	۹۵	۲/۸۹	۱/۸۲	۰/۲۹	۲/۱۴	۱/۶۶	Bevantolol	۴۳
۷۶/۴	۵۲/۹	۳۰	۲/۸۴	۱/۷۷	۰/۲۹	۱/۲۷	۱/۱۴	Bisoprolol	۴۴
۱۲/۵	۸۶/۰	۹۶	۲/۵۱	۱/۱۹	۰/۲۶	۱/۲۹	۱/۳۲	Bupivacaine	۴۵
۶/۴	۷۸/۶	۹۴	۱/۹۴	۰/۹۶	۰/۱۳	۱/۲۲	۱/۰۷	Bupropion	۴۶
۸۷/۹	۶۷/۰	۲۵	۳/۱۴	۲/۳۵	۰/۶۱	۲/۲۴	۱/۰۰	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	۲/۲۶	۲/۲۶	Chlorpromazine	۴۹
۰/۵	۹۲/۶	۹۳	۲/۶۱	۱/۳۲	۱/۰۲	۱/۲۲	۲/۰۵	Clindamycin	۵۰
۱۰۰۹۶/۶	۸۲/۶	۷	۲/۲۱	۱/۵۸	۰/۳۳	۱/۲۱	۲/۱۶	Codine	۵۱
۱۸/۲	۹۶/۶	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	۱/۳۳	۱/۳۶	Diphenhydramine	۵۴
۱/۵	۹۶/۴	۹۵	۲/۳۵	۰/۸۹	۰/۱۳	۱/۶۳	۲/۰۰	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	۱/۴۷	۱/۱۲	Esmolol	۵۷
۳۳۳/۷	۲۰/۰	۶	۱/۸۳	۱/۷۲	۰/۷۸	۰/۸۸	۰/۸۳	Ethambutol	۵۸
۱۷/۲	۷۷/۸	۹۴	۲/۶۸	۱/۲۱	۰/۲۶	۱/۵۰	۱/۱۱	Etidocaine	۵۹
۱۲۸/۷	۷۷/۷	۳۴	۱/۸۱	۰/۶۸	۰/۱۳	۰/۵۸	۰/۴۰	Fenfluramine	۶۰
۱۱/۱	۹۲/۲	۸۳	۲/۸۴	۱/۳۳	۰/۰۰	۲/۱۸	۱/۶۶	Fentanyl	۶۱
۱۴/۲	۵۹/۴	۵۲	۲/۶۰	۱/۳۳	۰/۴۱	۱/۶۸	۰/۶۳	Flecainide	۶۲
۱۱/۳	۸۳/۸	۹۴/۵	۲/۲۴	۱/۰۳	۰/۱۲	۱/۳۰	۱/۳۳	Fluoxetine	۶۳
۱۴/۹	۷۶/۵	۹۰	۱/۵۶	۱/۲۰	۰/۶۸	۱/۰۲	۱/۳۳	Guanabenz	۶۴
۱/۲	۹۱/۰	۹۰	۲/۸۰	۱/۴۵	۰/۳۱	۲/۰۸	۲/۰۰	Haloperidol	۶۵
۵/۴	۸۴/۲	۸۹	۲/۴۰	۱/۰۴	۰/۰۰	۱/۴۵	۱/۱۵	Imipramine	۶۶
۲۷/۳	۶۷/۲	۶۵	۱/۷۰	۱/۵۴	۱/۱۵	۱/۳۳	۱/۳۶	Isoprenaline	۶۷
۵۲/۶/۶	۸۳/۶	۱۲	۱/۸۳	۰/۸۹	۰/۱۳	۱/۴۲	۱/۳۸	Ketamine	۶۸
۴/۷	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	۲/۳۰	۲/۱۵	Labetalol	۷۰
۵/۴	۷۰/۶	۶۷	۲/۰۶	۱/۱۷	۰/۲۶	۱/۵۰	۱/۰۰	Lidocaine	۷۱
۶۱/۹	۲۷/۴	۷۲	۳/۱۰	۲/۹۳	۱/۲۶	۲/۳۳	۲/۱۸	Lincomycin	۷۲
۰/۲	۹۶/۸	۹۷	۳/۷۷	۱/۸۸	۰/۳۱	۲/۸۰	۰/۶۶	Loperamide	۷۳
۱۱/۰	۹۴/۴	۸۵	۲/۹۶	۱/۳۴	۰/۰۰	۲/۲۷	۲/۰۲	Lorcainide	۷۴
۶/۴	۹۳/۷	۸۵	۲/۳۳	۱/۰۵	۰/۰۸	۲/۲۲	۱/۸۰	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

