



भारतीय वैज्ञानिक एवं औद्योगिक अनुसंधान पत्रिका
वर्ष 33 अंक (2) दिसम्बर 2025 पृ. 71-82
DOI: 10.56042/bvaap.v33i2.22118



सेफलोस्पोरिन व्युत्पन्नों के अधिकतमअर्ध प्रभावी खुराक (ED_{50}) के लिए टोपोलॉजिकल सूचकांकों का सैद्धांतिक अध्ययन

राजेंद्र कुमार शर्मा एवं प्रतिभा शर्मा*

रसायन विज्ञान विभाग, मेडीकेप्स यूनिवर्सिटी, इंदौर 452 012 मध्य प्रदेश (भारत)

*रसायन विज्ञान विभाग, आईएसआर, आईपीएस अकादमी, इंदौर 452 012 मध्य प्रदेश (भारत)

[ई-मेल: rksharma210375@gmail.com]

सारांश

वर्तमान अध्ययन चरणबद्ध प्रतिगमन विश्लेषण के विभिन्न चरणों द्वारा फार्माकोकाइनेटिक गुण अर्थात् अधिकतम प्रभावी खुराक (ED_{50}) की भविष्यवाणी ((प्रतिपादन) के लिए एक प्रतिगमन समीकरण के विकास से संबंधित है। ED_{50} एक दवा की प्रभावशीलता को व्यक्त करने के लिए महत्वपूर्ण पैरामीटर है। अध्ययन के लिए सेफलोस्पोरिन के 31 यौगिकों का चयन किया गया। इन यौगिकों की 3D संरचनाएं केम स्केच की मदद से तैयार की गईं और एक मोल फ़ाइल के रूप में सहेजी गईं। विभिन्न 2D-सूचकांक जैसे विनर, डेटोर, रैंडिक, हैरी, बाल्बन, शुल्ज़ आदि आणविक टोपोलॉजिकल सूचकांक, टोपोलॉजिकल दूरी सूचकांक T(N-N), T(N-S), T(N-O) और 3D-सूचकांक जैसे 3D मॉर्स सूचकांक, कीर-हॉल इलेक्ट्रो टोपोलॉजिकल अवस्था (Ss) को ड्रैगन सॉफ्टवेयर की मदद से गणना की गई। आणविक अपवर्तकता (η_{mol}) की गणना केम स्केच द्वारा की गई। फिर माइक्रोसॉफ्ट एक्सेल सॉफ्टवेयर द्वारा ED_{50} और चयनित सूचकांकों के बीच एक चरणबद्ध प्रतिगमन विश्लेषण किया गया। इस प्रकार, एक बहुरेखीय प्रतिगमन समीकरण विकसित किया गया। ED_{50} के अनुमानित और देखे गए मानों के बीच बहुत मजबूत सहसंबंध होता है ($R_2 = 0.983$, पियर्सन उत्पाद क्षण सहसंबंध गुणांक, $r_2 = 0.986$)। व्युत्पन्न प्रतिगमन मॉडल की सहायता से वर्तमान में उपलब्ध अणु को ED_{50} के वांछित मान के साथ नए अणु में संशोधित किया जा सकता है। हालांकि, संशोधन के दौरान विषाक्तता को भी नियंत्रित या न्यूनतम करने के लिए मजबूर किया जाता है।

मुख्य शब्द: β -लैक्टम एंटीबायोटिक, 3D-मॉर्स, कीर-हॉल इलेक्ट्रो टोपोलॉजिकल स्टेट, P-वैल्यू, स्टेपवाइज मल्टीपल रिग्रेशन विश्लेषण, टोपोलॉजिकल दूरी।

Theoretical Study of Topological Indices for Maximum Half-Effective Dose (ED_{50}) of Cephalosporin Derivatives

Rajendra Kumar Sharma & Pratibha Sharma*

Department of Chemistry, Medicaps University, Indore 452 012 Madhya Pradesh (India)

*Department of Chemistry, ISR, IPS Academy, Indore 452 012 Madhya Pradesh (India)

[E-mail: rksharma210375@gmail.com]

Abstract

Present study deals the development of a regression equation for the prediction of pharmacokinetic property viz- Half Maximal Effective Dose (ED_{50}) by various steps of stepwise regression analysis. ED_{50} is important parameter for expressing effectiveness of a drug. 31 compounds of cephalosporin were selected for the study. 3D structures of these compounds were prepared with the help of Chem Sketch and saved as a mol file. Various 2D- indices like winer, detour, randic, harary, balban, schultz etc. molecular topological indices, topological distance indices T(N-N), T(N-S), T(N-O) and 3D-indices like 3D Morse indices, Sum of Keir-Hall electro topological state (Ss) were calculated with the help of Dragon software. The molecular refractivity η_{mol} calculated by Chem Sketch- Then a stepwise regression analysis between ED_{50} and selected indices was carried out by Microsoft excel software. Thus, a multilinear regression equation was developed. There occurs very strong correlation (R_2) 0.983, Pearson product moment correlation coefficient, r^2 (0.986) between predicted and observed values

of ED_{50} . With the help of derived regression model the presently available molecule can be modified to newer molecule with desired value of ED_{50} . However, during the modification toxicity is also forced to be controlled or minimized.

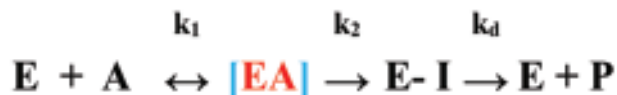
Keywords: β -Lactam antibiotic, 3D-Morse, Keir-Hall electro topological state, P-value, Stepwise multiple regression analysis, Topological distances.

प्रस्तावना

सेफलोस्पोरिन एंटीबायोटिक β -लैक्टम प्रकार के एंटीबायोटिक वर्ग से संबंधित है। β -लैक्टम एंटीबायोटिक एंटीबायोटिक्स का एक व्यापक वर्ग है, जिसमें वे सभी एंटीबायोटिक एजेंट शामिल हैं जिनकी आणविक संरचनाओं में β -लैक्टम नाभिक होता है^[1]। इसमें पेनिसिलिन डेरिवेटिव (पेनाम्स), सेफलोस्पोरिन (सेफेम्स), मोनोबैक्टम और कार्बापेनम शामिल हैं। β -लैक्टम रिंग वाले विभिन्न प्रकार के एंटीबायोटिक्स से संबंधित मुख्य रासायनिक संरचनाएं निम्नलिखित चित्र द्वारा दर्शाई गई हैं:

किसी दवा की प्रभावशीलता का अनुमान कई मापदंडों द्वारा लगाया जाता है^[2,3]। इनमें से औसत प्रभावी खुराक (ED_{50}) एक महत्वपूर्ण पैरामीटर है। औसत प्रभावी खुराक (ED_{50}) एक दवा की खुराक की मात्रा है जो दवा के संपर्क में आने वाली 50% आबादी या दवा के संपर्क में आने वाली जैविक प्रणाली में 50% प्रतिक्रिया के लिए औषधीय रूप से प्रभावी है^[4,5]।

रासायनिक गतिशीलता की दृष्टि से सेफलोस्पोरिन एंटीबायोटिक क्रिया का तंत्र निम्नलिखित दो क्रमिक चरणों द्वारा दिया जा सकता है^[6]:



E = एंजाइम, A = एंटीबायोटिक (सेफलोस्पोरिन)

