

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Inginerie Mecanică și Industrială



TEZĂ DE DOCTORAT

METODE DE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ APLICATE PENTRU DETECȚIA CANABINOIZILOR

Doctorand,

Mădălina Manuela COMAN (RÎNDUNICĂ)

Conducător științific,

Prof. univ. dr. fiz. Mirela PRAISLER

Seria I4: Inginerie industrială Nr. 88

GALAȚI

2023

1

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Inginerie Mecanică și Industrială



TEZĂ DE DOCTORAT

**METODE DE INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ APLICATE PENTRU DETECTIA
CANABINOIZILOR**

Doctorand

Mădălina Manuela COMAN (RÎNDUNICĂ)

Președinte	Prof. univ. dr. ing. Cătălin FETECĂU, Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați
Conducător științific,	Prof. univ. dr. fiz. Mirela PRAISLER, Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați
Referenți științifici	Prof. univ. dr. ing. Gheorghe NAGÎȚ, Universitatea Tehnică „Gh. Asachi” din Iași Prof. univ. dr. ing. Remus ZĂGAN, Universitatea Maritimă din Constanța Conf. univ. dr. fiz. Steluța GOSAV, Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Seria I4: Inginerie industrială Nr. 88

GALAȚI

2023

Seriile tezelor de doctorat susținute public în UDJG începând cu 1 octombrie 2013 sunt:

Domeniul fundamental ȘTIINȚE INGINEREȘTI

- Seria I 1: **Biotehnologii**
Seria I 2: **Calculatoare și tehnologia informației**
Seria I 3: **Inginerie electrică**
Seria I 4: **Inginerie industrială**
Seria I 5: **Ingineria materialelor**
Seria I 6: **Inginerie mecanică**
Seria I 7: **Ingineria produselor alimentare**
Seria I 8: **Ingineria sistemelor**
Seria I 9: **Inginerie și management în agricultură și dezvoltare rurală**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE SOCIALE

- Seria E 1: **Economie**
Seria E 2: **Management**
Seria SSEF: **Știința sportului și educației fizice**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE UMANISTE ȘI ARTE

- Seria U 1: **Filologie- Engleză**
Seria U 2: **Filologie- Română**
Seria U 3: **Istorie**
Seria U 4: **Filologie - Franceză**

Domeniul fundamental MATEMATICĂ ȘI ȘTIINȚE ALE NATURII

- Seria C: **Chimie**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE BIOLOGICE ȘI BIOMEDICALE

- Seria M: **Medicină**

MULȚUMIRI

Recunoștința și mulțumirea reprezintă prețuirea pe care o pot oferi oamenilor minunați pe care Dumnezeu i-a adus în preajma mea pe parcursul realizării acestui anevoios studiu de cercetare.

Încep prin a mulțumi doamnei prof. dr. Mirela Praisler, în calitate de conducător de doctorat, pentru încrederea, răbdarea, sprijinul și încurajarea atunci când teama își făcea apariția în situațiile critice în ce privește întregul demers al elaborării prezentei teze de doctorat.

Cu recunoștință mulțumesc doamnei conf. dr. Steluța Gosav pentru întregul suport moral și pentru ajutorul acordat în realizarea și finalizarea acestui studiu. Mulțumesc pentru noțiunile teoretice de specialitate ce mi le-a explicat, pentru răbdarea și oboseala în urma pierderii zilelor întregi, lucrând împreună în laborator. De asemenea, mulțumesc pentru grija de mamă și prietenia frumoasă pe care mi le-a acordat.

Sincere mulțumiri doamnelor prof. dr. habil. Antoaneta Ene și prof. dr. Luminița Moraru, membre ale Comisiei de îndrumare, pentru sprijinul și sugestiile făcute în cadrul sesiunilor de susținere a referatelor științifice ale tezei de doctorat.

Mulțumesc domnului lect. dr. Dan Maței de la Departamentul de Chimie Teoretică, Facultate de Chimie, Universitatea "Al. I. Cuza", Iași, pentru colaborarea frumoasă și răbdarea în a mă învăța noțiuni de chimie teoretică în cadrul stagiului de cercetare în Laboratorul de Chimie Teoretică, Facultatea de Chimie, Universitatea "Al. I. Cuza", Iași.

Mulțumesc întregului colectiv de profesori al Departamentului de Chimie Fizică și Mediu, "Universității Dunarea de Jos" din Galați pentru ajutorul acordat în activitățile didactice pe parcursul doctoratului.

Mulțumesc Conducerii Universității "Dunărea de Jos" din Galați pentru susținerea financiară, fără de care demersul unui studiu de cercetare privind o teză de doctorat nu ar fi fost posibil, inclusiv pentru finanțarea stagiilor și participările la conferințe naționale și internaționale.