Downloaded from jmuims.mazums.ac.ir at 12:04 +0430 on Tuesday July 16th 2019

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

MPD	Pb <sub>pred</sub>	Pb <sub>exp</sub>	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
-۰/۱	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	۲/۵۶	-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	۳/۶۶	-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
۹/۶/۶	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
۳/۹/۲	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
۲/۰	۹۷/۰	۹۹	۲/۵۸	-۰/۰۰	۲/۰۴	۳/۴۵	-۰/۰۲	۵/۹۰	۱/۹۲	اسید	۱۰۰/۰	Tienilic acid	۳۰
-۰/۵	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
۱۸/۶/۰	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
۱۱/۴۵/۳	۳۷/۴	۳	-۰/۰۰	۲/۲۱	۲/۲۰	-۰/۰۳	۲/۸۲	۵/۸۰	۱/۳۳	آمین	۹۸/۳	Atenolol	۴۱
۴/۰/۳	۷۰/۱	۵۰	-۰/۰۰	۲/۰۸	۲/۳۰	-۰/۰۰	۲/۰۵	۴/۳۹	۱/۳۱	آمین	۹۹/۷	Atropine	۴۲
۳/۰/۱	۶۶/۴	۹۵	-۰/۰۰	۲/۲۴	۲/۸۱	-۰/۱۰	۲/۶۹	۵/۶۸	۱/۶۲	آمین	۹۴/۸	Bevantolol	۴۳
۹/۲/۰	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
۹/۷/۲	۴۹/۳	۲۵	-۰/۰۰	۲/۶۹	۳/۱۶	-۰/۰۵	۳/۲۵	۷/۱۶	۱/۵۵	آمین	۹۸/۱	Celiprolol	۴۷
۲/۲/۰	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
۹/۶/۸	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
۱/۲/۸	۸۸/۰	۷۸	-۰/۰۰	۱/۷۳	۲/۹۳	-۰/۰۲	۲/۰۴	۳/۸۸	۱/۲۱	آمین	۹۸/۳	Dextropropoxyphene	۵۳
۱۸/۸	۸۰/۴	۹۹	-۰/۰۰	۱/۶۶	۲/۲۱	-۰/۰۴	۱/۰۶	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	۵/۰۶	۱/۹۷	آمین	۹۸/۳	Esmolol	۵۷
۲۸/۹/۰	۲۳/۳	۶	-۰/۰۰	۲/۱۳	۱/۸۶	-۰/۰۱	۱/۷۲	۵/۰۶	-۰/۵۸	آمین	۹۹/۳	Ethambutol	۵۸
۲/۰/۴	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
۱/۲/۹	۷۷/۵	۸۹	-۰/۰۰	۱/۶۰	۲/۴۲	-۰/۰۱	۱/۹۰	۳/۶۴	۱/۰۰	آمین	۹۹/۱	Imipramine	۶۶
۳/۹/۴	۳۹/۴	۶۵	-۰/۰۰	۲/۲۵	۱/۷۲	-۰/۰۳	۱/۹۸	۴/۷۶	۱/۲۱	آمین	۹۸/۳	Isoprenaline	۶۷
۶۰/۰/۵	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	۵/۳۶	۲/۰۰	آمین	۹۷/۷	Labetalol	۷۰
۸/۶	۶۱/۳	۶۷	-۰/۰۰	۱/۵۵	۲/۰۸	-۰/۰۸	۱/۸۸	۳/۸۳	۱/۹۶	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
۵/۱	۸۹/۴	۸۵	-۰/۰۰	۲/۱۶	۲/۹۸	-۰/۰۱	۲/۵۵	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
۱													