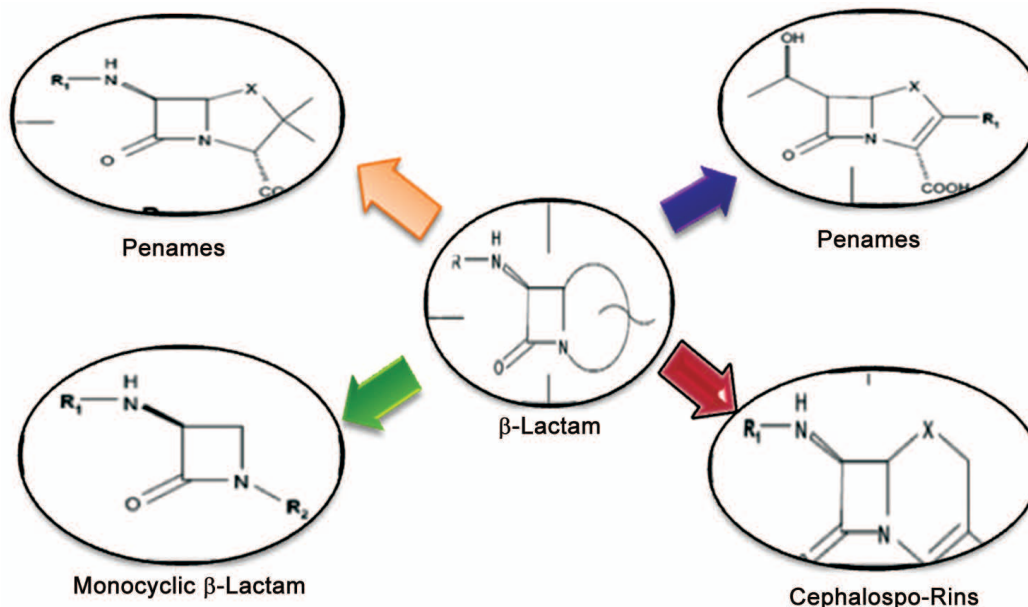
- पहले चरण में गैर-सहसंयोजक परिसर [E-A] का निर्माण शामिल है।
 - दूसरे चरण में एंजाइम सक्रिय साइट (E) सक्रिय साइट सेरीन के एसाइलेशन को शामिल करता है।
 - एंटीबायोटिक (A) [E-I] कॉम्प्लेक्स बनाता है।
 - यदि, $k_2/K_d < 20 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ तो निषेध गतिविधि अप्रभावी [56] देखी जाती है।
- $k_2/K_d > 104 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ तब निषेध प्रभावी पाया जाता है।

प्रायोगिक कार्य:

ED_{50} का प्रतिगमन अध्ययन

(ए) डेटा जनरेशन

ED_{50} अध्ययन के लिए एंटीबायोटिक के सेफलोस्पोरिन^[7] समूह वर्ग से संबंधित केवल 31 अणुओं का चयन किया गया था।

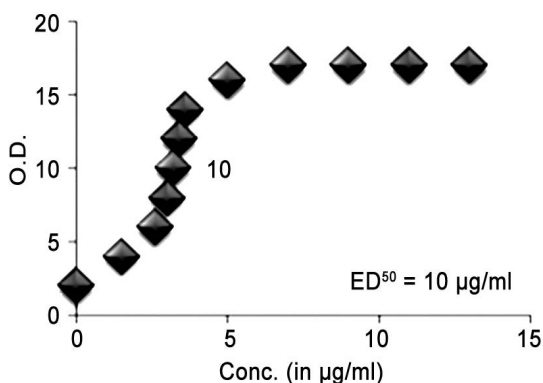


चित्र 1 — β -लैक्टम संरचनाओं के प्रकार दिखाने वाला प्रवाह चार्ट

आणविक सेट नं. इन चयनित अणुओं में से थे- एस-1, एस-2, एस-4, एस-5, एस-6, एस-10, एस-11, एस-13, एस-14, एस-15, एस-18, एस-20, एस-21, एस-22, एस-23, एस-25, एस-28, एस-30, एस-31, एस-32, एस-34, एस-35, एस-38, एस-39, एस-40, एस-41, एस-43, एस-44, एस-46, एस-48 और S49. ED₅₀ के मान तालिका (1) में दिए गए संदर्भों के अनुसार साहित्य से एकत्र किए गए थे। सेफलोस्पोरिन अणुओं के संबंधित चयनित सेट के सूचकांक/वर्णनकर्ता [8,9] मूल्यों की गणना अणुओं के प्रत्येक व्यक्तिगत चयनित सेट की मोल फाइलों का उपयोग करके सॉफ्टवेयर ड्रैगन द्वारा की गई थी। ड्रैगन सॉफ्टवेयर द्वारा गणना किए गए विवरण/सूचकांक तालिका (2) और (3) में दिए गए हैं।

(बी) डेटा प्रोसेसिंग

ड्रैगन सॉफ्टवेयर [10] द्वारा प्राप्त उपरोक्त डेटा और केम-इन्फार्मेटिक्स (रसायन-सूचना विज्ञान) स्रोतों के माध्यम से एकत्र



चित्र 2 — ED₅₀ की आलेखमय प्रस्तुति

किए गए डेटा का उपयोग आगे डेटा प्रोसेसिंग यानी चरणबद्ध एमएलआर विश्लेषण (Stepwise MLR)^[11] आदि के लिए किया गया था। हालांकि, इस अध्ययन के लिए तालिका (1) में दिए गए ED₅₀ ने भी भविष्यवाणी में महत्वपूर्ण योगदान दिया। एक प्रतिगमन समीकरण/मॉडल। प्रतिगमन विश्लेषण माइक्रोसॉफ्टएक्सेल सॉफ्टवेयर^[12] के माध्यम से किया गया था। निम्नलिखित चित्र एमएस एक्सेल के माध्यम से ऑपरेटिंग रिग्रेशन के लिए प्रमुख चरण दिखाता है।

प्रतिगमन आउटपुट के आधार पर एमएलआर के प्रत्येक चरण में कई प्रतिगमन समीकरण प्राप्त किए गए थे। चरणबद्ध एकाधिक रेखीय प्रतिगमन विश्लेषण के दौरान 'फॉरवर्ड चयन विधि' लागू की गई थी। इस विधि में वेरिएबल इंडिपेंडेंट डिस्क्रिप्टर/इडेक्स का चयन न्यूनतम पी-वैल्यू के आधार पर किया जाता है, जो रिग्रेशन आउटपुट से निकलता है। चरणबद्ध एकाधिक रेखिक प्रतिगमन तब तक किया गया जब तक कि प्रतिगमन समीकरण इसमें शामिल प्रत्येक वर्णनकर्ता के दृष्टिकोण में महत्वपूर्ण न हो जाए (यानी पी-मान <0.05)^[13]। इसे आगे की कार्यवाही अनुभागों में स्पष्ट रूप से समझाया जाएगा। जब एक बार एकाधिक रेखिक समीकरण सफलतापूर्वक प्राप्त किया जाता है तो इसे विभिन्न तथ्यों के माध्यम से सांख्यिकीय रूप से परीक्षण किया जाता है। वांछित संपत्ति/गतिविधि के देखे गए और अनुमानित मूल्यों के बीच सहसंबंध, पियर्सन के उत्पाद क्षण सहसंबंध गुणांक, समायोजित आर² (R²), प्रेस, क्रॉस मान्य सहसंबंध गुणांक-क्यू² (Q²), मानक त्रुटि, एफ-अनुपात, गुणवत्ता कारक-क्यू (Q)।

Surface area)V.W. = Vander wall 3D surface area.
α_{xx} = Polarizability in XX direction. All above are calculated by Chem sketch. Where, (W)wor = Weiner

तालिका 1 — यौगिकों की चयनित श्रृंखला के लिए अधिकतम अर्ध प्रभावी खुराक -ईडी₅₀ (ED₅₀) का मान

| सेट | नाम | आणविक सूत्र | ED ₅₀ (ग्राम/किग्रा में) चूहों के लिए | रसायन सूचना विज्ञान संदर्भ |
|-------|-----------------------------|--|---|-------------------------------|
| एस-1 | सफसेट्रिले (Cefacetrile) | C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₆ S | 4.5 | 16, 17 |
| एस-3 | सफलेक्सिन (Cefalexin) | C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄ S | 1.6 | -" |
| एस-4 | सफलागलीसिन (Cefaloglycin) | C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₆ S | 23.3 | -" |
| एस-5 | सेफरोक्सैडिने (Cefroxadine) | C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₅ S | 21.4 | -" |
| एस-6 | सफक्लोरे (Cefaclore) | C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ O ₄ S | 20.0 | 20 |
| एस-10 | सेफट्रीजीने (Cefatrizine) | C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₅ S ₂ | 6.88 | 23 |
| एस-11 | सेफलोथिन (Cefalothin) | C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₆ S ₂ | 20.0 | 24 |
| एस-13 | सफलोरिडीने (Cefaloridine) | C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄ S ₂ | 1.5 | -" |

(क्रमशः.....)

