



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

مطالعه رابطه کمی ساختار با فعالیت / ویژگی (QSAR/QSPR) تعدادی از  
آنتی بیوتیک‌های بتالاکتامی

توسط:

امین رضانی سربندی

اساتید راهنما:

دکتر عالیہ عامری

دکتر مهدی انصاری



**Kerman University of Medical Sciences**

**Faculty of Pharmacy**

**Pharm. D Thesis**

**Title:**

**Quantitative structure–activity/properties relationship (QSAR/QSPR)  
study of a number of  $\beta$ -lactam Antibiotics**

**By:**

**Amin Ramezani Sarbandi**

**Supervisors:**

**Dr. Alieh Ameri**

**Dr. Mahdi Ansari**

**Winter 2021**

**Thesis No: 1320**



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده داروسازی

### اظهار نامه

اینجانب: امین مصباحی ..... با شماره دانشجویی: ۹۴۱۳۳۱۰۶۷ ..... متعهد می‌شوم

موارد مذکور در این پایان نامه تحت عنوان:

مطالعه اثربخشی کسب مهارت با فعالیت آموزشی (OSAR/OSAR) (تعدادی) از

آنتی بیوتیک‌های بتا لاکتام

به راهنمایی: سرکار خانم دکتر/جناب آقای دکتر عالمی عامری ..... حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود

بوده و زیر نظر استادان (راهنما، همکار و مشاور) تهیه شده است و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات

گزارش شده در این پایان نامه را به عهده می‌گیرم. کلیه مطالبی که از منابع دیگر در این پایان نامه مورد

استفاده قرار گرفته، با ذکر مرجع مشخص شده است.

تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان نامه (شامل فرمول‌ها، توابع کتابخانه‌ای، نرم‌افزارها، سخت‌افزارها و

مواردی که قابلیت ثبت اختراع دارد) متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده

و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. همچنین کلیه حقوق مربوط به چاپ، تکثیر، نسخه

برداری، ترجمه، اقتباس و نظائر آن در محیط‌های مختلف اعم از الکترونیکی، مجازی یا فیزیکی برای

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان محفوظ می‌باشد. استناد به مطالب و نتایج این

پایان نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود، بلامانع است.

بدینوسیله تایید می‌گردد که نظرات داوران در جلسه دفاع طبق صلاحدید استاد راهنمای اول در متن

پایان نامه اعمال گردیده است.

نام دانشجو:

امین مصباحی

تاریخ و امضاء:

۱۳۹۷/۰۱/۲۹

نام استاد راهنمای اول:

دکتر عالمی عامری

تاریخ و امضاء:

۱۳۹۷/۰۱/۲۹

## خلاصه

مقدمه: بتالاکتام‌ها از مهم‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های شناخته شده هستند که روی طیف وسیعی از میکروارگانیزم‌های بیماری‌زا از جمله گرم مثبت، گرم منفی، هوازی و بی‌هوازی تأثیر می‌گذارند و در درمان بسیاری از بیماری‌های عفونی از آن‌ها استفاده می‌شود. QSAR روشی قدرتمند است که ارتباط بین فعالیت‌های بیولوژیکی و ساختار شیمیایی یا ویژگی‌های ساختاری داروها و همچنین اینکه چگونه می‌توان فعالیت بیولوژیکی یا خاصیت مجموعه‌ای از مولکول‌ها را به‌عنوان تابعی از توصیف‌کننده‌های مولکولی حاصل از ساختار شیمیایی متفاوت دانست را توضیح می‌دهد. هدف اصلی مطالعه حاضر بررسی رابطه ساختار و فعالیت/ویژگی‌ها آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام می‌باشد.

روش‌ها: در این بخش با بررسی منابع معتبر مجموعه‌ای از آنتی‌بیوتیک‌های دارای حلقه بتالاکتام انتخاب و غربالگری شدند. پارامترهای حداقل غلظت مؤثر (MEC)، نیمه‌عمر ( $t_{1/2}$ )، حجم توزیع ( $V_d$ ) و اتصال پروتئینی (PB) جهت مطالعات مدل‌سازی QSAR/QSPR مورد استفاده قرار گرفت.