87	87/0	80	100	1/77	2/73	0/2	2/12	3/86	1/36	آمین	97/7	Methodone	98
565/9	53/3	8	100	2/06	2/28	0/3	1/91	4/66	0/95	آمین	98/3	Metoprolol	80
24/2	53/1	70	100	1/06	1/60	0/6	1/93	2/98	0/71	آمین	93/7	Mexiletine	81
0/3	97/7	98	100	0/05	3/53	1/54	0/39	3/15	2/61	آمین	2/3	Mifepristone	82
166/2	69/2	26	100	1/84	2/38	0/6	1/29	3/00	0/79	آمین	95/3	Moxisylyte	83
294/0	39/4	10	100	1/80	2/34	0/1	3/24	5/98	1/21	آمین	99/5	N-acetylprocainamide	84
104/2	57/2	28	100	2/78	2/51	0/3	2/19	5/72	1/53	آمین	98/3	Nadolol	85
2/0	91/1	93	100	1/71	2/28	0/0	1/84	2/82	1/54	آمین	99/7	Nortriptyline	86
311/2	84/2	20	100	1/22	2/35	0/4	1/65	3/32	1/25	آمین	95/4	Orphenadrine	87
50/3	45/7	92	100	1/92	2/24	0/3	2/51	5/09	1/08	آمین	98/1	Oxprenolol	88
21/1	75/0	95	100	2/09	2/54	0/2	1/69	4/15	1/10	آمین	98/3	Penbutolol	89
123/3	44/7	20	100	3/02	1/71	0/2	1/47	5/07	1/54	آمین	99/0	Phenformin	90
19/4	59/7	50	100	2/40	2/03	0/2	2/14	4/79	1/55	آمین	98/4	Pindolol	91
19/9	36/0	30	100	2/17	2/20	0/3	2/73	5/74	1/23	آمین	98/3	Practolol	92
190/3	43/5	15	100	1/77	2/04	0/1	2/77	5/05	1/18	آمین	99/6	Procainamide	93
765/1	51/9	6	100	1/67	2/00	0/2	2/14	4/26	0/96	آمین	98/5	Procaine	94
20/3	75/7	95	100	2/31	2/85	0/2	2/80	5/42	1/68	آمین	98/7	Propafenone	95
16/1	73/0	87	100	2/36	2/17	0/2	1/98	4/38	1/61	آمین	98/2	Propranolol	96
63/6	65/4	40	100	1/13	1/59	0/0	1/58	2/42	0/96	آمین	99/9	Rimantadine	97
16/3	78/6	94	100	0/83	1/73	0/30	0/80	1/95	0/91	آمین	57/3	Selegiline	98
9/4	92/7	99	100	1/98	2/29	0/1	1/97	2/55	1/68	آمین	99/1	Sertraline	99
136/9	41/5	17/5	100	2/14	2/12	0/3	2/82	5/55	1/39	آمین	98/3	Sotalol	100
6/6	86/9	93	100	1/91	3/12	0/19	2/42	4/77	1/68	آمین	87/4	Sufentanil	101
45/9	80/3	55	100	1/58	1/62	0/1	2/39	3/01	1/73	آمین	99/1	Tacrine	102
2/1	96/0	98	100	2/17	3/20	0/5	2/05	3/22	1/92	آمین	95/1	Tamoxifen	103
105/6	41/1	20	100	2/40	1/86	0/3	1/95	4/97	1/24	آمین	98/4	Terbutaline	104
2/1	97/0	99	100	2/87	2/92	0/1	2/03	4/10	2/55	آمین	99/4	Thioridazine	105
1/8	94/8	96/5	100	0/56	1/93	0/42	0/50	1/73	1/60	آمین	32/4	Ticlopidine	106
11/1	53/4	60	100	2/71	2/40	0/7	2/29	5/73	1/60	آمین	96/5	Timolol	107
0/7	91/4	92	100	0/61	2/41	0/91	0/68	2/42	1/88	آمین	25/9	Tinoridine	108
95/7	0/4	10	100	6/93	3/37	0/0	4/88	16/44	2/88	آمین	100/0	Tobramycin	109
258/5	43/0	12	100	1/26	1/65	0/21	2/15	3/79	1/02	آمین	82/4	Tocainide	110
38/3	56/1	91	100	2/11	2/72	0/46	2/88	5/85	1/97	آمین	78/1	Tolamolol	111