तालिका 1 — यौगिकों की चयनित श्रृंखला के लिए अधिकतम अर्ध प्रभावी खुराक -ईडी₅₀ (ED₅₀) का मान (क्रमशः.....)

| सेट | नाम | आण्विक सूत्र | ED ₅₀ (ग्राम/किग्रा में) चूहों के लिए | रसायन सूचना विज्ञान संदर्भ |
|-------|------------------------------|--|---|-------------------------------|
| एस-14 | सेफोक्सिटिन (Cefoxitin) | C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₆ S ₂ | 5.1 | 30 |
| एस-15 | सेफाजोलिने (Cefazoline) | C ₁₄ H ₁₄ N ₈ O ₄ S ₃ | 6.8 | 15 |
| एस-18 | सेफेडोने (Cefazedone) | C ₁₈ H ₁₅ C ₁₂ N ₅ O ₅ S ₃ | 6.8 | 15, 51 |
| एस-20 | सफरोक्सिमे (Cefuroxime) | C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₈ S | 8.64 | -" |
| एस-21 | सेफजॉनाम (Cefuzonam) | C ₁₆ H ₁₅ N ₇ O ₅ S ₄ | 0.16 | -" |
| एस-22 | सेफ्मेटाज़ोल (Cefmetazole) | C ₁₅ H ₁₇ N ₇ O ₅ S ₃ | 3.67 | 37 |
| एस-23 | सेफोटाम (Cefotatam) | C ₁₇ H ₁₇ N ₇ O ₈ S ₄ | 6.35 | -" |
| एस-25 | सेफ्मिनोक्सिमे (Cefminoxime) | C ₁₆ H ₂₁ N ₇ O ₇ S ₃ | 5.2 | 36 |
| एस-28 | सफ्डीनीर (Cefdinir) | C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₅ S ₂ | 13.1 | 42 |
| एस-30 | सतोंबिप्रोले (Ceftobiprole) | C ₂₁ C ₂₄ N ₈ O ₆ S | 4.0 | 45 |
| एस-31 | सेडिटोरें (Cefditoren) | C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O ₇ S ₃ | 2.17 | 47, 48 |
| एस-32 | सेफतामेट (Cefatamet) | C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₆ S ₂ | 15.0 | 42 |
| एस-34 | सेफपोदीजिमे (Cefpodizime) | C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₇ S ₄ | 4 | -" |
| एस-35 | सेफोटॉक्सीमे (Cefotaxime) | C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₆ S ₂ | 1.07 | 53 |
| एस-38 | सफेपिमे (Cefepime) | C ₂₀ H ₂₈ N ₆ O ₅ S ₂ | 0.022 | 45, 33 |
| एस-39 | सेफोजोपरान (Cefozopran) | C ₁₉ H ₁₉ N ₉ O ₅ S ₂ | 1.74 | 37 |
| एस-40 | सेटीऑफुर (Ceftiofur) | C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₇ S ₃ | 8.0 | 23 |
| एस-41 | सेटिओलेने (Ceftiolene) | C ₂₀ H ₁₈ N ₈ O ₈ S ₃ | 6.0 | -" |
| एस-41 | सेफट्रीएक्सोन (Ceftriaxone) | C ₁₈ H ₁₈ N ₈ O ₇ S ₃ | 2.8 | 45 |
| एस-44 | सेफपिरोमे (Cefpirome) | C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₅ S ₂ | 0.018 | 50 |
| एस-46 | सफपईमिज़ोले (Cefpimizole) | C ₂₈ H ₂₆ N ₆ O ₁₀ S ₂ | 2.7 | -" |
| एस-48 | सेफोपेराज़ोने (Cefoperazone) | C ₂₅ H ₂₇ N ₉ O ₈ S ₂ | 12.9 | 45 |
| एस-49 | सेटेज़ीडिमे (Ceftazidime) | C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₇ S ₂ | 0.087 | 45, 51 |

index; (W')wor = Detour index; (x1)wor = Randic index; (J)wor = Balban index; (H)wor = Harary index; (SMTI)wor = Schultz molecular topological index; {T(N-N)}wor = Topological geometrical distances between N and N; {T(N-S)}wor = Geometrical distances between N and S; {T(N-O)}wor = Geometrical distances between N and O. In all above terms superscript wor shows that particular index is calculated for molecule with out -R group.

प्रतिगमन समीकरण ED₅₀ की भविष्यवाणी और सत्यापन के लिए विकसित किया गया।

$$ED_{50} = 138-23 - 0-02(+0.012) (Mor_{1v})^{wor} + 4.41 (+0.882) (NO)^X - 4.94(+0.94) (X_1)^{wor} + 0.16(+.046) \{T(N-N)\}^{wor} - 20.48(+5.74) J - 3.75(+2.133) (E.N_{orb})^{*O=C<} - 0.01(+0.001) LD_{50}$$

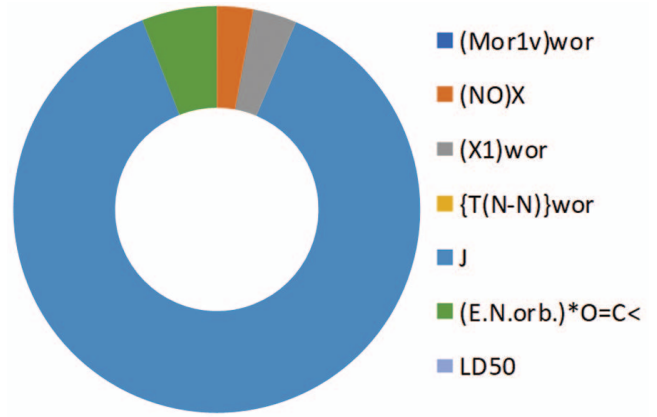
तालिका 2 — चयनित आणविक संरचनाओं के लिए टोपोलॉजिकल और 3डी-सूचकांके के मान