سپس با استفاده از نرم‌افزار MarvinSketch ساختارهای دو بعدی لیگاندها ترسیم و ساختار هر لیگاند با روش‌های بهینه‌سازی مختلف از جمله مکانیک مولکولی (MM<sup>+</sup>) و روش نیمه تجربی مبتنی بر کوانتومی (AM<sub>1</sub>) با استفاده از نرم‌افزار Hyperchem بهینه شدند. برای محاسبه توصیف‌گرها از نرم‌افزارهای Dragon و PaDEL-Descriptor استفاده شد. برای به دست آوردن توصیف‌گرهای لازم جهت مدل‌سازی ابتدا داده‌ها به دو دسته آموزشی (Training) و آزمون (Test) دسته‌بندی شد. با توجه به تعدد توصیف‌گرها آن دسته از توصیف‌گرها که رابطه همبستگی مناسب داشتند انتخاب شدند. برای تولید معادلات QSAR، در ابتدا از روش رگرسیون چندخطی ساده با انتخاب متغیر گام‌به‌گام (simple multiple linear regression with stepwise variable selection, MLR)

استفاده و برای ساخت مدل نهایی از روش MLR (روش خطی) و LS-SVM (روش غیرخطی) استفاده شد. در نهایت با بررسی‌های انجام شده نتایج معتبر به شرح زیر گزارش شد.

**یافته‌ها:** مجموعاً ۳۱۳۲ توصیفگر برای هر ساختار توسط دو نرم‌افزار Dragon و PaDEL-Descriptor محاسبه و در دو مرحله غربالگری به ۲۷۵۲ و ۵۲۱ عدد کاهش یافت. RMSE برای مدل‌های LS-SVM برای مجموعه‌های آموزشی و آزمون برای پارامتر MEC به ترتیب ۰/۲۶۱ و ۰/۳۹۶، برای پارامتر  $t_{1/2}$  به ترتیب ۰/۰۰۷ و ۰/۱۵۴ بود و مقدار محاسبه شده  $Q^2$  به ترتیب برای این دو پارامتر برابر با ۰/۶۸۳ و ۰/۷۲۹ بود. مقادیر RMSE برای مدل MLR برای مجموعه‌های آموزشی و آزمون برای پارامتر MEC به ترتیب ۰/۵۰۳ و ۰/۳۹۱، برای پارامتر  $t_{1/2}$  به ترتیب ۰/۱۹۵ و ۰/۰۹۷ بود. مقدار محاسبه شده  $Q^2$  به ترتیب برای پارامترهای  $V_d$  و PB برابر با ۰/۲۵۹ و ۰/۴۶۱ بود.

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه پارامترهای MEC،  $t_{1/2}$ ،  $V_d$  و PB مورد ارزیابی قرار گرفتند و در نهایت با ارزیابی مدل‌های پارامترهای مختلف مشخص شد که در مورد MEC احتمالاً هرچه شعاع و اندروالسی و تعداد گروه استری مولکول آنتی‌بیوتیک بتالاکتام بیشتر باشند، می‌توان پیش‌بینی کرد که احتمالاً این مولکول دارویی MEC کمتری دارد و یا این مولکول دارویی تأثیر بیشتری در مهار رشد و تکثیر میکروارگانیسم‌ها خواهد داشت. در مورد  $t_{1/2}$  هم در یک نتیجه‌گیری کلی می‌توان اینگونه پیش‌بینی کرد که احتمالاً هرچه ساختار مولکول آنتی‌بیوتیک بتالاکتام شارژ مولکولی بیشتر و تقارن ساختاری کمتری داشته باشد، احتمالاً از نیمه‌عمر بیشتری برخوردار خواهد بود. همچنین در مورد پارامتر  $V_d$  می‌توان اینگونه پیش‌بینی کرد که آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتامی که در ساختار خود اتم‌هایی با الکترون‌گاتیوی بالا دارند، احتمالاً میزان حجم توزیع کمتری دارند. البته این پارامتر با روش MLR قابل بحث اما با روش LS-SVM قابل اطمینان نمی‌باشد و نیاز به آزمایش‌های مجدد با تعداد مولکول‌های بیشتر دارد. و در یک نتیجه‌گیری کلی شاید بتوان اینگونه پیش‌بینی کرد که در بحث