25/1	62/3	96	100	1/10	2/08	0/2	3/12	4/09	1/20	آمین	98/5	Tolbutamide	112
160/0	68/2	4	100	2/21	2/26	0/1	1/66	4/13	1/08	آمین	99/3	Tramadol	113
113/1	32/9	30	100	2/40	2/40	0/2	1/62	4/70	1/16	آمین	98/6	Venlafaxine	114
8/1	82/7	90	100	1/90	3/81	0/5	3/78	6/36	1/61	آمین	97/3	Verapamil	115
72/3	79/2	46	100	0/00	3/27	2/16	0/48	3/23	2/33	غیر یونیزه	0/0	Alphaxalone	116
41/2	98/8	70	100	0/00	2/20	0/84	0/00	1/95	2/59	غیر یونیزه	0/0	Alprazolam	117
8/7	69/6	64	100	0/00	2/91	1/97	0/80	2/95	2/07	غیر یونیزه	0/0	Betamethasone	118
41/9	85/2	60	100	0/00	1/94	1/54	0/28	2/66	2/48	غیر یونیزه	0/0	Bromazepam	119
9/9	79/2	88	100	0/00	3/27	2/16	0/48	3/23	2/33	غیر یونیزه	0/0	Budesonide	120
24/3	93/2	75	100	0/00	1/81	0/92	0/39	2/06	1/12	غیر یونیزه	0/0	Carbamazepin	121
13/8	83/2	96/5	100	0/00	1/82	0/69	0/00	1/25	0/81	غیر یونیزه	0/0	Clofibrate	122
10/2	94/7	86	100	0/00	2/11	1/09	0/47	2/25	2/36	غیر یونیزه	0/0	Clonazepam	123
80	67/1	73	100	0/00	1/80	1/35	0/45	2/84	1/87	غیر یونیزه	0/0	Dapson	124
3/9	93/7	97/5	100	0/00	1/93	0/99	0/47	1/71	2/09	غیر یونیزه	0/0	Desmethyldiazepam	125
9/7	69/6	77	100	0/00	2/91	1/97	0/80	2/95	2/07	غیر یونیزه	0/0	Dexamethasone	126
2/5	95/5	99	100	0/00	2/07	1/04	0/00	1/72	2/11	غیر یونیزه	0/0	Diazepam	127
2/0	90/8	97/7	100	0/00	2/96	1/36	0/63	2/66	1/81	غیر یونیزه	0/0	Digitoxigenin	128
16/0	75/6	90	100	0/00	5/69	4/02	1/27	4/20	3/66	غیر یونیزه	0/0	Digitoxin	129
133/3	63/0	27	100	0/00	5/55	4/22	1/58	4/46	3/67	غیر یونیزه	0/0	Digoxin	130
6/8	91/4	98	100	0/00	3/14	2/22	0/50	2/14	2/66	غیر یونیزه	0/0	Diltiazem	131
2/3	93/3	96/5	100	0/00	2/39	1/02	0/90	2/43	2/07	غیر یونیزه	0/0	Ethinyl estradiol	132
1/7	95/4	97	100	0/00	2/42	0/76	0/40	1/95	1/59	غیر یونیزه	0/0	Ethinylestradiol	133
26/9	70/2	96	100	0/00	3/13	3/90	0/60	4/11	3/38	غیر یونیزه	0/0	Etoposide	134
0/9	97/1	98	100	0/00	3/07	0/98	0/00	1/29	1/34	غیر یونیزه	0/0	Etretinate	135
11/0	66/7	75	100	0/00	2/82	1/88	0/80	2/86	1/91	غیر یونیزه	0/0	Fludrocortisone	136
18/8	93/8	79	100	0/00	2/14	1/15	0/00	2/15	2/14	غیر یونیزه	0/0	Flunitrazepam	137
13/8	85/7	99/5	100	0/00	2/73	1/22	0/27	2/39	1/36	غیر یونیزه	0/0	Halofenate	138
19/9	89/9	75	100	0/00	2/59	1/76	0/23	1/66	2/28	غیر یونیزه	0/0	Hydrocortisone	139
1/0	93/0	96	100	0/00	2/58	1/07	0/40	2/45	1/80	غیر یونیزه	0/0	Levonorgestrel	140
1/7	92/6	91	100	0/00	2/11	1/29	0/64	1/83	2/37	غیر یونیزه	0/0	Lorazepam	141