| सेट | (Mor ⁰) _{ip} ^{wor} | (S ₁) ^{wor} | W' | H | T(N-N) | T(N-O) | SMTI | (S ₁) ^{wor} | (Mor ⁰) _{ip} ^{wor} | (Mor ⁰) _{en} ^{wor} | (Mor ⁰) _{am} ^{wor} | (Mor ⁰) _{iv} ^{wor} | (Mor ⁰) _{iu} ^{wor} | (S ₁) ^{wor} | (Mor ⁰) _{ip} ^{wor} | (Mor ⁰) _{en} ^{wor} | (Mor ⁰) _{am} ^{wor} | (Mor ⁰) _{iv} ^{wor} | (Mor ⁰) _{iu} ^{wor} | (Mor ⁰) _{ip} ^{wor} | (Mor ⁰) _{en} ^{wor} | (Mor ⁰) _{am} ^{wor} | (Mor ⁰) _{iv} ^{wor} | (Mor ⁰) _{iu} ^{wor} | | | | | | | |
|-------|--|----------------------------------|------|------|--------|--------|------|----------------------------------|--|--|--|--|--|----------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|
| एस-1 | 496 | 56.2 | 1073 | 2.02 | 1815 | 39.4 | 14 | 91 | 4970 | 56.2 | 496 | 296.8 | 194.8 | 548.5 | 215.8 | 61.8 | 496 | 296.8 | 194.8 | 548.5 | 215.8 | 61.8 | 496 | 296.8 | 194.8 | 548.5 | 215.8 | | | | |
| एस-3 | 703 | 63.2 | 1242 | 1.56 | 2222 | 42.4 | 12 | 53 | 5319 | 63.2 | 703 | 368.6 | 295.1 | 739.9 | 328.4 | 46.5 | 253 | 168.1 | 105.3 | 280.8 | 117.5 | 168.1 | 105.3 | 280.8 | 117.5 | 168.1 | 105.3 | 280.8 | 117.5 | | |
| एस-4 | 703 | 63.2 | 2172 | 1.58 | 3552 | 52.4 | 12 | 101 | 9062 | 63.2 | 703 | 368.6 | 295.1 | 739.9 | 328.4 | 61.9 | 496 | 296.9 | 194.8 | 548.5 | 215.8 | 317.3 | 138.3 | 389.5 | 154.1 | 317.3 | 138.3 | 389.5 | 154.1 | | |
| एस-5 | 703 | 62.2 | 1548 | 1.59 | 2688 | 46.7 | 12 | 71 | 6543 | 62.2 | 703 | 368.6 | 295.1 | 739.9 | 328.4 | 51.7 | 351 | 317.3 | 138.3 | 389.5 | 154.1 | 222.4 | 115.5 | 288.3 | 130.7 | 222.4 | 115.5 | 288.3 | 130.7 | | |
| एस-6 | 703 | 63.2 | 1383 | 1.58 | 2443 | 44.7 | 12 | 53 | 5882 | 63.2 | 703 | 368.6 | 295.1 | 739.9 | 328.4 | 50.3 | 253 | 384.4 | 232.8 | 580.9 | 263.9 | 384.4 | 232.8 | 580.9 | 263.9 | 384.4 | 232.8 | 580.9 | 263.9 | | |
| एस-10 | 741 | 68.8 | 2945 | 1.31 | 4785 | 59.4 | 99 | 233 | 12709 | 68.8 | 741 | 405.6 | 307.8 | 791.7 | 340.2 | 61.7 | 528 | 384.4 | 232.8 | 580.9 | 263.9 | 528 | 384.4 | 232.8 | 580.9 | 263.9 | 528 | 384.4 | 232.8 | 580.9 | 263.9 |
| एस-11 | 528 | 57.2 | 1790 | 1.56 | 2946 | 48.1 | 3 | 52 | 7526 | 57.2 | 528 | 346.2 | 237.2 | 562.9 | 275.5 | 61.8 | 496 | 296.8 | 194.8 | 548.5 | 215.8 | 496 | 296.8 | 194.8 | 548.5 | 215.8 | 496 | 296.8 | 194.8 | 548.5 | 215.8 |
| एस-13 | 496 | 58.2 | 2180 | 1.33 | 3780 | 53.3 | 14 | 51 | 9530 | 58.2 | 496 | 343.9 | 230.5 | 531.8 | 266.5 | 60.5 | 595 | 337.36 | 252.5 | 633.1 | 284.7 | 337.36 | 252.5 | 633.1 | 284.7 | 337.36 | 252.5 | 633.1 | 284.7 | | |
| एस-14 | 666 | 62.6 | 1837 | 1.70 | 3045 | 51.4 | 16 | 79 | 7670 | 62.6 | 666 | 415.5 | 285.5 | 713.1 | 330.2 | 65.8 | 561 | 328.22 | 215.0 | 620.4 | 237.4 | 328.22 | 215.0 | 620.4 | 237.4 | 328.22 | 215.0 | 620.4 | 237.4 | | |
| एस-15 | 465 | 60.7 | 2468 | 1.30 | 4075 | 55.1 | 191 | 224 | 10736 | 60.7 | 465 | 317.6 | 197.9 | 519.2 | 212.3 | 62.7 | 595 | 459.95 | 270.5 | 646.1 | 324.4 | 459.95 | 270.5 | 646.1 | 324.4 | 459.95 | 270.5 | 646.1 | 324.4 | | |
| एस-18 | 630 | 73.9 | 3579 | 1.29 | 5724 | 63.5 | 69 | 177 | 15299 | 73.9 | 630 | 540.7 | 302.5 | 704.7 | 338.3 | 62.7 | 595 | 459.95 | 270.5 | 646.1 | 324.4 | 459.95 | 270.5 | 646.1 | 324.4 | 459.95 | 270.5 | 646.1 | 324.4 | | |
| एस-20 | 666 | 67.5 | 2349 | 1.62 | 3697 | 54.4 | 39 | 185 | 9734 | 67.5 | 666 | 409.9 | 281.4 | 730.7 | 306.9 | 63.8 | 465 | 298.74 | 183.2 | 522.8 | 200.5 | 298.74 | 183.2 | 522.8 | 200.5 | 298.74 | 183.2 | 522.8 | 200.5 | | |
| एस-21 | 703 | 70.5 | 3133 | 1.35 | 4927 | 61.5 | 166 | 246 | 13436 | 70.5 | 703 | 488.2 | 304.8 | 772.1 | 343.2 | 61.0 | 496 | 422.9 | 234.6 | 546.5 | 278.1 | 422.9 | 234.6 | 546.5 | 278.1 | 422.9 | 234.6 | 546.5 | 278.1 | | |
| एस-22 | 595 | 64.9 | 2591 | 1.64 | 4105 | 56.6 | 144 | 254 | 10706 | 64.9 | 595 | 389.2 | 248.7 | 647.2 | 286.7 | 69.6 | 741 | 496.07 | 304.8 | 816.0 | 343.6 | 496.07 | 304.8 | 816.0 | 343.6 | 496.07 | 304.8 | 816.0 | 343.6 | | |
| एस-23 | 820 | 87.2 | 4350 | 1.37 | 6438 | 70.5 | 150 | 516 | 18294 | 87.2 | 820 | 667.3 | 362.3 | 925.6 | 418.8 | 69.6 | 741 | 496.07 | 304.8 | 816.0 | 343.6 | 496.07 | 304.8 | 816.0 | 343.6 | 496.07 | 304.8 | 816.0 | 343.6 | | |
| एस-25 | 741 | 79.4 | 3492 | 1.59 | 5225 | 62.5 | 144 | 426 | 14362 | 79.4 | 741 | 501.1 | 303.3 | 822.9 | 344.4 | 69.6 | 741 | 496.1 | 304.8 | 816.0 | 343.6 | 496.1 | 304.8 | 816.0 | 343.6 | 496.1 | 304.8 | 816.0 | 343.6 | | |
| एस-28 | 595 | 71.0 | 1701 | 1.62 | 2835 | 48.9 | 46 | 144 | 7128 | 71.0 | 595 | 452.1 | 266.5 | 662.8 | 298.5 | 51.2 | 351 | 210.6 | 146.3 | 380.6 | 163.7 | 210.6 | 146.3 | 380.6 | 163.7 | 210.6 | 146.3 | 380.6 | 163.7 | | |
| एस-30 | 630 | 71.8 | 4333 | 1.19 | 7008 | 71.8 | 222 | 365 | 18914 | 71.8 | 630 | 412.2 | 264.6 | 700.7 | 283.8 | 71.8 | 1081 | 514.6 | 420.7 | 1136.1 | 468.9 | 514.6 | 420.7 | 1136.1 | 468.9 | 514.6 | 420.7 | 1136.1 | 468.9 | | |
| एस-31 | 820 | 70.0 | 6137 | 1.41 | 9357 | 79.8 | 106 | 327 | 25598 | 70.0 | 820 | 525.6 | 345.6 | 889.8 | 391.1 | 61.8 | 741 | 442.7 | 322.0 | 781.9 | 371.3 | 442.7 | 322.0 | 781.9 | 371.3 | 442.7 | 322.0 | 781.9 | 371.3 | | |
| एस-32 | 703 | 70.6 | 1693 | 1.63 | 2805 | 48.8 | 46 | 144 | 7098 | 70.6 | 703 | 488.2 | 304.8 | 772.1 | 343.2 | 48.2 | 325 | 190.5 | 129.8 | 353.5 | 146.1 | 190.5 | 129.8 | 353.5 | 146.1 | 190.5 | 129.8 | 353.5 | 146.1 | | |
| एस-34 | 703 | 70.6 | 4530 | 1.31 | 6928 | 69.3 | 101 | 350 | 19112 | 70.6 | 703 | 488.2 | 304.8 | 772.1 | 343.2 | 75.8 | 741 | 573.3 | 335.1 | 815.3 | 392.7 | 573.3 | 335.1 | 815.3 | 392.7 | 573.3 | 335.1 | 815.3 | 392.7 | | |
| एस-35 | 703 | 70.6 | 2584 | 1.62 | 4020 | 56.6 | 46 | 244 | 10666 | 70.6 | 703 | 488.2 | 304.8 | 772.1 | 343.2 | 61.8 | 496 | 296.8 | 495.8 | 548.5 | 215.8 | 296.8 | 495.8 | 548.5 | 215.8 | 296.8 | 495.8 | 548.5 | 215.8 | | |
| एस-38 | 666 | 71.5 | 3029 | 1.40 | 4863 | 62.5 | 91 | 180 | 12948 | 71.5 | 666 | 485.5 | 297.4 | 735.5 | 333.2 | 58.2 | 820 | 350.9 | 300.4 | 850.4 | 342.4 | 350.9 | 300.4 | 850.4 | 342.4 | 350.9 | 300.4 | 850.4 | 342.4 | | |
| एस-39 | 666 | 71.5 | 3932 | 1.21 | 6956 | 69.8 | 264 | 312 | 17210 | 71.5 | 666 | 485.5 | 297.4 | 735.5 | 333.2 | 66.3 | 780 | 434.7 | 329.9 | 831.8 | 361.3 | 434.7 | 329.9 | 831.8 | 361.3 | 434.7 | 329.9 | 831.8 | 361.3 | | |
| एस-40 | 703 | 70.5 | 3753 | 1.34 | 5765 | 65.6 | 46 | 259 | 16000 | 70.5 | 703 | 488.2 | 304.8 | 772.1 | 343.2 | 69.3 | 630 | 449.6 | 283.4 | 691.9 | 322.3 | 449.6 | 283.4 | 691.9 | 322.3 | 449.6 | 283.4 | 691.9 | 322.3 | | |
| एस-41 | 703 | 70.5 | 5623 | 1.32 | 8634 | 75.8 | 234 | 549 | 23609 | 70.5 | 703 | 488.2 | 304.8 | 772.1 | 343.2 | 89.0 | 861 | 645.2 | 343.9 | 965.6 | 423.8 | 645.2 | 343.9 | 965.6 | 423.8 | 645.2 | 343.9 | 965.6 | 423.8 | | |
| एस-41 | 703 | 70.6 | 4386 | 1.35 | 6872 | 70.2 | 219 | 435 | 18532 | 70.6 | 703 | 488.2 | 304.8 | 772.1 | 343.2 | 78.0 | 741 | 530.7 | 317.6 | 825.0 | 355.4 | 530.7 | 317.6 | 825.0 | 355.4 | 530.7 | 317.6 | 825.0 | 355.4 | | |
| एस-44 | 703 | 70.6 | 3906 | 1.22 | 6930 | 69.9 | 91 | 180 | 17100 | 70.6 | 703 | 488.2 | 304.8 | 772.1 | 343.2 | 64.5 | 861 | 430.1 | 361.6 | 897.0 | 402.9 | 430.1 | 361.6 | 897.0 | 402.9 | 430.1 | 361.6 | 897.0 | 402.9 | | |
| एस-46 | 1275 | 95.8 | 8803 | 1.17 | 12869 | 91.9 | 99 | 554 | 37294 | 95.8 | 1275 | 747.3 | 538.5 | 1333.7 | 578.3 | 84.2 | 990 | 610.1 | 406.7 | 1076.5 | 461.8 | 610.1 | 406.7 | 1076.5 | 461.8 | 610.1 | 406.7 | 1076.5 | 461.8 | | |
| एस-48 | 1225 | 86.5 | 7383 | 1.23 | 11123 | 88.4 | 294 | 646 | 31520 | 86.5 | 1225 | 666.1 | 509.1 | 1311.2 | 555.1 | 64.2 | 595 | 420.1 | 254.8 | 654.8 | 287.8 | 420.1 | 254.8 | 654.8 | 287.8 | 420.1 | 254.8 | 654.8 | 287.8 | | |
| एस-49 | 1035 | 89.4 | 4573 | 1.40 | 6924 | 72.5 | 91 | 282 | 19281 | 89.4 | 1035 | 691.3 | 438.4 | 1141.2 | 488.6 | 60.67 | 595 | 337.4 | 257.5 | 633.0 | 284.7 | 337.4 | 257.5 | 633.0 | 284.7 | 337.4 | 257.5 | 633.0 | 284.7 | | |