اتصال پروتئینی آنتی‌بیوتیک‌های دسته بتالاکتام هرچه شاخص‌های هندسی و فضایی (از جمله قطر و حجم و...) مولکول دارویی افزایش پیدا کنند، احتمالاً اتصال به پروتئین‌ها افزایش و هرچه شارژ کلی فضایی مولکول افزایش یابد درصد اتصال پروتئینی کاهش پیدا خواهد کرد. البته این پارامتر هم با روش MLR قابل‌بحث اما با روش LS-SVM قابل‌اطمینان نمی‌باشد و نیاز به آزمایش‌های مجدد با تعداد مولکول‌های بیشتر دارد. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از روش MLR همه پارامترها قابل‌بررسی و نتیجه‌گیری هستند اما با استفاده از روش LS-SVM تنها مدل‌های مربوط به پارامترهای MEC و  $t_{1/2}$  قابل‌اطمینان بودند.

**کلمات کلیدی:** QSAR, QSPR, آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، فارماکوکینتیک.

## Abstract

**Introduction:** Beta-lactams are one of the most important known antibiotics that affect a wide range of pathogenic microorganisms including Gram-positive, Gram-negative, aerobic and anaerobic and are used in the treatment of many infectious diseases. QSAR is a powerful method that explains the relationship between biological activities and the chemical structure or structural properties of drugs, as well as the biological activity or properties of a set of molecules that can be considered as a function of different molecular descriptors of chemical structure. The main purpose of this study was to investigate the relationship between structure and activities/properties of beta-lactam antibiotics.

**Methods:** In this section, a set of beta-lactam ring antibiotics were selected and screened by reviewing reliable sources. Minimum effective concentration (MEC), half-life ( $t_{1/2}$ ), volume of distribution ( $V_d$ ) and protein binding (PB) were used for QSAR/QSPR modeling studies. Then, using MarvinSketch software, the two-dimensional structures of the ligands were drawn and the structure of each ligand was optimized by various optimization methods, including molecular mechanics (MM<sup>+</sup>) and the quantum-based quasi-experimental method (AM1) using Hyperchem software. Dragon and PaDEL-Descriptor software were used to calculate the descriptors. To obtain the descriptors needed for modeling, the data were first divided into two categories: training and test. Due to the multiplicity of descriptors, those descriptors that had a good correlation were selected. To generate QSAR equations, first use simple multiple linear regression with stepwise variable selection (MLR, linear method) and LS-SVM (nonlinear method) to construct the final model. Finally, with the performed studies, the following valid results were reported.

**Results:** A total of 3132 descriptors for each structure were calculated by Dragon and PaDEL-Descriptor software and reduced to 2752 and 521 in two screening stages. RMSE for LS-SVM models for training and test sets for MEC parameter was 0.261 and 0.396, respectively, for  $t_{1/2}$  parameter was 0.007 and 0.154, respectively, and the calculated values of  $Q^2$  was for these two parameters, were equal to 0.683 and 0.729, respectively. RMSE values for MLR model for training and test sets for MEC parameter were 0.503 and 0.391, respectively, for  $t_{1/2}$  parameter were 0.195 and 0.097, respectively. The calculated values of  $Q^2$  for  $V_d$  and PB parameters were 0.259 and 0.461, respectively.

