



PARTİSYON KATSAYISI (LOG P) TAHMİNİNDE KULLANILAN YAZILIMLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF PARTITION COEFFICIENT (LOG P) PREDICTION SOFTWARES

Mehmet Murat KIŞLA^{1,*}, İlkyay YILDIZ¹

¹Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06100, Tandoğan

ÖZ

Amaç: Sentezlenecek ilaç etken maddesi adayı bileşiklerin vücut dokularına ulaşabilmesi ve ulaştığında da toksik etki göstermemesi gerekmektedir. Kantitatif yapı-etki ilişkilerinin fizikokimyasal parametreler başlığında yer alan partiyon katsayısı (log P), ilacın farmakokinetik özelliklerini etkilemektedir. Araştırmacılar, ilaç geliştirme çalışmalarında zaman ve maliyetten tasarruf sağlamak amacıyla log P tahmin eden yazılımlara başvurabilmektedir. Fakat bu yazılımların tamamen doğru sonuç vermediği unutulmamalıdır. Bu çalışmada, kullanılmakta olan bu yazılımların güvenilirliği test edilmiştir. Bunlardan güvenilirliği onaylanan yazılım araştırmacılara partiyon katsayısının deneysel tayininden önce fikir verebilecektir.

Gereç ve Yöntem: 94 bileşikten oluşan bileşik verisetinde, literatürdeki log P değerleri ile ACD/iLab 2.0, ALOGPS 2.1 ve Molinspiration log P yazılımları aracılığıyla hesaplanan değerler karşılaştırılmış; sapma değerlerine göre bu üç yazılımdan en güvenilir olan seçilmiştir. Bileşiklerin partiyon katsayısı hesaplanırken SMILES kodları kullanılmıştır.

Sonuç ve Tartışma: 94 literatür bileşiğinden elde edilen hesaplama sonuçlarına göre partiyon katsayısı (log P) hesaplamada en güvenilir yazılımın, en düşük ortalama sapmaya sahip olan Molinspiration log P olduğuna karar verilmiştir. Bu yazılımın kullanılmasıyla araştırmacılar, sentezlenen bileşiklerin partiyon katsayısı hakkında yorum yürütebilecek olup, zaman ve maliyetten tasarruf edebileceklerdir.

Anahtar Kelimeler: ADME/Tox; Farmakokinetik; İlaç Geliştirme; Lipofiliklik; Log P

ABSTRACT

Objective: Drug candidate compounds that are going to be synthesized have to reach body tissues and show minimum toxic effects within the body. Partition coefficient (log P), which is a physicochemical parameter of Quantitative Structure- Activity Relationship subject, effects the pharmacokinetic characteristic of the compound. In this context, researchers tend to use log P prediction softwares to save both time and resources in their drug development studies. Although, these softwares do not give a true value. In this study, softwares that have been used were tested. The one that gets approved for its accuracy can give some clues on the value of partition coefficient, before determining it experimentally.

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mehmet Murat KIŞLA
e-posta: mmkisla@gmail.com

Gönderilme/Submitted: 26.09.2018 Kabul/Accepted: 15.11.2018

Material and Method: In the following dataset, which comprises of 94 compounds, logP values from literature and values that have been calculated with softwares such as ACD/iLab 2.0, ALOGPS 2.1 ve Molinspiration have been compared. By calculating the deviations, most reliable of these three has been selected. SMILES notations of the compounds has been used as an input for the calculation.

Result and Discussion: According to the calculation results of 94 compounds, Molinspiration log P, which has the lowest average deviation value, was selected as most reliable log P prediction software. By using this software, scholars can comment on partition coefficients of their synthesized compounds. Therefore, hopefully they can save both time and resources.

Keywords: ADME/Tox; Drug Development; Lipophilicity; Log P; Pharmacokinetics

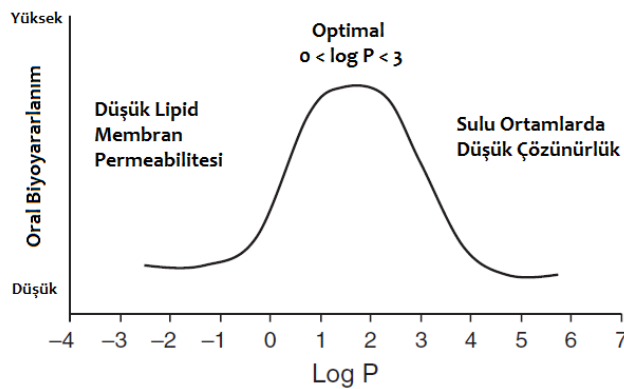
GİRİŞ

Günümüzde, bir ilacın *in vivo* davranışının intrinsik fizikokimyasal özelliklerinden gözle görülür bir şekilde etkilendiği bilinmektedir. Bu özellikler, ilaç geliştirmede zamandan tasarruf ettirerek daha güvenilir sonuç sağlayabilmektedir. Bu amaçla dikkate alınması gereken fizikokimyasal parametrelerden ikisi, ilacın lipofiliklik ve asit disosiyasyon katsayısıdır [1].

Lipofilikliğin belirteci olan n-oktanol/ su partiyon katsayısı, (log P) yüksüz bir bileşiğin denge halindeki organik ve sulu faz kompartmanlarındaki dağılımı şeklinde tanımlanır [2].

$$\log P = \log \left(\frac{[\text{Bileşik}_{\text{organik}}]}{[\text{Bileşik}_{\text{sulu}}]} \right)$$

Oral dozlamadan sonra pasif difüzyonla uygun gastrointestinal absorpsiyon elde etmenin genel yolu, ortalama bir log P' ye (0-3 arası) sahip olmaktan geçer, (Şekil 1.'de gösterildiği gibi) Bu aralıkta, permeabilite ile çözünürlük arasında iyi bir denge vardır.



Şekil 1. log P'nin oral biyoyararlanıma karşı grafiği [1].

Log P, bilgisayarla veya deneysel olarak ölçülebilmektedir. Deneysel olarak ölçmek için dört yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin üçü direkt (şişe, yavaş karıştırma, jeneratör kolon yöntemleri), diğeri indirektir (ters faz HPLC).