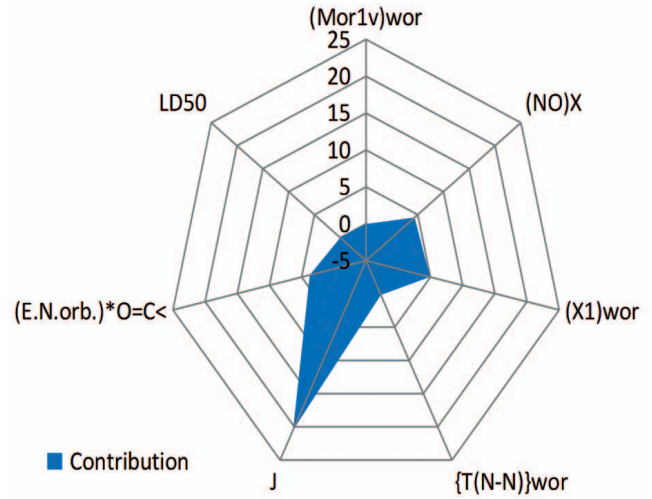
| तलिका 3 — Values of (EN _{orb.}) ^{*O/C<} , Donar sites and α_{xx} for selected molecular structures | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|--|--------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|------|------|
| सं | (EN-N) _{wor} | (ENorb.) ^{*O=C<} | {T(N-S)} _{wor} | (Sites) ^{Acceptor} | {T(N-O)} _{wor} | (Sites) ^{Donar} | (3D-Surface α^{XX}) _{wor} | (W) _{wor} | (XI) _{wor} | (J) _{wor} | (W') _{wor} | (H) _{wor} | | |
| | | | | | | (SMTI) _{wor} | | | | area) ^{V.W.} | | | | |
| एस-1 | 12.53 | 10 | 2 | 401.17 | 29.79 | 812 | 9.47 | 2.02 | 1444 | 35.44 | 3 | 52 | 3284 | |
| एस-3 | 12.30 | 8 | 4 | 396.58 | 34.24 | 1242 | 11.00 | 1.55 | 2222 | 42.42 | 12 | 9 | 53 | 5319 |
| एस-4 | 12.47 | 10 | 4 | 498.69 | 59.81 | 812 | 9.47 | 2.02 | 1444 | 35.44 | 3 | 3 | 52 | 3284 |
| एस-5 | 12.35 | 9 | 4 | 438.05 | 53.15 | 492 | 8.11 | 2.09 | 968 | 29.94 | 3 | 3 | 35 | 2018 |
| एस-6 | 12.26 | 9 | 4 | 409.98 | 50.13 | 415 | 7.58 | 2.07 | 839 | 28.01 | 3 | 3 | 26 | 1718 |
| एस-10 | 12.76 | 11 | 6 | 524.26 | 43.14 | 1079 | 10.63 | 1.60 | 1971 | 40.32 | 52 | 40 | 133 | 4624 |
| एस-11 | 12.67 | 8 | 2 | 467.22 | 37.42 | 812 | 9.47 | 2.02 | 1444 | 35.44 | 3 | 3 | 12 | 3284 |
| एस-13 | 12.67 | 6 | 1 | 492.47 | 40.09 | 1048 | 10.63 | 1.65 | 2012 | 40.65 | 14 | 7 | 51 | 4480 |
| एस-14 | 12.81 | 9 | 4 | 436.5 | 42.16 | 866 | 9.89 | 2.19 | 1554 | 38.48 | 16 | 8 | 79 | 3468 |
| एस-15 | 12.88 | 11 | 2 | 490.96 | 70.44 | 1235 | 11.02 | 1.59 | 2204 | 42.36 | 35 | 45 | 96 | 5252 |
| एस-18 | 12.86 | 13 | 2 | 552.63 | 49.45 | 1235 | 11.02 | 1.59 | 2204 | 42.36 | 35 | 45 | 96 | 5252 |
| एस-20 | 12.87 | 12 | 4 | 492.88 | 57.71 | 812 | 9.47 | 2.02 | 1444 | 35.44 | 18 | 9 | 85 | 3284 |
| एस-21 | 13.13 | 11 | 4 | 553.75 | 64.17 | 1079 | 10.63 | 1.60 | 1971 | 40.33 | 37 | 49 | 100 | 4624 |
| एस-22 | 12.91 | 12 | 2 | 535.96 | 48.45 | 1486 | 11.96 | 1.68 | 2635 | 42.27 | 67 | 46 | 207 | 6224 |
| एस-23 | 13.08 | 16 | 5 | 590.65 | 590.65 | 1486 | 11.96 | 1.68 | 2635 | 42.27 | 67 | 46 | 207 | 6244 |
| एस-25 | 12.93 | 14 | 5 | 602.48 | 45.73 | 1486 | 11.96 | 1.68 | 2635 | 47.27 | 67 | 46 | 207 | 6244 |
| एस-28 | 12.89 | 10 | 5 | 408.12 | 54.02 | 492 | 8.11 | 2.09 | 968 | 29.94 | 3 | 3 | 26 | 2018 |
| एस-30 | 11.39 | 15 | 6 | 590.54 | 49.49 | 1873 | 13.02 | 1.39 | 3404 | 52.26 | 42 | 18 | 124 | 8160 |