**Conclusion:** In this study, the parameters of MEC,  $t_{1/2}$ ,  $V_d$  and PB were evaluated and finally, by evaluating the models of different parameters, it was found that in the case of MEC, the greater the van der Waals radius and the number of ester groups of beta-lactam antibiotic molecule. It can be predicted that this drug molecule probably has less MEC or this drug molecule will have a greater effect in inhibiting the growth and proliferation of microorganisms. In the case of  $t_{1/2}$ , in general, it can be predicted that the higher the molecular charge and the lower the structural symmetry of the antibiotic molecule beta-lactam, the more likely it is to have a half-life. Regarding the  $V_d$  parameter, it can also be predicted that beta-lactam antibiotics, which have highly electronegative atoms in their structure, are likely to have a lower volume distribution. Of course, this parameter can be discussed with the MLR method, but the LS-SVM method is not reliable and needs to be re-tested with a larger number of molecules. To sum up, it can be predicted that in the discussion of protein binding of beta-lactam antibiotics, as the geometric and spatial indices (including diameter and volume, etc.) of the drug molecule increase, the binding to proteins will probably increase. As the total spatial charge of the molecule increases, the percentage of protein binding decreases. Of course, this parameter can also be discussed with the MLR method, but the LS-SVM method is not reliable and needs to be re-tested with a larger number of molecules. According to the results obtained from the MLR method, all parameters can be checked and concluded, but using the LS-SVM method, only the models related to the MEC and  $t_{1/2}$  parameters were reliable.

**Keywords:** QSPR, QSAR, Beta-lactam antibiotics, Pharmacokinetics.



## فهرست مطالب

| صفحه      | عنوان         |
|-----------|---------------|
| I.....    | خلاصه         |
| III.....  | ABSTRACT      |
| V.....    | فهرست مطالب   |
| VIII..... | فهرست جدول‌ها |
| X.....    | فهرست شکل‌ها  |

### فصل اول: مقدمه

|         |   |
|---------|---|
| ۲.....  | ۱-۱- پیشگفتار و هدف   |
| ۲.....  | ۲-۱- آنتی‌بیوتیک  |
| ۳.....  | ۱-۲-۱- آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام                                  |
| ۴.....  | ۱-۱-۲-۱- پنی‌سلین‌ها  |
| ۵.....  | ۲-۱-۲-۱- سفالوسپورین‌ها   |
| ۷.....  | ۳-۱- رابطه کمی ساختار-فعالیت (QSAR)                               |
| ۸.....  | ۱-۳-۱- مطالعات QSAR از کاربرد در طراحی دارو تا بررسی مواد شیمیایی |
| ۸.....  | ۲-۳-۱- انواع روش‌های QSAR   |
| ۹.....  | ۳-۳-۱- ساخت مدل QSAR  |
| ۱۰..... | ۱-۳-۳-۱- پیش‌پردازش داده‌ها                                       |
| ۱۰..... | ۲-۳-۳-۱- مجموعه داده‌های آموزش و آزمون                            |
| ۱۰..... | ۳-۳-۳-۱- محاسبه توصیفگرهای مولکولی                                |

- ۱۲.....انتخاب توصیفگر ۴-۳-۳-۱
- ۱۳.....OSAR روش های ۴-۳-۱
- ۱۴.....روش های مبتنی بر رگرسیون ۱-۴-۳-۱
- ۱۵.....روش حداقل مربعات جزئی ۲-۴-۳-۱
- ۱۶.....روش های مبتنی بر طبقه بندی ۳-۴-۳-۱
- ۱۶.....تکنیک های یادگیری ماشین ۴-۴-۳-۱
- ۲۰.....نرم افزار برای مطالعات و مدل سازی QSAR ۵-۳-۱
- ۲۱.....فهرست بانک های اطلاعاتی مورد استفاده در مطالعات QSAR ۶-۳-۱
- ۲۱.....اعتبار سنجی مدل ها ۷-۳-۱
- ۲۲.....اعتبارسنجی درونی ۱-۷-۳-۱
- ۲۳.....اعتبار سنجی متقابل ۲-۷-۳-۱
- ۲۵.....معیارهای واقعی  $Q^2$  و  $rm^2$  ۳-۷-۳-۱
- ۲۶.....معیارهای اعتبارسنجی برای اعتبار سنجی خارجی ۴-۷-۳-۱
- ۲۷.....معیارهای اعتبار سنجی برای روش های مبتنی بر طبقه بندی ۵-۷-۳-۱

### فصل دوم: مواد، دستگاه ها و روش ها

- ۳۰.....نرم افزارهای مورد استفاده ۱-۲
- ۳۰.....محاسبات بررسی رابطه کمی ساختار - فعالیت (QSAR) ۲-۲
- ۳۰.....غربالگری داده ها ۱-۲-۲
- ۳۱.....رسم و بهینه سازی ساختار شیمیایی ترکیبات ۲-۲-۲
- ۳۲.....محاسبه توصیفگرها ۳-۲-۲