Partisyon katsayısının ($\log P$) bilgisayar ile tayininde çeşitli hesaplama modelleri kullanılmaktadır. Bu hesaplama modellerinden bazıları Moriguchi Oktanol – Su Partisyon Katsayısı (MLog P) [3], Ghose-Crippen-Viswanadhan oktanol - su partisyon katsayısı (ALogP) [4] ve McGowan Hacmi [5] olarak örneklendirilebilir.

Bu bölümde değinilecek örneklerde, araştırmacılar ilaç molekülü adayı bileşiklerin etkinliklerini tespit edip, $\log P$ değerleri ile ilişki kurmayı amaçlamışlardır.

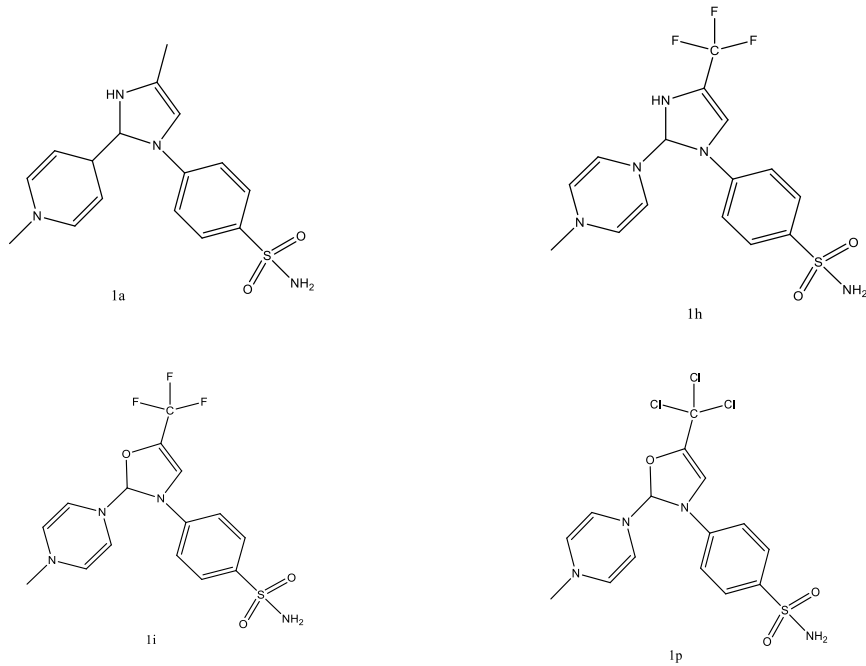
Figueroa–Valverde ve ekibi tarafından yürütülen ilk çalışmada Danazol-Pregnenolon-Etilendiamin konjugatının partisyon katsayısı ve π aromatik süstitüent yöntemi hesaplanmış ve bu değerler *Vibrio Cholerae* ve *Staphylococcus aureus* türleri üzerindeki anti-bakteriyel aktivite ile ilişkilendirilmiştir [6].

Aynı ekip tarafından yürütülen araştırmada, siprofloksazin, siprofloksazin-etilendiamin ve dihidrotestosteron-siprofloksazin konjugatlarının kimyasal yapıları, *S.aureus* ve *E. coli* üzerindeki antibakteriyel aktiviteleri ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmada, söz konusu bileşiklerin partisyon katsayısı fragman metodu ile hesaplanmıştır [7].

Glover ve Schumacher tarafından yapılan araştırmada N-açiloksi–N–alkoksiamidlerin DNA'ya hasar verip vermedikleri araştırılmıştır. N-Açiloksi-N-alkoksiamid türevlerinin sahip oldukları hidrofobik özelliğin mutajenik yanıtı etkilemesi doğada iki yönlüdür. $\log P$ 'nin $\log P_o=6.4$ ' ten düşük olduğu değerlerde mutajenlerin sitozolik DNA ile bağlanmasında doğrusal ve pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. $\log P$ 'nin $\log P_o$ 'dan büyük olduğu bileşiklerde hidrofobisitenin mutajeniteye negatif etki ettiği ortaya konmuştur. Bu olgu literatürde lipid tuzağı olarak adlandırılmaktadır. Lipid tuzağının etkisiyle, DNA'ya ulaşabilen mutajen konsantrasyonu düşer. Lipid tuzağının DNA zincirlerinin bağlanmasını engellediği kanıtlanmıştır [8].

Abrego ve arkadaşları, biyolojik etkinlik tespiti amacıyla LQM300 bileşiğinin aktivitesi hakkında hızlı ve güvenilir bilgi elde etmek için IAP (Intravenöz Arteriyel Basınç) Modeli'ni kullanmışlar, arteriyel tansiyonu düşürdüğüne kesin olarak bu sayede karar vermişlerdir. LQM300'ün n-oktanol ve sulu çözeltisi arasındaki distribüsyon sabiti ($\log P = f(\text{pH})$) hesaplanmıştır. UV spektrumlarında, bu bileşiğin nötral hali HL'nin molar absorbtivitesi su ve oktanolde karşılaştırılmış; iki fazdaki dağılımın neredeyse eşit olduğuna karar verilmiştir. Bu olgu çalışmacılara molekülün non-zwitter iyonik karakterini kanıtlamıştır. $\log P$ ve antihipertansif etki karşılaştırıldığında, maksimum etkinliğin $\log P$ 'nin orta değerlerinde (2 dolaylarında), fenol halkasında çifte orto süstitüsüyonu olduğunda ve non-zwitter iyonik nötr molekül yapısı içerdiğinde ortaya çıktığı gözlemlenmiştir [9].

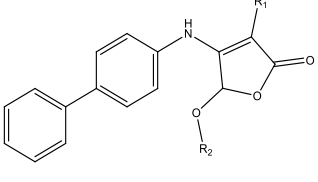
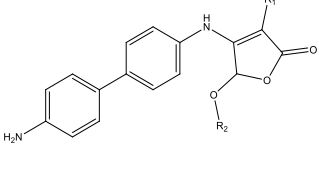
Başka bir çalışmada ise, selektif COX-2 inhibitörü olan selekoksibin bir dizi türevinin *in vitro* inhibitör aktivitesi incelenmeden önce, partiyon katsayısı ve çözünürlükleri tayin edilmiştir. Sonuçta bu türevlerin log *P* aralığı 1.04 ile 3.50 arasında çıkmıştır. Yağ fazında yüksek çözünürlük, ilaç absorpsiyonunda ve etkinliğinde artışı sağlamıştır. Bu hesaplamalardan sonra, COX-1 ve COX-2 inhibisyonunun *in vitro* olarak incelenmesine geçilmiştir. Ardından biyoaktivite çalışmasında sadece en potent bileşiklerin COX-2 üzerindeki selektif inhibisyonu ele alınmıştır. Bu çalışmaların üzerine **1a**, **1h**, **1i** ve **1p**'nin (Şekil 2) PGE-2 üretimini en yüksek derecede inhibe ettiği ortaya çıkmış, dolayısıyla bu bileşikler en uygun anti-enflamatuvar adaylar olarak belirlenmiştir [10].