तालिका 4 — प्रतिगमन समीकरण के संदर्भ में ED₅₀ के लिए चरणबद्ध MLR का आउटपुट

| क्र.सं. | चरण सं. | विकसित MLR समीकरण R ² PRESS SE |
|---------|----------------|--|
| 1 | Step-1 | ED ₅₀ = 18.36 - 0.04 (+ 0.01) (Mor _{1v}) ^{wor} |
| 2 | Step-2 | ED ₅₀ = 18.52 - 0.05 (+ 0.01) (Mor _{1v}) ^{wor} + 2.01 (+0.97) (NO) ^x |
| 3 | Step-3 | ED ₅₀ = 31.04 - 0.03 (+ 0.01) (Mor _{1v}) ^{wor} + 2.06 (+ 0.92) (NO) ^x - 1.68 (+0.79) (X ₁) ^{wor} |
| 5 | Step-5 | ED ₅₀ = 74.58 - 0.03 (+ 0.01) (Mor _{1v}) ^{wor} + 3.99 (+0.97) (NO) ^x - 4.19 (+1.00) (X ₁) ^{wor} + 0.14 (+0.05) T(N-N) ^{wor} - 14.52 (+5.73) J |
| 6 | Step-6 | ED ₅₀ = 129.60 - 0.03 (+ 0.01) (Mor _{1v}) ^{wor} + 4.03 (+0.93) (NO) ^x - 4.30 (+0.96) (X ₁) ^{wor} + 0.16 (+ 0.045) T(N-N) ^{wor} - 14.74 (+5.46) J - 4.27 (+2.28) (E.N. _{orb.}) ^{*O=C<} |
| 7 | Step-7 | ED ₅₀ = 138.23 - 0.02(+ 0.01) (Mor _{1v}) ^{wor} + 4.41 (+0.88) (NO) ^x - 4.94 (+0.94) (X ₁) ^{wor} + 0.16 (+0.05) {T(N-N) ^{wor} - 20.48 (+5.742) J - 3.75 (+2.13) (E.N. _{orb.}) ^{*O=C<} - 0.01(+0.01) LD ₅₀ |
| 8 | Step-8 (Final) | No variable can be added satisfactory- |



चित्र 4 — मध्य प्रभावी खुराक (ED₅₀) प्रतिनिधित्व में चयनित सूचकांकों का सापेक्ष योगदान



चित्र 5 — मध्य प्रभावी खुराक (ED₅₀) प्रतिनिधित्व में चयनित सूचकांकों का सापेक्ष योगदान

मध्य प्रभावी खुराक(ED₅₀)की भविष्यवाणी और सत्यापन के लिए विकसित प्रतिगमन समीकरण:

$$ED_{50} = 138.23 - 0.02(+0.012) (Mor_{1v})^{wor} + 4.41 (+0.882) (NO)^x - 4.94(+0.94) (X_1)^{wor} + 0.16(+.046) \{T(N-N)\}^{wor} - 20.48(+5.74) J - 3.75(+2.133) (E.N._{orb.})^{*O=C<} - 0.01(+0.001) LD_{50}$$

| | | | | | | | |
|----|--------------------------|----------------|-------------|---------|------------------------|-------|---------|
| N | R ² -Adjusted | R ² | Pearson's R | F-ratio | Overall significance-F | SE | PRESS |
| 31 | 0.688 | 0.761 | 0.872 | 10.450 | 7.4 X 10 ⁻⁶ | 3.772 | 327.254 |

विकसित प्रतिगमन समीकरण सांख्यिकीय के आंकड़े इस प्रकार हैं::

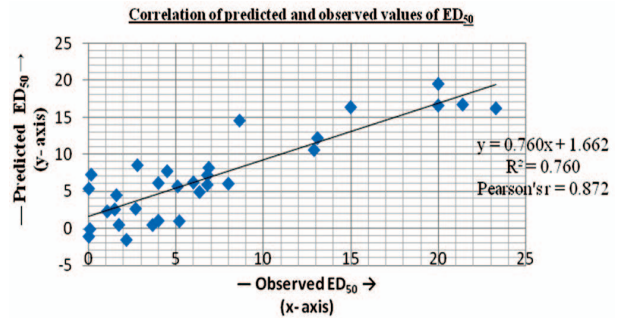
सभी सांख्यिकीय आंकड़ों को सांख्यिकीय पैरामीटर द्वारा मान्य (विधता की पुष्टि) किया गया है कि प्रतिगमन समीकरण सं. (1) में दिए गए क्यू एस ए आर के लिए उपरोक्त प्रतिगमन परिणामों के लिए निम्नलिखित सत्यापन शर्तों को संतुष्ट किया गया : $n/p > 4$, जहां $n =$ मॉडलिंग के लिए लिए गए अणुओं का संख्या । $P =$ नहीं । पूर्वानुमान के लिए मॉडल में प्रयोग किए जाने वाले विवरणों का संख्या । $R^2 > 0.6$, जहां $R^2 =$ सहसंबंध गुणांक, $q^2 > 0.6$, जहां $q^2 =$ क्रॉस मान्य सहसंबंध गुणांक, $R^2 - q^2 < 0.3$, मानक त्रुटि का कम से कम वैल्यू प्रतिगमन मॉडल [14] में है ।

प्रेक्षित मान से संबंधित अनुमानित मान निम्न समीकरण द्वारा संबंधित है:

$$(ED_{50})_{pred.} = 0.76(ED_{50})_{obs.} - 1.66 \rightarrow (2)$$

ईडी₅₀ पर आधारित मोलर मॉडलिंग

ईडी₅₀ रिग्रेशन समीकरण (1) की भविष्यवाणी के लिए महत्वपूर्ण रूप से व्युत्पन्न किया गया था । प्रतिगमन समीकरण सात परिवर्तनीय पैरामीटर सूचकांकों या शेष संपत्ति/सूचकांक की मदद से प्राप्त किया गया था । सबसे प्रमुख सूचकांक बलबन सूचकांक है । क्योंकि इसका गुणांक दूसरों की तुलना में बड़ा मूल्य है । समूह-X , रैंडिक सूचकांक (आर समूह को हटाकर अणुओं की संरचनाओं के लिए गणना) और कार्बोनिल समूह के ऑक्सीजन परमाणु पर कक्षीय वैद्युतिकता तुलनात्मक रूप से समान पाई गई क्योंकि संबंधित गुणांक लगभग समान हैं । हालांकि, मौखिक खुराक के माध्यम से माउस के लिए एलडी₅₀ मूल्य का उपयोग भविष्यवाणी में सुधार के लिए सातवें पैरामीटर के रूप में भी किया जाता है । अन्य सूचकांक जो पूर्वानुमान में उपयोग किए गए



चित्र 6 — ED₅₀ के प्रेक्षित मान से संबंधित अनुमानित मान सह-संबंध थे, वे नाइट्रोजन और नाइट्रोजन के बीच (बिना-आर समूह के अणुओं के लिए) और वेंडर वॉल बलों द्वारा भारत 3 डी मॉर्स सूचकांक थे । रिग्रेशन समीकरण सीफालोस्पोरिन समूह के 31 अणुओं पर आधारित है । सामान्य सहसंबंध (r_2) = 0.761 और पीयर्सन का सहसंबंध $r = 0.872$ के बीच एक संतोषजनक सहसंबंध होता है । आरजी का एफ-रैटियो । ईक्यू. कुल महत्व के निम्न मूल्य वाले 10.4×10^{-6} वाले स्वीकृत रेंज के अंतर्गत आता है, जो अधिक संख्या में स्वतंत्र वेरिएबल वाले अणुओं के साथ इसकी अधिक भविष्यवाणी करता है । प्रतिगमन में चयनित सूचकांक ।

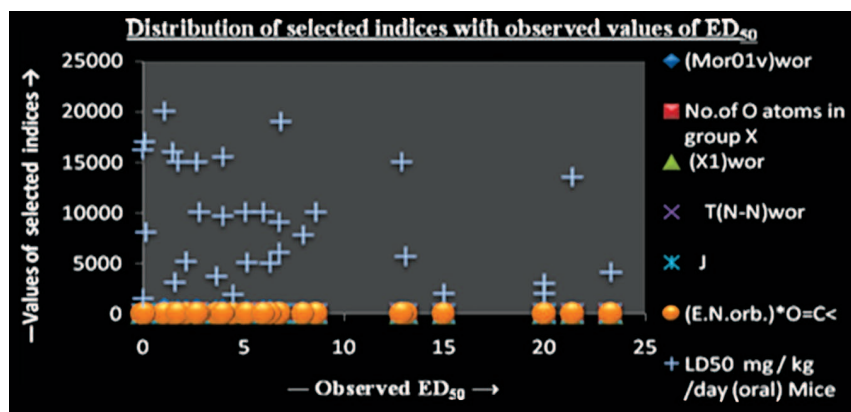
$$LD_{50} = 56942.163460 - 1503.322364(+185.441755) (Mor_{1en})^{wox} - 1062.353812 + 152.969426 \sum u, am, v, cm, \rho (MoRSE)^{wox} 862.2505917 (+149.059912) \{ \sum u, am, v, cm, \rho (MoRSE)^{wox} - \sum u, am, v, cm, \rho (MoRSE)^{wox} \} + 5070.884 388(+1164.085224) (NC)^R - 1729.418221 (+452.404134) (S_s)^{wox} + 12529.92919 (+3432.907573) (N_s)^R + 29.1140(+14.75841) T(N-N) + 7190$$