6/6	88/8	95	100	0/00	3/29	1/44	0/31	2/34	1/38	غیر یونیزه	0/0	Lovastatin	142
580/9	68/1	10	100	0/00	5/89	4/30	1/31	4/22	3/53	غیر یونیزه	0/0	Medigoxin	143
50	94/1	99	100	0/00	1/86	0/70	0/00	1/56	1/57	غیر یونیزه	0/0	Nabumetone	144
38/3	25/9	42	100	0/00	4/16	3/73	2/29	4/29	3/27	غیر یونیزه	0/0	Ouabain	145
10/5	88/1	98/4	100	0/00	1/99	1/49	0/38	2/33	2/51	غیر یونیزه	0/0	Oxazepam	146
90/2	62/8	33	100	0/00	1/45	0/87	0/41	1/55	0/96	غیر یونیزه	0/0	Phenacetin	147
482/3	46/6	8	100	0/00	1/65	0/97	0/41	1/39	2/41	غیر یونیزه	0/0	Phenylethylmalonamide	148
29/6	65/1	97/5	100	0/00	2/75	2/00	0/72	3/26	2/19	غیر یونیزه	0/0	Prednisolone	149
15/7	92/5	80	100	0/00	2/66	1/04	0/31	2/26	1/56	غیر یونیزه	0/0	Pregnenolone	150
90	88/3	97	100	0/00	1/62	0/46	0/31	0/77	0/85	غیر یونیزه	0/0	Propofol	151
11/0	87/2	98	100	0/00	3/17	1/82	0/00	3/74	2/25	غیر یونیزه	0/0	Spirolactone	152
4/5	92/4	96/8	100	0/00	2/13	1/34	0/17	1/66	2/24	غیر یونیزه	0/0	Temazepam	153
10/8	88/3	99	100	0/00	4/29	3/26	0/60	4/29	3/90	غیر یونیزه	0/0	Teniposide	154
49/7	89/8	60	100	0/00	2/38	1/01	0/31	2/27	1/55	غیر یونیزه	0/0	Testosterone	155
2/5	97/4	95	100	0/00	2/69	0/71	0/50	1/04	1/42	غیر یونیزه	0/0	Tetrahydrocannabinol	156
81/4	72/6	40	100	0/00	3/15	2/14	0/56	3/13	2/18	غیر یونیزه	0/0	Triamcinolone acetonide	157
10/2	99/2	90	100	0/00	0/83	2/33	0/56	2/03	2/24	غیر یونیزه	0/0	Triazolam	158
604/6	28/2	4	100	0/00	1/51	1/90	0/44	1/78	1/63	غیر یونیزه	0/0	Zalcitabine	159

## 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

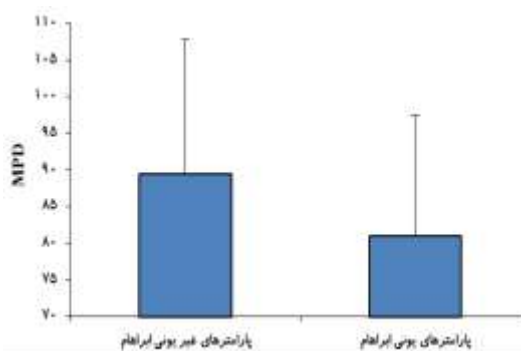
روش	پارامترها	روش آماری	خطا <sup>*</sup>	رتبه
۱	E-State, molecular connectivity	شبه‌های	۱۴/۱	۲۶
۲	E-State, molecular connectivity, ClogP, TPSA	شبکه‌های عصبی مصنوعی	۱۶/۷	۲۷
۳	E-State, molecular connectivity, ClogP, TPSA	ماشین بردار پشتیبان	۲۱/۸	۲۷
۴	E-State, molecular connectivity, ClogP, TPSA	رگرسیون 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 زویتریون (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 دارو 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 دارو 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

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

از کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی

## 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  $\alpha$ -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.