Şekil 2. Selektif COX-2 inhibitörü selekoksib türevleri [10].

Wu ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada sentetik 2(5*H*)-furanon türevleri (**3a-3j**) (Tablo 1) çeşitli kanser hücre hatları ve normal epiderma hücrelerinde (HaCaT) (Tablo 2) test edilmiştir [11]. Bu çalışmada, test edilen tüm bileşiklerin çeşitli tümör hücrelerinin büyümesini belli miktarda inhibe edebildiği görülmüştür. Lipofilikliğin, bu mekanizmada moleküllerin hücre tarafından absorpsiyonunu etkilediğinden aktivitede büyük rol oynadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, sentezlenen bileşiklerden **3j**'nin en yüksek deneysel log *P* değerine sahip olduğunu göstererek lipofiliklik-aktivite ilişkisini güçlendirmişlerdir. Sentezlenen bir diğer türev olan **3g** en düşük log *P* değerine sahip olup, en zayıf anti-tümör aktiviteyi sergilemiştir. Bir diğer deyişle, **3j**'nin diğer türevlere göre en uygun anti-tümör ilaç etken maddesi adayı olduğu kanıtlanmıştır [11].

Tablo 1. Wu ve ark. tarafından geliştirilen 2(5*H*)-furanon türevleri [11].

			
3a	R ₁ = - Br, R ₂ = - CH ₃	3f	R ₁ = - Br, R ₂ = - CH ₃
3b	R ₁ = - Cl, R ₂ = - CH ₃	3g	R ₁ = - Cl, R ₂ = - CH ₃
3c	R ₁ = - Br, R ₂ = - C ₂ H ₅	3h	R ₁ = - Br, R ₂ = - C ₂ H ₅
3d	R ₁ = - Cl, R ₂ = - C ₂ H ₅	3i	R ₁ = - Cl, R ₂ = - C ₂ H ₅
3e	R ₁ = - Br, R ₂ = - COCH ₃	3j	R ₁ = - Br, R ₂ = - COCH ₃

Tablo 2. Aday bileşiklerin ve cisplatinin çeşitli hücre hatlarındaki inhibisyon değerleri [11].

Bileşik	IC ₅₀ (mM)							Log P
	C6	EC-1	MDA-MB-231	MCF-7	HepG2	CNE-1	HaCaT	
3a	37.9±2.0	48.0±2.5	97.5±1.9	37.8±0.6	45.2±1.3	52.6±3.6	67.5±5.5	1.329
3b	36.3±2.1	32.2±1.8	66.5±26.5	40.6±0.8	35.8±0.8	53.5±2.1	41.2±1.4	1.498
3c	27.4±1.5	55.0±2.7	70.4±2.9	46.6±0.6	34.9±0.8	41.8±1.3	50.8±1.5	1.740
3d	47.9±2.4	56.0±1.2	38.5±2.9	44.6±7.9	40.1±5.1	47.0±1.4	49.8±1.2	1.327
3e	44.4±1.5	34.9±2.9	60.2±1.8	37.3±0.4	27.4±0.7	81.7±4.1	91.4±4.8	1.313
3f	64.2±4.9	>100	>100	59.6±11.4	82.3±4.8	68.6±1.6	69.6±1.3	1.459
3g	64.8±6.9	>100	>100	>100	>100	>100	>100	0.913
3h	56.9±8.6	82.8±2.2	48.6±3.2	58.1±18.6	55.8±6.1	90.1±2.2	70.8±2.0	1.583
3i	49.5±2.9	n.d.	37.7±2.7	>100	>100	>100	44.8±1.6	1.643
3j	15.4±1.1	55.1±6.9	33.7±1.3	11.8±8.1	35.3±1.4	49.4±2.3	>100	1.763
Cisplatin	18.7±0.5	n.d.	17.8±0.9	76.9±0.9	93.1±0.9	19.1±0.5	17.1±0.8	n.d.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada partision katsayısı tespit edilmiş ilaç moleküllerinin yazılımsal log *P* değerlerinin tahmininde ACD/iLab 2.0 [12], ALOGPS 2.1 [13] ve Molinspiration log *P* [14] kullanılmıştır. Sonuç ve Tartışma kısmında literatürdeki çalışmalar hakkında bilgi verilmiş ve bunların bilgisayar uygulamalarında SMILES kodları kullanılarak hesaplanan değerleri, deneysel verilerle karşılaştırılmıştır.

Test edilen programlardan ilki olan ACD/iLab 2.0 [12], Klasik ve GALAS (Global Adjusted Locally According to Similarity) olmak üzere iki farklı algoritmayı esas almaktadır. Klasik modeldeki temel prensip karbonları izole etmektir. Katkıları 12,000 deneysel log P değerinden hesaplanan atomlar, fragmanlar ve intramoleküler etkileşimleri içermektedir. GALAS modelinde ise 11.387 bileşikten oluşan set içermekte olup deneysel sonuçlar ile hesaplamaları Güvenilirlik İndeksi (Reliability Index, RI) bazında ilişkilendirilmiştir. Consensus log P , iki algoritmanın birlikte kullanıldığı modeldir [15].

ALOGPS [13] hesaplama modeli, yapay zeka yaklaşımı içermekte olup, PHYSPROP veri tabanından elde edilen 12908 bileşik kullanılmıştır. Setten rastgele seçilen moleküllerin %50'si ile 64 adet sinir ağı (neural network) geliştirilmiştir. Bu yolla geliştirilen yapay zekanın log P tahmin yeteneği root mean squared error (rms)=0.35 ve standard mean error s=0.26 olarak bulunmuştur [16,17].