तालिका 5 — Correlation of selected indices with ED₅₀

| Indices | Correlation | Indices | Correlation | Indices | Correlation |
|----------------|-------------|--------------------------------------|-------------|---|-------------|
| W | -0.328 | (S _s) ^{wox} | -0.275 | (Mor _{1v}) ^{wor} | -0.589 |
| x ¹ | -0.392 | (Mor _{1u}) ^{wor} | -0.071 | (Mor _{1en}) ^{wor} | -0.513 |
| J | 0.318 | (Mor _{1am}) ^{wox} | -0.295 | (Mor _{1p}) ^{wor} | -0.548 |
| W' | -0.346 | (Mor _{1v}) ^{wox} | -0.089 | (N _o) ^x | 0.098 |
| H | -0.392 | (Mor _{1en}) ^{wox} | -0.108 | (X ₁) ^{wor} | -0.615 |
| T(N-N) | -0.334 | (Mor _{1p}) ^{wox} | -0.097 | (T(N-N)) ^{wor} | -0.286 |
| T(N-S) | -0.406 | (S _s) ^{wor} | -0.348 | (E.N. _{orb.}) ^{*O=C<} | -0.279 |
| T(N-O) | -0.296 | (Mor _{1u}) ^{wor} | -0.527 | LD ₅₀ | -0.319 |
| SMTI | -0.335 | (Mor _{1am}) ^{wor} | -0.399 | | |

तालिका 6 — ED₅₀ के अनुमानित और देखे गए मान

| Molecular Set | Observed ED ₅₀ | Predicted ED ₅₀ | Molecular Set | Observed ED ₅₀ | Predicted ED ₅₀ |
|---------------|---------------------------|----------------------------|---------------|---------------------------|----------------------------|
| S1 | 4.5 | 7.78 | S28 | 13.1 | 12.23 |
| S3 | 1.6 | 4.53 | S30 | 4.0 | 6.17 |
| S4 | 23.3 | 16.26 | S31 | 2.17 | -1.50 |
| S5 | 21.4 | 16.76 | S32 | 15.0 | 16.40 |
| S6 | 20.0 | 19.55 | S34 | 4.0 | 1.09 |
| S10 | 6.88 | 8.23 | S35 | 1.07 | 2.35 |
| S11 | 20.0 | 16.63 | S38 | 0.02 | 5.40 |
| S13 | 1.5 | 2.61 | S39 | 1.74 | 0.53 |
| S14 | 5.1 | 5.72 | S40 | 8.0 | 6.08 |
| S15 | 6.8 | 5.94 | S41 | 6.0 | 6.25 |
| S18 | 6.8 | 7.24 | S43 | 2.8 | 8.57 |
| S20 | 8.64 | 14.59 | S44 | 0.02 | -1.0 |
| S21 | 0.16 | 7.30 | S46 | 2.7 | 2.71 |
| S22 | 3.67 | 0.51 | S48 | 12.9 | 10.63 |
| S23 | 6.35 | 4.97 | S49 | 0.09 | -0.05 |
| S25 | 5.2 | 1.02 | | | |



चित्र 6 — ED₅₀ के साथ चयनित सूचकांको में परिवर्तन

तालिका 7 — Data of parental (S_{41}) and proposed molecule (P_{ED}) for improved LD_{50}

| S.No. | Name of molecule | (+) ive terms | | | | (-)ive terms | | | Inference about LD_{50} |
|-------|---|------------------------|------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---|--------|--------------------------|---------------------------|
| | | (N_C) ^R | (N_S) ^R | (Mor_{len}) ^{wox} | $\sum_{u,am,v,cm,\rho} (MoRSE)^{wox}$ | $\sum_{u,am,v,cm,\rho} (MoRSE)^{wox} - \sum_{u,am,v,cm,\rho} (MoRSE)^{wox}$ | T(N-N) | (S_S) ^{wox} | |
| 1. | Ceftiolene (S_{41}) (Parent molecule) | 4 | 1 | 965.61 | 2611.31 | -1908 | 234 | 70.55 | (LD_{50}) Proposed> |
| 2. | Proposed (modified) molecule, P_{ED} | 5 | 2 | 860.31 | 2950.41 | -1123.48 | 74 | 69.58 | (LD_{50}) Parent |

$LD_{50} = 56942.163460 - 1503.322364(+185.441755) (Mor_{len})^{wox} - 1062.353812 + 152.969426) \sum_{u,am,v,cm,\rho} (MoRSE)^{wox} - 862.2505917 (+149.0599 12) \{ \sum_{u,am,v,cm,\rho} (MoRSE)^{wox} - \sum_{u,am,v,cm,\rho} (MoRSE)^{wox} \} + 5070.884 388(+1164.085224) (N_C)^R - 1729.418221 (+452.404134) (S_S)^{wox} + 12529.92919 (+3432.9 07573) (N_S)^R + 29.1140(+14.75841) T(N-N) + 7190$

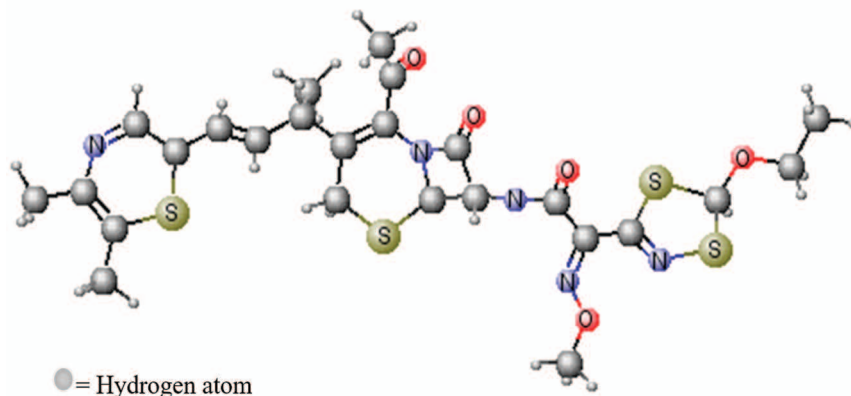
*हरे रंग (+ VE term) के शब्द उच्च मूल्यों के साथ वांछनीय शब्द हैं। लाल रंग (-ve term) के शब्द वांछनीय शब्द नहीं हैं, इसलिए सबसे अनुकूल प्रस्तावित अणु में मूल्य कम होना चाहिए। प्रस्तावित संशोधित अणु में हरे रंग के शब्द हैं और लाल रंग के शब्द कम होते हैं इसलिए प्रोप्सेड अणु की घातक औसत खुराक माता-पिता अणु से अधिक सुरक्षित होने की उम्मीद की जाती है।

तालिका 8 — Data of parental (S_{41}) and proposed molecule (P_{ED}) for improved LD_{50}

| S.No. | Name of molecule | (+) ive terms | | | | (-)ive terms | | | Inference about |
|-------|---|------------------------|-------------------------|------|--|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| | | (N_o) ^x | {T(N-N)} ^{wor} | J | (E.N. _{orb}) ^{*o%c<} | (X_1) ^{wox} | (Mor_{it}) ^{wox} | LD_{50} (in mg/kg/day) For mice | |
| 1. | Ceftiolene (S_{41}) (Parent molecule) | 3 | 59 | 1.32 | 12.97 | 13.9 | 343.96 | 1000 | (ED_{50}) Proposed< |
| 2. | Proposed (modified) molecule, P_{ED} | 0 | 2 2 | 1.41 | 13.30 | 18.1 | 488.704 | >10000 | (ED_{50}) Parent |

$ED_{50} (138.23 - 0.02(+0.012) (Mor_{1v})^{wor} + 4.41 (+0.882) (NO)^x - 4.94(+0.94) (X_1)^{wor} + 0.16(+.046) \{T(N\&N)\}^{wor} - 20.48(+5.74) J - 3.75(+2.133) (E.N.orb)^{*O\%C<} - 0.01(+0.001) LD_{50}$