۳۳..... ۴-۲-۲- انتخاب و غربالگری توصیفگرها

۳۳..... ۵-۲-۲- دسته‌بندی داده‌ها، انتخاب توصیفگرهای مؤثر و مدل‌سازی

۳۵..... ۶-۲-۲- دامنه کاربردی

### فصل سوم: نتایج

۳۷..... ۱-۳- نتایج محاسبات بررسی رابطه کمی ساختار-فعالیت (QSAR)

۳۷..... ۱-۱-۳- غربالگری داده‌ها

۴۵..... ۲-۱-۳- محاسبه توصیفگرها

۴۵..... ۳-۱-۳- انتخاب و غربالگری توصیفگرها

۴۵..... ۴-۱-۳- دسته‌بندی داده‌ها، انتخاب توصیفگرهای مؤثر و مدل‌سازی

۴۵..... ۱-۴-۱-۳- پارامتر MEC

۵۰..... ۲-۴-۱-۳- توسعه و اعتباربخشی مدل برای پارامتر MEC

۵۳..... ۳-۴-۱-۳- پارامتر  $t_{1/2}$

۶۰..... ۴-۴-۱-۳- پارامتر  $V_d$

۶۵..... ۵-۴-۱-۳- پارامتر PB%

### فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۷۲..... ۱-۴- بحث نتایج

۷۹..... ۲-۴- پیشنهادات

### منابع

۸۱..... منابع

## منابع

- [1] Tulkens PM. Intracellular distribution and activity of antibiotics. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1991;10: 100-6.
- [2] Demain AL, Elander RP. The  $\beta$ -lactam antibiotics: past, present, and future. **Antonie Van Leeuwenhoek** 1999;75: 5-19.
- [3] Ambure P, Halder AK, Gonzalez Diaz H, Cordeiro MND. QSAR-Co: An open source software for developing robust multitasking or multitarget classification-based QSAR models. **J Chem Inf Model** 2019;59: 2538-44.
- [4] Morin RB, Gorman M. **The Biology of B-Lactam Antibiotics**: Elsevier, 2014.
- [5] Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & clinical pharmacology. 2004.
- [6] Beale JM, Block J, Hill R. Organic medicinal and pharmaceutical chemistry. 2010.
- [7] Hobby GL, Meyer K, Chaffee E. Observations on the Mechanism of Action of Penicillin. **Proc Soc Exp Biol Med** 1942;50: 281-5.
- [8] Thompson R, Wright A. Cephalosporin antibiotics. *Mayo Clin Proc*; 1983; 1983. p. 79-87.
- [9] El-Shaboury SR, Saleh GA, Mohamed FA, Rageh AH. Analysis of cephalosporin antibiotics. **J Pharm Biomed Anal** 2007;45: 1-19.
- [10] Foye WO. **Foye's principles of medicinal chemistry**: Lippincott williams & wilkins, 2008.
- [11] Liu P, Long W. Current mathematical methods used in QSAR/QSPR studies. **Int J Mol Sci** 2009;10: 1978-98.
- [12] Peter SC, Dhanjal JK, Malik V, Radhakrishnan N, Jayakanthan M, Sundar D. **Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR): Modeling Approaches to Biological Applications**. In: Ranganathan S, Gribskov M, Nakai K, Schönbach C, eds. **Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology**. Oxford: Academic Press 2019: 661-76.
- [13] Gramatica P. **On the development and validation of QSAR models**. **Computational toxicology**: Springer 2013: 499-526.
- [14] Wornyo DK, Shen X-J. Coupled Least Squares Support Vector Ensemble Machines. **Information** 2019;10: 195.
- [15] ChemAxon. MarvinSketch 6.2.2. 2014.