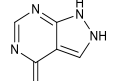
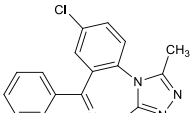
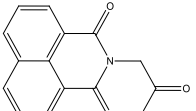
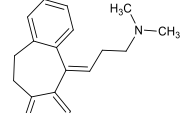
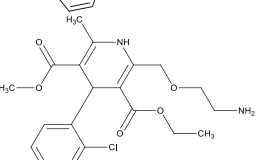
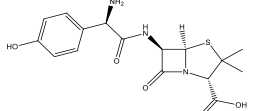
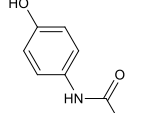
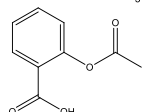
Molinspiration [14] tarafından geliştirilen log P hesaplama yöntemi (miLogP2.2 – Kasım 2005), 12.000'den fazla bileşiğin hesaplanmış ve deneysel log P değerlerini ilişkilendirilerek elde edilen grup katkılarına dayanmaktadır. Bu bileşikler, çoğunlukla ilaç molekülü adayı bileşikler içermektedir. Bu yolla 35 basit fragman ve 185 büyük fragmanın hidrofobisite değerlerine ulaşılarak intramoleküler hidrojen bağ katkısının da log P ve yük etkileşimlerine katkısı bulunmuştur. Log P değerleri hesaplanan bileşiklerin %50.5'inin hata değeri <0.25, %80.2' sinin <0.5 ve %96.5' inin <1.0' dir. Veri setinin sadece %3.5' u >1.0 hata değeri vermiştir.

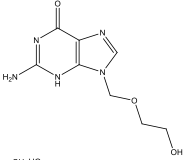
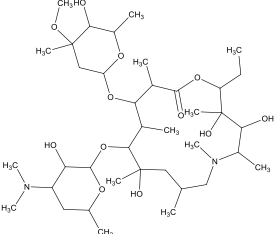
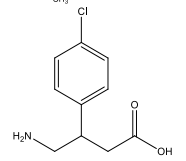
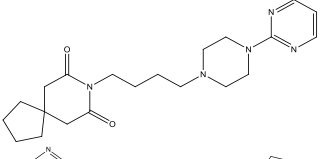
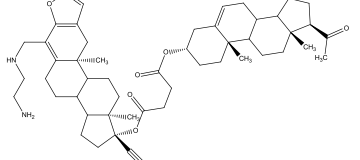
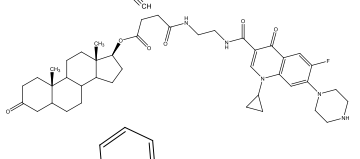
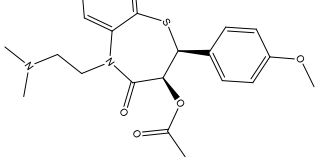
SONUÇ VE TARTIŞMA

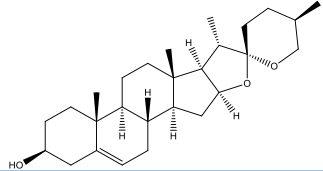
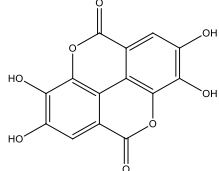
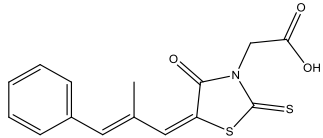
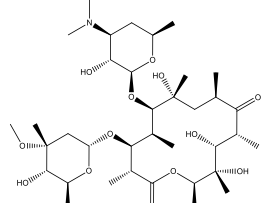
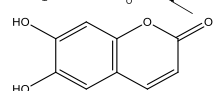
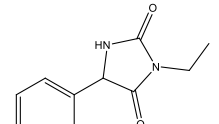
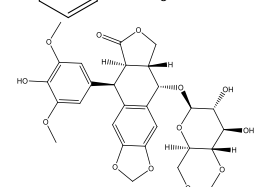
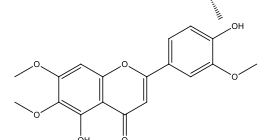
Partisyon katsayısı hesaplamak için kullanılan yazılımlar, araştırmacılara ilaç etken madde keşif ve geliştirme çalışmalarında partisyon katsayısı tayini yaparken zaman ve kaynak tasarrufu sağlamaktadır. Bu bağlamda teknolojik gelişmeleri takiben, kolay ulaşılabilen ve doğruluk oranı yüksek olan bir yazılımın kullanımı gündeme gelmiştir. Bilgisayar hesaplamalarıyla ulaşılan veriler, deneysel çalışmalara geçmeden önce bir fikir oluşturma açısından büyük önem taşımaktadır.

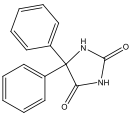
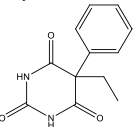
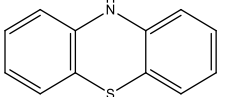
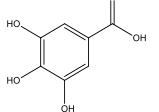
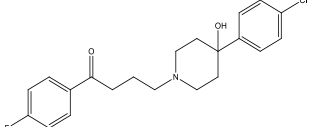
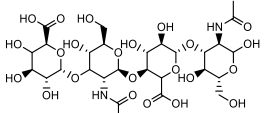
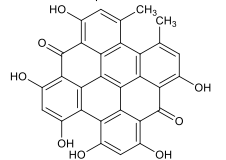
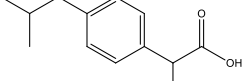
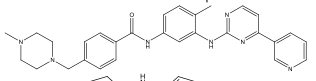
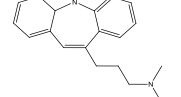
Araştırmacılara bu amaçla kullanabilecekleri bir yazılım sağlayabilmek adına, 94 bileşikten oluşmakta olan bir veri seti [1, 6-11, 18-29], ACD/iLab 2.0 [12], ALOGPS 2.1 [13] ve Molinspiration log P [14] yazılımlarında teste tabi tutulmuştur. Söz konusu veri setindeki bileşiklerin log P değerlerinin elde edildiği kaynaklar tabloda belirtilmiştir. Bu yazılımlar ile hesaplanan değerler ve literatür değerleri arasındaki farkların her yazılım için ortalaması alınmış, sonuç olarak içlerinden en düşük ortalama sapmaya sahip yazılım, en güvenilir yazılım olarak seçilmiştir. Yazılımların teorik ile hesaplanan değerlerinin karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