*हरे रंग के शब्द उच्च मूल्यों के साथ वांछनीय शब्द होते हैं क्योंकि ये सबस्ट्रेक्टिव रूप के रूप में मौजूद होते हैं इसलिए उच्च मूल्य औसत प्रभावी खुराक को कम कर देते हैं। लाल रंग के शब्द वांछनीय शब्द नहीं हैं, इसलिए सबसे अनुकूल प्रस्तावित अणु में मूल्य कम होना चाहिए। प्रस्तावित संशोधित अणु में हरे रंग के शब्द अधिक होते हैं और लाल रंग के शब्द कम होते हैं, इसलिए प्रोप्सेड अणु की औसत प्रभावी खुराक माता-पिता अणु से कम और अधिक प्रभावी होने की उम्मीद की जाती है, भले ही कम खुराक हो।



चित्र 7 — प्रतिगमन समीकरण (1) पर आधारित प्रस्तावित अणु पीईडी (PED)

प्रस्तावित अणु, पीडी (PED) की विशेषताएं

प्रस्तावित अणु, पीडी (PED) की विशेषताएं: इस अणु के माता-पिता के ceftioleone की तुलना में कम ईडी₅₀ और अधिक एलडी₅₀ दिखाने की उम्मीद है। इसे रिग्रेशन समीकरण सं. में नियोजित विभिन्न सूचकांकों के तुलना मूल्य द्वारा समझाया जा सकता है। (1) और (4.15) तालिका (5.14) और (5.15) में दर्शाया गया है। संरचना का आईयूपीएसी नाम: (2)- एन-(6r, 7s)-2-एसिटाइल-3 ((2s, 3e)-4-(2r)-5,6-डिमेथाइल-2एच-1, 4-थियाजिन-2-वाईएल) -8-ऑक्सो-5-थिया-1-एजेबिसिएक्लो [4-2] ओक्ट-2-ओक्ट-2-ओक्ट-2-एन-7-वाईएल, इस प्रस्तावित अणु के ब्यौरे, संशोधित ईडी₅₀ मूल्यों के लिए पीडी इस प्रकार हैं: आणविक फॉर्मूला: सी₂₃एच₂₇एन₅ओ₆एस₄, आणविक भार: 597.75, मोलर अपवर्तकता का मूल्य 151.91 सेमी³ है, जो इस यौगिक को भौतिक खुराक के माध्यम से आवेदन के लिए उपयुक्तता दिखाने के रूप में 'लिपिंस्की के पांच के विस्तार के नियम' की एक शर्त को पूरा करने में सक्षम बनाता है। मोलर वॉल्यूम = 387.3 सेमी³, पैराकोर मान 1078.6 सेमी³, सतह तनाव = 60.1 डाइने/सीएम है। polarizability का मान 60.22, घनत्व = 1.54 g/cm³

संदर्भ:

1. W. O. Foye, In: Principles of Medicinal Chemistry, Lea and Febiger, Philadelphia, 3 (1998) 33.
2. D. Kalman & S. L. Barriere Texas Heart Inst. J., 17 (1990) 203.
3. S. F. Robinson, M. J. Marks, Collins A C, Psychopharmacology, 124 -4 (1996) 332.
4. S. Lazareno & N.J. Birdsall, British journal of pharmacology, 109-4 (1993) 1110.
5. M. Vandekar, Reiner E, B., Fajdetic T., Brit. J. industr. Med., 22 (1965) 317.
6. P. Luckner, M. Brandsch, Eur J Pharm Biopharm. 2005 Jan; 59(1), 17-24.
7. S. Rossi, editor. Australian Medicines Handbook 2006. Adelaide: Australian Medicines Handbook;
8. Gutman, T. Kortvelyesi, Z. Naturforsch, 1995, 50 (a), pp 669-671.
9. S. J. Smith, B. T. Sutcliffe, Reviews in Computational Chemistry Journal, 1997, 70, pp 271-316.
10. R. Todeschini, V. Consonni, A. Mauri, M. Pavan, Dragon software for the calculation of molecular descriptor, Talete srl. Milan, Italy, 2007, Evaluation version 5.5,
11. D. L. Rubinfeld, Reference Guide on Multiple Regression, University of California, Berkeley, California, pp 181- 227.
12. P. P. Drake, In: Online notes on 'Regression step-by-step, using Microsoft Excel,' James Madison University, Accessed on 20th Oct. 2012.
13. K. T. Fang, S. Kotz, K. W. Ng, In: Symmetric Multivariate and Related Distributions, Chapman and Hall, London, 1990.
14. G. W. Snedecor, W. G. Cochran, "The Sample Correlation Coefficient", In: Statistical Methods, Iowa State Press, Ames, 1980, 7, pp. 175-178.
15. <http://jac.oxfordjournals.org/>, Accessed on sept. 18, 2010.
16. R. N. Brogden et. al., Drugs, 38 -4 (1989) 524.
17. Veterinary Substance database, University of Hertfordshire, May, 2011.
18. Veterinary Substance database, University of Hertfordshire, May 2011.
19. <http://www.chemcas.com/msds/cas/msds130/82219-81-6.asp>
20. R.N. Brogden et. al., Drugs, 38-4 (1989) 524.
21. Material safety data sheet for cefonicid, Clearsynth Labs Pvt. Ltd., Mumbai, (2013)1.
22. L. E. T Stearne, D. Boxel., N. Lemmens, W. H. F. Goessens, J. W. Mouton, I. C. Gyssens, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, May (2004) 1688.
23. L.E.T. Stearne, D. Boxel, N. Lemmens, W.H.F. Goessens, J. W. Mouton & I. C. Gyssens, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, May (2004) 1688.
24. <http://www.druglead.com>
25. D. Eleftherioy, Ph.D. Thesis, Kalamazod college, Winter, (1988).
26. K. Shinagawa, Japanese Journal of Antibiotics, 27 (1974) 746.
27. <http://www.drugfuture.com/>
28. American Soc. for Microbiology, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1 (1972) 67.
29. Y. Doi & et.al, Antimicrobial agents and Chemotherapy, July (2004) 2652.
30. A.S. Hackman, T.D. Wilkins, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Aug. (1976) 224.
31. <http://www.druglead.com/cds/cefuzonam.html>
32. M. C. Nahata & et. al., Antimicrob Agents

- Chemother, 39-10 (1995) 2348.
33. <http://www.chemcas.com/msds/cas/msds130/82219-81-6.asp>
 34. Expert Opinion on Investigational Drugs, 6-12 (1997) 1951.
 35. Pub Med Central: Biomedical and Life Science Journal; (journal home page: <http://www.pubmed.nih.ac.in>)
 36. Y. Azuma, H. Tanimura, Y. Isii T, H. Goi, & N.G. Hokan, 58 -5 (1989) 445.
 37. T. Fukuoka T, Y. Utsui, H. Domon, T. Takenouchi, T. Koga, N. Masuda, H. Kawada, M. Kakuta, M. Kubota, C. Ishii, Ed. S. Kuwahara Akagawa, T. Harasaki, A. Hirasawa, T. Abe, H. Yasuda & M. Iwata, Antimicrob. Agents Chemother. 41-12 (1997) 2652.
 38. I.I. Kenkyu, Study of Medical Supplies, 23 (1992) 93.
 39. M.E. Jones, Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 13-suppl 2 (2007) 17.
 40. Wikipedia the free Encyclopedia; (<http://www.wikipedia.com>)
 41. T. Fukuoka & *et.al*, Antimicrob. Agents Chemother., 41-12 (1997) 2652.
 42. A. D. Russell, R. H. Fountain, Journal of Bactriology, 106 (1) Apr. (1971) 65-.
 43. Drugs in Japan, (1995) 667
 44. Veterinary Substance database, University of Hertfordshire, May, 2011.
 45. M.L. Van Ogtrop & *et.al*, Antimicrob. Agents Chemother., 34-10, (1990) 1932.
 46. M. Tanaka, T. Nishino, Antimicrobial Agent and Chemotherapy, 36 (1992) 2595.
 47. <http://www.lookchem.com/Ceftiofur/>
 48. Phyzer, Material safety data sheet for cefpodoxime proxetil, (2004) 1.
 49. Material safety data sheet for ceftriaxone, Clearsynth Labs Pvt. Ltd., Mumbai, (2013) 1.
 50. N. Klesel, D. Isert, Limbert Markus A, Seibert G & E. Schrinner E, J. Antibiot (Tokyo). 43-1 (1990) 100.
 51. G Yakuji, Pharmaceuticals Monthly, 39 (1997) 2605.