- [16] srl. T. DRAGON for windows (Software for molecular de-. scriptor calculations). 5.5 ed. Milano, Italy 2007.
- [17] Yap CW. PaDEL-descriptor: An open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints. **J Comput Chem** 2011;32: 1466-74.
- [18] Baggot JD. Clinical pharmacokinetics in veterinary medicine. **Clin Pharmacokinet** 1992;22: 254-73.
- [19] Balant LP, Dayer P, Auckenthaler R. Clinical pharmacokinetics of the third generation cephalosporins. **Clin Pharmacokinet** 1985;10: 101-43.
- [20] Bergan T. Pharmacokinetic properties of the cephalosporins. **Drugs** 1987;34: 89-104.
- [21] Burgess DS, Summers KK, Hardin TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam administered by continuous intravenous infusion. **Clin Ther** 1999;21: 1882-9.
- [22] Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. **Diagn Microbiol Infect Dis** 1995;22: 89-96.
- [23] Crass RL, Pai MP. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of  $\beta$ -Lactamase Inhibitors. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy** 2019;39: 182-95.
- [24] DUREJA H, GUPTA S, MADAN AK. Topological models for prediction of pharmacokinetic parameters of cephalosporins using random forest, decision tree and moving average analysis. **Sci Pharm** 2008;76: 377-94.
- [25] Fassbender M, Lode H, Schaberg T, Borner K, Koeppe P. Pharmacokinetics of new oral cephalosporins, including a new carbacephem. **Clin Infect Dis** 1993;16: 646-53.
- [26] Finkelstein E, Quintiliani R, Lee R, Bracci A, Nightingale C. Pharmacokinetics of oral cephalosporins: cephadrine and cephalexin. **J Pharm Sci** 1978;67: 1447-50.
- [27] Growcott E, Cariaga T, Morris L, Zang X, Lopez S, Ansaldi D, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel monobactam LYS228 in a neutropenic murine thigh model of infection. **J Antimicrob Chemother** 2019;74: 108-16.
- [28] Kalman D, Barriere SL. Review of the pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use of cephalosporins. **Tex Heart Inst J** 1990;17: 203.

- [29] Karalis V, Tsantili-Kakoulidou A, Macheras P. Quantitative structure–pharmacokinetic relationships for disposition parameters of cephalosporins. **Eur J Pharm Sci** 2003;20: 115-23.
- [30] Katsube T, Echols R, Wajima T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin. **Clin Infect Dis** 2019;69: S552-S8.
- [31] Kiang TK, Wilby KJ, Ensom MH. A critical review on the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical trials of ceftaroline. **Clin Pharmacokinet** 2015;54: 915-31.
- [32] Kirby WM, Regamey C. Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. **J Infect Dis** 1973;128: S341-S6.
- [33] Klepser ME, Marangos MN, Patel KB, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. Clinical pharmacokinetics of newer cephalosporins. **Clin Pharmacokinet** 1995;28: 361-84.
- [34] Knudsen JD, Fuursted K, Espersen F, Frimodt-Møller N. Activities of vancomycin and teicoplanin against penicillin-resistant pneumococci in vitro and in vivo and correlation to pharmacokinetic parameters in the mouse peritonitis model. **Antimicrob Agents Chemother** 1997;41: 1910-5.
- [35] Li M, Gehring R, Riviere JE, Lin Z. Development and application of a population physiologically based pharmacokinetic model for penicillin G in swine and cattle for food safety assessment. **Food Chem Toxicol** 2017;107: 74-87.
- [36] Li M, Gehring R, Riviere JE, Lin Z. Probabilistic physiologically based pharmacokinetic model for penicillin G in milk from dairy cows following intramammary or intramuscular administrations. **Toxicol Sci** 2018;164: 85-100.
- [37] Lutsar I, Friedland IR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. **Clin Pharmacokinet** 2000;39: 335-43.
- [38] MacHa S, Mitra AK. Ocular pharmacokinetics of cephalosporins using microdialysis. **J Ocul Pharmacol Ther** 2001;17: 485-98.
- [39] Mager DE. Quantitative structure–pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships. **Advanced drug delivery reviews** 2006;58: 1326-56.
- [40] MATSUSHITA H, SUZUKI H, SUGIYAMA Y, SAWADA Y, IGA T, HANANO M, *et al.* Prediction of the pharmacokinetics of cefodizime and cefotetan in humans from pharmacokinetic parameters in animals. **J Pharmacobiodyn** 1990;13: 602-11.