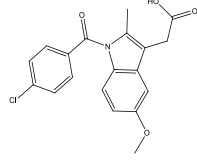
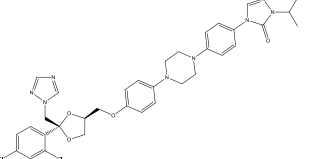
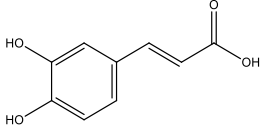
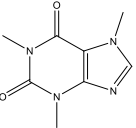
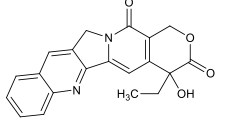
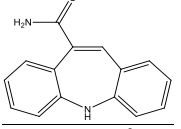
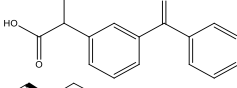
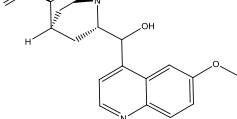
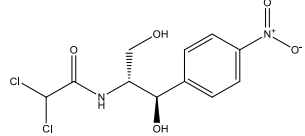
Tablo 3. Literatürdeki log *P* ile yazılımlar aracılığıyla hesaplanan log *P* ve ortalama sapma değerleri.*

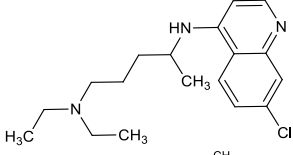
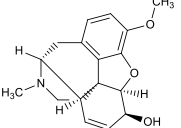
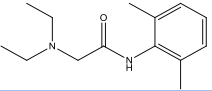
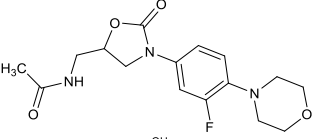
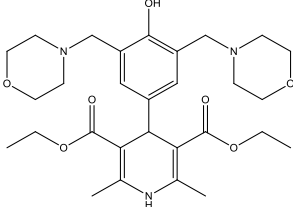
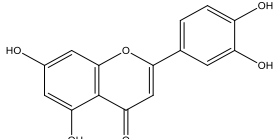
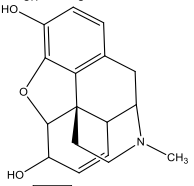
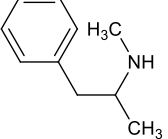
	Açık Formül	ACD/ iLab 2.0	Sapma	ALOGPS 2.1	Sapma	Molinspirat	Sapma	Literatürdeki log <i>P</i>
Allopurinol [18]		-0.95 ± 0.75	0.40	-1.72	1.17	-0.53	0.20	-0.55
Alprazolam [19]		2.50+/- 1.08	0.38	2.23	0.11	2.29	0.17	2.12
Alrestatin [20]		0.82 ± 0.63	0.88	1.95	0.25	1.30	0.40	1.7
Amitriptilin [1]		4.92 ± 0.64	0.62	5.10	0.80	4.19	0.11	4.30
Amlodipin [21]		4.16 ± 0.68	1.16	2.22	0.78	2.58	0.42	3.00
Amoksisilin [20]		0.61+/- 0.33	0.26	0.75	0.12	-1.35	2.22	0.87
Asetaminofen [19]		0.34 ± 0.21	0.12	0.51	0.05	0.68	0.22	0.46
Aspirin [20]		1.19+/- 0.23	0.0	1.43	0.24	1.43	0.24	1.19

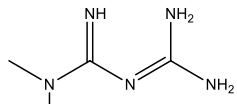
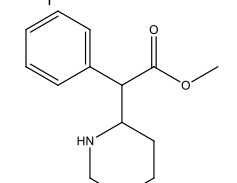
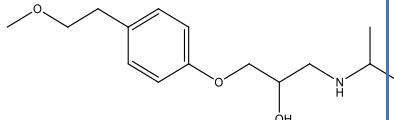
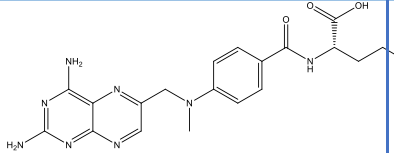
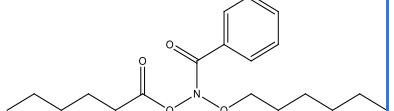
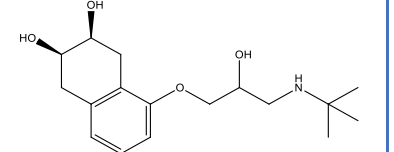
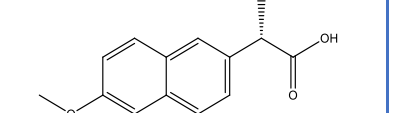
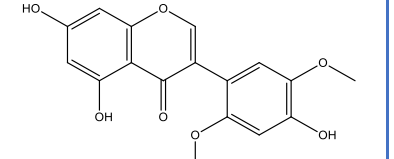
Asiklovir [22]		-1.76 ± 0.49	0.20	-1.45	0.11	-1.61	0.05	-1.56
Azitromisin [23]		3.33 ± 0.77	0.69	3.03	0.99	2.73	1.29	4.02
Baklofen [1]		1.56 ± 0.25	0.66	-0.82	0.08	-0.42	0.48	-0.90
Buspiron [24]		3.43 ± 0.49	0.80	1.95	0.68	1.74	0.89	2.63
Danazol-Pregnenolon-Etilendiamin [6]		9.17 ± 0.66	0.85	6.42	1.90	6.76	1.56	8.32
Dihidrotestosteron-Siprofiloksazin [7]		3.47 ± 1.46	1.36	5.28	0.45	1.87	2.96	4.83
Diltiazem [1]		3.63 ± 0.94	0.93	3.09	0.39	3.34	0.64	2.70

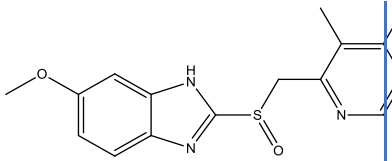
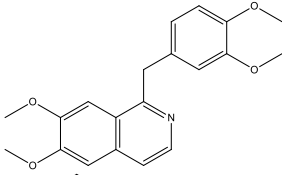
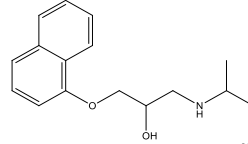
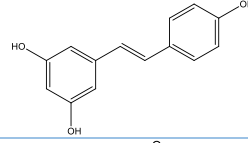
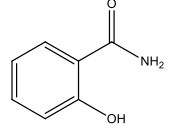
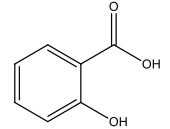
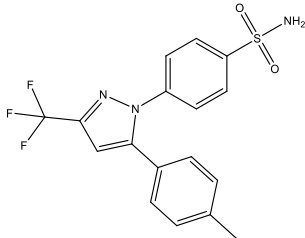
Diosgenin [20]		5.84+/- 0.49	0.14	4.15	1.55	5.93	0.23	5.7
Ellajik asit [20]		0.52+/- 1.48	1.80	1.59	0.73	0.94	1.38	2.32
Epalrestat [20]		2.02+/- 0.52	1.78	3.09	0.71	2.44	1.36	3.8
Eritromisin[23]		2.83+/- 0.78	0.23	2.37	0.69	2.28	0.78	3.06
Eskuletin [20]		0.98+/- 0.86	0.22	1.38	0.18	1.02	0.18	1.2
Etotoin [19]		0.86+/- 0.64	0.19	1.11	0.06	1.13	0.08	1.05
Etopozid [25]		0.30+/- 0.90	0.30	0.73	0.13	0.70	0.10	0.6
Fastigenin [20]		1.67+/- 1.14	1.23	2.93	0.03	2.60	0.30	2.9

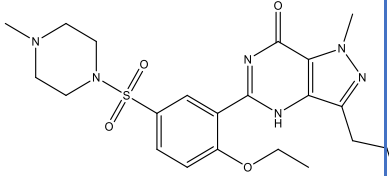
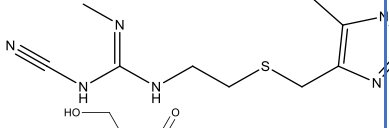
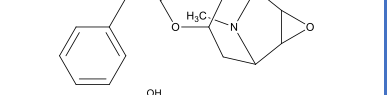
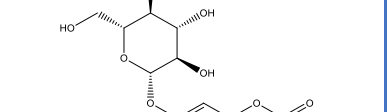
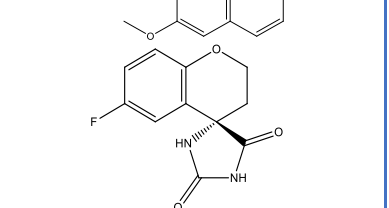
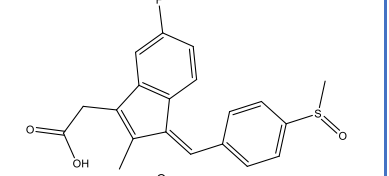
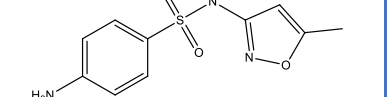
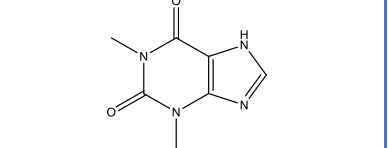
Fenitoin [1]		2.52+/- 0.38	0.02	2.26	0.24	2.18	0.32	2.5
Fenobarbital [24]		1.67 ± 0.25	0.26	1.40	0.01	0.80	0.61	1.41 ± 0.04
Fenotiyazin [20]		4.15+/- 0.26	0.0	4.19	0.04	4.01	0.14	4.15
Gallik asit [25]		0.91+/- 0.33	0.21	1.17	0.47	0.59	0.11	0.70
Haloperidol [21]		3.01 ± 0.45	1.29	3.70	0.60	4.30	0.00	4.30
Hyaluronik asit [20]		-6.62+/- 0.97	0.78	-1.82	5.58	-5.81	1.59	-7.4
Hiperisin [20]		8.39+/- 1.77	1.49	3.92	2.98	6.66	0.24	6.9
İbuprofen [26]		3.72 ± 0.23	0.25	3.50	0.47	3.46	0.51	3.97 ± 0.01
İmatinib [20]		2.48+/- 0.73	0.52	3.47	0.47	3.89	0.89	3
İmipramin [1]		4.80+/- 0.49	0	4.53	0.27	4.16	0.64	4.8

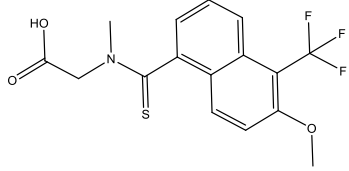

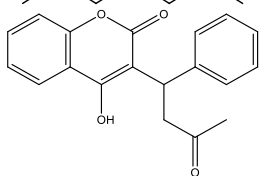
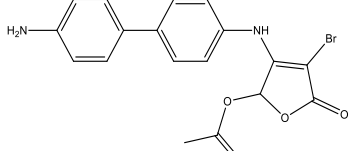
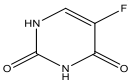
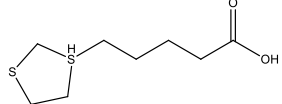
İndometazin [1]		3.10+/- 0.37	1.10	4.25	0.05	3.99	0.21	4.2
İtrakonazol [27]		4.35+/- 1.22	1.31	5.48	0.18	5.32	0.34	5.66
Kafeik asit [27]		1.42+/- 0.36	0.27	1.67	0.42	0.94	0.21	1.15
Kafein [27]		-0.13+/- 0.37	0.06	-0.24	0.17	0.06	0.13	-0.07
Kamptotesin [20]		1.60+/- 0.65	0.14	1.91	0.17	2.03	0.29	1.74
Karbamazepin [28]		2.67 ± 0.38	0.22	2.10	0.35	2.84	0.39	2.45
Ketoprofen [1]		2.81+/- 0.33	1.69	3.29	1.21	3.59	0.91	4.50
Kinin [1]		3.44+/- 0.43	0.04	2.82	0.58	3.06	0.34	3.40
Kloramfenikol [1]		1.02+/- 0.37	0.08	1.15	0.05	0.73	0.37	1.10