- [41] Ng C, Xiao Y, Putnam W, Lum B, Tropsha A. Quantitative structure–pharmacokinetic parameters relationships (QSPKR) analysis of antimicrobial agents in humans using simulated annealing k-nearest-neighbor and partial least-square analysis methods. **J Pharm Sci** 2004;93: 2535-44.
- [42] Osborn M, Stachulski N, Sun H, Blais J, Venishetty V, Raccuglia M, *et al.* A first-in-Human study to assess the safety and pharmacokinetics of LYS228, a novel intravenous monobactam antibiotic in healthy volunteers. **Antimicrob Agents Chemother** 2019;63: e02592-18.
- [43] Pacifici GM. Pharmacokinetics of cephalosporins in the neonate: a review. **Clinics** 2011;66: 1267-74.
- [44] Patel I, Chen S, Parsonnet M, Hackman M, Brooks M, Konikoff J, *et al.* Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. **Antimicrob Agents Chemother** 1981;20: 634-41.
- [45] Phe K, Heil EL, Tam VH. Optimizing pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial management in patients with sepsis: a review. **The Journal of Infectious Diseases** 2020;222: S132-S41.
- [46] RITSCHER W, KEARNS G. Definitions and nomenclature. **Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications** Washington American Pharmacists Association 2009: 1-11.
- [47] Sadaba B, Azanza J, Campanero M, Garcia-Quetglas E. Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of b-lactams and outcome. **Clin Microbiol Infect** 2004;10: 990-8.
- [48] Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Schleimer M, Sauer J, Man A, Nashed N, *et al.* Single-dose pharmacokinetics and safety of a novel broad-spectrum cephalosporin (BAL5788) in healthy volunteers. **Antimicrob Agents Chemother** 2004;48: 2570-5.
- [49] Seddon M, Wise R, Gillett A, Livingston R. Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a broad-spectrum cephalosporin. **Antimicrob Agents Chemother** 1980;18: 240-2.
- [50] Smith PW, Zuccotto F, Bates RH, Martinez-Martinez MS, Read KD, Peet C, *et al.* Pharmacokinetics of  $\beta$ -lactam antibiotics: Clues from the past to help discover long-acting oral drugs in the future. **ACS infectious diseases** 2018;4: 1439-47.
- [51] Soback S, Ziv G, Kurtz B, Paz R. Clinical pharmacokinetics of five oral cephalosporins in calves. **Res Vet Sci** 1987;43: 166-72.

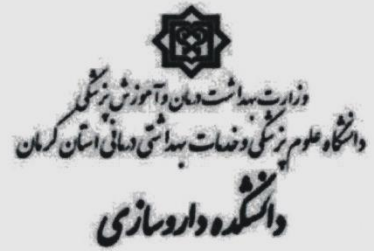
- [52] Swabb E, Leitz M, Pilkiewicz F, Sugerman A. Pharmacokinetics of the monobactam SQ 26,776 after single intravenous doses in healthy subjects. **J Antimicrob Chemother** 1981;8: 131-40.
- [53] Swabb E, Sugerman A, Platt T, Pilkiewicz F, Frantz M. Single-dose pharmacokinetics of the monobactam azthreonam (SQ 26,776) in healthy subjects. **Antimicrob Agents Chemother** 1982;21: 944-9.
- [54] Tauzin M, Ouldali N, Béchet S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of cephalosporin use in children *Exp Opin Drug Metab&Toxicol*. 2019; 15 (11): 869–80. **Doi: [http://dx doi org/101080/174252552019;1678585](http://dx.doi.org/10.1080/174252552019;1678585)**.
- [55] Tauzin M, Ouldali N, Béchet S, Caeymaex L, Cohen R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of cephalosporin use in children. **Expert Opin Drug Metab Toxicol** 2019;15: 869-80.
- [56] Tsuji A, Yoshikawa T, Nishide K, Minami H, Kimura M, Nakashima E, *et al*. Physiologically based pharmacokinetic model for  $\beta$ -lactam antibiotics I: Tissue distribution and elimination in rats. **J Pharm Sci** 1983;72: 1239-52.
- [57] Turner JV, Maddalena DJ, Cutler DJ, Agatonovic-Kustrin S. Multiple pharmacokinetic parameter prediction for a series of cephalosporins. **J Pharm Sci** 2003;92: 552-9.
- [58] Visser L, Arnouts P, Van Furth R, Mattie H, Van den Broek P. Clinical pharmacokinetics of continuous intravenous administration of penicillins. **Clin Infect Dis** 1993;17: 491-5.
- [59] Wise R. The pharmacokinetics of the oral cephalosporins—a review. **J Antimicrob Chemother** 1990;26: 13-20.
- [60] Wise R, Dyas A, Hegarty A, Andrews J. Pharmacokinetics and tissue penetration of azthreonam. **Antimicrob Agents Chemother** 1982;22: 969-71.
- [61] Yang F, Lin Z, Riviere JE, Baynes RE. Development and application of a population physiologically based pharmacokinetic model for florfenicol and its metabolite florfenicol amine in cattle. **Food Chem Toxicol** 2019;126: 285-94.
- [62] Yap C, Li Z, Chen Y. Quantitative structure–pharmacokinetic relationships for drug clearance by using statistical learning methods. **J Mol Graph Model** 2006;24: 383-95.
- [63] Zhivkova Z, Doytchinova I. Prediction of steady-state volume of distribution of acidic drugs by quantitative structure–pharmacokinetics relationships. **J Pharm Sci** 2012;101: 1253-66.