Klorokin [1]		4.69+/- 0.32	0.99	5.28	1.58	5.00	1.30	3.70
Kodein [20]		1.20+/- 0.66	0.01	1.20	0.01	1.41	0.22	1.19
Lidokain [26]		2.36 ± 0.26	0.09	1.81	0.64	2.13	0.32	2.45 ± 0.02
Linezolid [1]		0.30+/- 1.05	0.60	0.61	0.29	0.92	0.02	0.9
LQM300 [9]		1.48 ± 0.80	1.22	2.45	0.25	3.32	0.62	2.70 ± 0.20
Luteolin [20]		-0.09+/- 0.64	0.59	2.73	2.23	0.19	0.31	0.5
Morfin [24]		0.43 ± 0.66	0.79	0.99	0.23	1.10	0.12	1.22 ± 0.05
Metamfetamin [20]		1.94+/- 0.21	0.13	2.23	0.16	2.23	0.16	2.07

Metformin [20]		-1.82+/- 0.65	1.32	-1.41	0.91	-1.26	0.76	-0.5
Metilfenidat [20]		2.54+/- 0.29	0.44	1.47	0.63	2.28	0.18	2.1
Metoprolol [1]		1.79+/- 0.40	0.19	1.80	0.0	1.97	0.17	1.80
Metotreksat [20]		-0.24+/- 0.72	0.86	-0.91	0.19	-1.97	0.87	-1.1
NAA türevi 9a [8]		6.29 ± 0.59	1.11	5.19	0.01	6.07	0.89	5.18
Nadolol [1]		1.29+/- 0.37	0.59	1.23	0.53	1.15	0.45	0.7
Naproksen [1]		3.00+/- 0.24	0.10	3.29	0.19	3.38	0.28	3.1
Oliberjin A [20]		2.90+/- 1.41	0.30	3.03	0.43	2.07	0.53	2.6

Omeprazol [19]		2.17 ± 1.02	0.06	1.66	0.57	2.41	0.18	2.23
Papaverin [20]		3.74±/ 0.50	0.74	4.19	1.19	3.52	0.52	3
Propranolol [26]		3.10 ± 0.25	0.38	3.03	0.45	2.97	0.51	3.48
Resveratrol [20]		3.14±/ 0.34	0.04	2.57	0.53	2.99	0.11	3.10
Salisilamid [29]		1.41 ± 0.27	0.03	0.74	0.64	1.25	0.13	1.38
Salisilik asit [25]		2.06±/ 0.25	0.20	1.96	0.30	1.87	0.39	2.26
Selekoksisib analogu 1h [10]		-0.23 ± 1.17	2.32	1.37	0.72	1.96	0.13	2.09

Sildenafil [1]		2.27+/- 1.40	0.43	2.35	0.35	2.51	0.19	2.7
Simetidin [1]		0.26+/- 0.66	0.14	0.44	0.04	0.14	0.26	0.4
Skopolamin [20]		0.76+/- 0.45	0.22	1.40	0.42	1.05	0.07	0.98
Skopolin [20]		-0.56	0.54	-0.56	0.54	-0.69	0.41	-1.1
Sorbinil [25]		1.20+/- 0.65	0.42	0.59	0.19	0.86	0.08	0.78
Sulindac [20]		3.59+/- 0.55	0.17	2.96	0.46	2.15	1.27	3.42
Sülfametoksazol [25]		0.89+/- 0.42	0.0	0.79	0.10	0.61	0.28	0.89
Teofilin [20]		-0.17+/- 0.31	0.17	-0.26	0.26	-0.01	0.01	0.0

Tolrestat [20]		3.41+/- 1.11	0.29	3.25	0.45	2.71	0.99	3.7
Valproik asit [20]		2.72+/- 0.19	0.03	2.54	0.21	2.80	0.15	2.75
Warfarin [26]		3.42 ± 0.50	0.17	2.41	0.84	3.03	0.22	3.25 ± 0.01
2(5H)-furanon türevi 3j [11]		1.66 ± 0.56	0.1	3.60	1.84	3.53	1.77	1.76
5-Fluorouracil [20]		$-0.78+/- 0.31$	0.11	-0.58	0.31	-0.59	0.30	-0.89
α- lipoik asit [20]		$2.16+/- 0.29$	1.24	2.75	0.65	2.25	1.15	3.40

*Yazılımların hesapladığı sapmalar, ortalamayı etkilemediğinden hesaplamaya katılmamıştır.

	Ortalama sapma
ACD/iLab 2.0	0.5324
ALOGPS 2.1	0.5803
Molinspiration	0.5167

Ortalama sapma değeri, veri setindeki bütün bileşiklerin bir yazılımla hesaplanan log P değerlerinin, literatür değerlerinden farklarının ortalaması olup, söz konusu yazılımın partiyon katsayısı hesaplamadaki güvenilirliği hakkında fikir vermektedir.

Elde edilen hesaplama sonuçlarının ışığında partiyon katsayısı (log P) hesaplamada en güvenilir yazılımın, en düşük ortalama sapmaya sahip olan Molinspiration log P [4] olduğuna karar verilmiştir. Algoritma hazırlanırken elde edilmiş olan rms (root mean square, karekök ortalama) değerleri de bu kararı desteklemiştir (veri setinin %50.5'i 0.25, %80.2'si <0.5 ve %96.5'i <1.0' dir.). Bu çevrimiçi yazılım aracılığıyla Moleküler Polar Yüzey Alanı (TPSA), moleküler hacim, Lipinski'nin 5 kuralı özellikleri, dönebilen bağ sayısı, hidrojen bağı yapabilen atomların sayısı gibi moleküler deskriptörler de hesaplanabilmektedir. Söz konusu özellikler göz önüne alındığında, araştırmacıların deneysel yöntemlere başvurmadan önce bu program ile bileşiklerin partiyon katsayısı hakkında fikir yürütebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Chiang, P., Hu, Y. (2009). Simultaneous Determination of LogD, LogP, and pKa of Drugs by Using a Reverse Phase HPLC Coupled with a 96-Well Plate Auto Injector, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 12: 250-257.
2. Mannhold, R., Poda, G.I., Ostermann, C., Tetko, I.V. (2009). Calculation of molecular lipophilicity: state-of-the-art and comparison of logP methods on more than 96,000 compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98: 861–893.
3. Moriguchi, I., Hirono, S., Nakagome, I., Hirano, H. (1994). Comparison of Reliability of log P Values for Drugs Calculated by Several Methods. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 42: 976-978.
4. Ghose, A.K. (1998). Prediction of Hydrophobic (Lipophilic) Properties of Small Organic Molecules Using Fragmental Methods: An Analysis of ALOGP and CLOGP Methods. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102: 3762-3772.
5. Abraham, M.H., McGowan, J.C. (1987). The use of characteristic volumes to measure cavity terms in reversed phase liquid chromatography. *Chromatographia* 23: 243-246.
6. Figueroa-Valverde, L., Diaz-Cedillo, F., Lopez Ramos, M. (2011). Synthesis of pregnenolone–danazol–ethylendiamine conjugate: relationship between descriptors log P, p, Rm, and Vm and