- [64] Fatemi MH, Gharaghani S. A novel QSAR model for prediction of apoptosis-inducing activity of 4-aryl-4-H-chromenes based on support vector machine. **Bioorg Med Chem** 2007;15: 7746-54.
- [65] Trevor A, Katzung B, Masters S, Knudering-Hall M. **Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review, 10th Edition**: McGraw-Hill Education, 2012.
- [66] Gharaghani S, Khayamian T, Keshavarz F. Docking, molecular dynamics simulation studies, and structure-based QSAR model on cytochrome P450 2A6 inhibitors. **Structural Chemistry** 2012;23: 341-50.
- [67] Gharaghani S, Khayamian T, Ebrahimi M. Molecular dynamics simulation study and molecular docking descriptors in structure-based QSAR on acetylcholinesterase (AChE) inhibitors. **SAR QSAR Environ Res** 2013;24: 773-94.
- [68] Niazi A, Sharifi S, Amjadi E. Least-squares support vector machines for simultaneous voltammetric determination of lead and tin: A comparison between LS-SVM and PLS in voltammetric data. **Journal of Electroanalytical Chemistry** 2008;623: 86-92.
- [69] Tropsha A, Gramatica P, Gombar VK. The Importance of Being Earnest: Validation is the Absolute Essential for Successful Application and Interpretation of QSPR Models. **QSAR & Combinatorial Science** 2003;22: 69-77.
- [70] Hall LM, Hall LH, Kier LB. QSAR modeling of beta-lactam binding to human serum proteins. **J Comput Aided Mol Des** 2003;17: 103-18.
- [71] Ajeet A. QSAR modeling of Beta-lactam antibiotic Cephalosporin against Transpeptidase using MLR method. **Eur J Bioinform** 2013;1: 1-7.

«بسم تعالی»

تاریخ : ۱۴۰۰/۱۰/۲۷  
شماره : ۱۴۰۰/۱۰/۱۰/۲۶۴۳  
پوست : ندارد



بایان نامه آقای امین رضانی سربندی دانشجوی داروسازی ورودی ۹۴ به شماره ۱۳۲۰

تحت عنوان:

مطالعه رابطه کمی ساختار با فعالیت/ویژگی (QSAR/QSPR) تعدادی از آنتی بیوتیک های بتالاکتامی

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر عالیہ عامری

دکتر مهدی انصاری

استاد (اساتید) مشاور:

هیات محترم داوران:

۱- دکتر علی اسدی پور

۲- دکتر احسان فقیه میرزایی

در تاریخ ۱۴۰۰/۱۰/۲۶ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹ (با حروف) نوزده تمام به تصویب رسید.

دکتر باقر امیر هیدری  
رئیس دانشکده داروسازی

دکتر بیترا مهربانی  
معاون پژوهشی