- its antibacterial activity in *S. aureus* and *V. Cholerae*, *Medicinal Chemistry Research*, 20: 847–853.
7. Figueroa-Valverde, L., Diaz-Cedillo F., Camacho-Luis, A., Lopez Ramos, M., Garcia Cervera E. (2010). Synthesis of a dihydrotestosterone–ciprofloxacin conjugate: relationship between descriptors logP, p, Rm, and Vm and its antibacterial activity in *S. aureus* and *E. Coli*, *Monatshefte für Chemie*, 141: 373–380.
 8. Glover, S.A., Schumacher, R.R. (2016). The effect of hydrophobicity upon the direct mutagenicity of N-acyloxy-N-alkoxyamides—Bilinear dependence upon LogP, *Mutation Research*, 795: 41–50.
 9. Abrego, V.H., Martínez-Pérez, B., Torres, L.A., Angeles, E., Martínez, L., Marroquín-Pascual, J.L., Moya-Hernández, R., Amaro-Recillas, H.A., Rueda-Jackson, J.C., Rodríguez-Barrientos, D., Rojas-Hernández, A. (2010). Antihypertensive and antiarrhythmic properties of a para-hydroxy[bis(ortho-morpholinylmethyl)]phenyl-1,4-DHP compound: comparison with other compounds of the same kind and relationship with logP values, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 4622- 4630.
 10. Zhou, S., Yang, S., Huang, G. (2017). Design, synthesis and bioactivities of Celecoxib analogues or derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25: 4887–4893.
 11. Wu, Y.C., Luo, S.H., Mei, W.J., Cao, L., Wu, H.Q., Wang, Z.Y. (2017). Synthesis and biological evaluation of 4-biphenylamino-5-halo-2(5H)-furanones as potential anticancer agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 139: 84-94.
 12. ACD/iLab, version 2.0 (2015). Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com.
 13. VCCLAB (2005). Virtual Computational Chemistry Laboratory, <http://www.vcclab.org>.
 14. Molinspiration Log P, (2017). Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score, <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>.
 15. Petrauskas, A., Kolovanov, E. (2000). ACD/Log P Method Description. *Persp. in Drug Design*, 19:1–19.
 16. Tetko, I. V.; Tanchuk, V. Y. (2002). Application of associative neural networks for prediction of lipophilicity in ALOGPS 2.1 program, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 42, 1136-45.
 17. Tetko, I. V.; Tanchuk, V. Y.; Villa, A. E. (2001). Prediction of n-octanol/water partition coefficients from PHYSPROP database using artificial neural networks and E-state indices, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 41, 1407-21.
 18. Bundgaard, H., Falch, E. (1985). Allopurinol prodrugs. I. Synthesis, stability and physicochemical properties of various N1-acyl allopurinol derivatives, *International Journal of Pharmaceutics*, 23, Issue 2: 223-237.
 19. Sangster, J. . (1994) LOGKOW Databank. Montreal Quebec, Canada: Sangster Res. Lab.
 20. Kim, S., Thiessen, P.A., Bolton, E.E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., Han, L., He, J., He, S., Shoemaker, B.A., Wang, J., Yu, B., Zhang, J., Bryant, S.H. (2016). PubChem Substance and Compound databases, *Nucleic Acids Res.*, 44:202-13.
 21. El Tayar, N., Waterbeemd, H., Testa, B. (1985). Lipophilicity measurements of protonated basic compounds by reversed-phase high-performance liquid chromatography: I. Relationship between capacity factors and the methanol concentration in methanol-water eluents, *Journal of Chromatography A*, 320, Issue 2: 293-304.
 22. Kristl, A., Mrhar, A., Kozjek, F. (1993). The ionisation properties of acyclovir and deoxyacyclovir, *International Journal of Pharmaceutics*, 99, Issue 1, 79- 82.

23. McFarland, J.W., Berger, C.M., Froshauer, S.A., Hayashi, S.F., Hecker, S.J., Jaynes, B.H., Jefson, M.R., Kamicker, B.J., Lipinski, C.A., Lundy, K.M., Reese, C.P., Vu, C.B. (1997). Quantitative structure-activity relationships among macrolide antibacterial agents: in vitro and in vivo potency against *Pasteurella multocida*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40(9): 1340-6.
24. Takacs- Novak, K., Avdeef, A. (1996). Interlaboratory study of log P determination by shake-flask and potentiometric methods, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 14, Issue 11: 1405-1413.
25. Hansch, C., Leo, A., Hoekman, D. (1995). Exploring QSAR Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, Volume 1. Hydrophobic, Electronic and Steric Constants, Volume 2, *Journal of the American Chemical Society*, 117.
26. Avdeef, A., Box, K.J., Comer, J.E.A., Hibbert, C., Tam, K.Y. (1997). pH-metric log P . 10. Determination of vesicle membrane – water partition coefficients of ionizable drugs. *Pharmaceutical Research*, 15: 208-214.
27. Wishart, D.S., Feunang, Y.D., Guo, A.C., Lo, E.J., Marcu, A., Grant, J.R., Sajed, T., Johnson, D., Li, C., Sayeeda, Z., Assempour, N., Iynkkaran, I., Liu, Y., Maciejewski, A., Gale, N., Wilson, A., Chin, L., Cummings, R., Le, D., Pon, A., Knox, C., Wilson, M. (2017). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research*.
28. Dal Pozzo, A., Donzelli, G., Rodriguez, L., Tajana, A. (1989). "In vitro" model for the evaluation of drug distribution and plasma protein-binding relationships, *International Journal of Pharmaceutics*, 50, Issue 2: 97- 101.
29. Medic-Saric, M., Jasprica, A.M.I. (2004). Lipophilicity study of salicylamide, *Acta Pharmaceutica*. 54: 91–101.