Nu în ultimul rând, vreau să mulțumesc din inimă părinților, fraților și prietenilor pentru încurajare, susținere și înțelegere atunci când îi neglijam.

Galați, 2023

Mădălina Manuela Coman

CUPRINS

REZUMATUL ȘI STRUCTURA LUCRĂRII ȘTIINȚIFICE	9
MOTIVAȚIA PENTRU ALEGEREA TEMEI DE CERCETARE	9
OBIECTIVELE URMĂRITE ALE CERCETĂRII.....	11
SUMMARY AND STRUCTURE OF THE SCIENTIFIC WORK.....	12
MOTIVATION FOR CHOOSING THE RESEARCH TOPIC	13
OBJECTIVES OF THE RESEARCH	14
NOTAȚII ȘI ABREVIERI	15
LISTA FIGURILOR.....	17
LISTA TABELELOR.....	20
I. STADIUL ACTUAL AL CERCETĂRII.....	21
I.1 Canabinoizii: prezentare generală	21
I.2 Canabinoizii: proprietăți fizico-chimice și spectrale	22
CAPITOLUL II. TEHNICI ANALITICE PENTRU PROFILAREA FITOCANABINOIDELOR A CANABISULUI SI A PRODUSELOR PE BAZĂ DE CANABIS.....	40
II.1. Aspecte teoretice privind canabisul si produsele pe bază de canabis	40
II.1.1. Fitocanabinoizi	40
II.1.2. Utilizarea <i>C. sativa</i>.....	41
II.1.3. Necesitatea investigarii fitocanabinoizilor din <i>C. sativa</i> și din produsele pe bază de canabis.....	42
II.2. Metode analitice pentru profilarea fitocanabinoizilor	43
II.2.1. Tehnici de pregătire a probelor	43
II.2.2. Analiza instrumentală.....	49
II.3. Concluzii și direcții viitoare.....	56
CAPITOLUL III TEHNICI DE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ ULITIZATE PENTRU PRELUCRAREA DATELOR SPECTRALE	58
III.1.Introducere	58
III.2.Rețele neuronale artificiale	58

III.3. Analiza hierarhica a clusterelor	Error! Bookmark not defined.
III.4. Decizii multi-criteriale	61
III.5. Regresia liniară prin metoda celor mai mici pătrate	62
III.7. Concluzii	63
CAPITOLUL IV CONTRIBUTII PROPRII PRIVIND METODE DE INTELIGENTA ARTIFICIALA APLICATE PENTRU DETECTIA CANABINOIZILOR.....	64
IV.1. Studiu privind activitatea toxicologică a unor canabinoizi sintetici JWH.....	64
IV.2. Caracterizarea ATR-FTIR a canabinoizilor sintetici Huffman	72
IV.3. Rețele neuronale artificiale aplicate pentru identificarea canabinoizilor JWH pe baza descriptorilor structurali	77
IV.4. Selectia laserului cuantic în cascadă (QCL) care echipează un nou scanner cu infraroșu cu fibră tubulară conceput pentru a detecta noi substanțe psihoactive (NPS)84
IV.5. Model QSAR bazat pe descriptorii moleculari, construiți pentru a prezice afinitatea de legare CB1 a canabinoizilor JWH [80]	94
CONCLUZII GENERALE ȘI DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE ȘI DEZVOLTARE.....	101
BIBLIOGRAFIE	106

CONTENT

SUMMARY AND STRUCTURE OF THE SCIENTIFIC WORK	9
MOTIVATION FOR CHOOSING THE RESEARCH TOPIC	9
RESEARCH OBJECTIVES.....	11
SUMMARY AND STRUCTURE OF THE SCIENTIFIC WORK.....	12
MOTIVATION FOR CHOOSING THE RESEARCH TOPIC.....	13
OBJECTIVES OF THE RESEARCH.....	14
NOTATIONS AND ABBREVIATIONS.....	15
LIST OF FIGURES.....	17
LIST OF TABLES.....	20
I. CURRENT STATE OF RESEARCH.....	21
I.1 Cannabinoids: overview.....	21
I.2 Cannabinoids: physico-chemical and spectral properties.....	22
CHAPTER II. ANALYTICAL TECHNIQUES FOR PHYTOCANNABINOID PROFILING OF CANNABIS AND CANNABIS-BASED PRODUCTS.....	40
II.1. Theoretical aspects regarding cannabis and cannabis-based products.....	40
II.1.1. Phytocannabinoids.....	40
II.1.2. Use of <i>C. sativa</i>.....	41
II.1.3. The need to investigate phytocannabinoids in <i>C. sativa</i> and cannabis-based products.....	42
II.2. Analytical methods for the profiling of phytocannabinoids.....	43
II.2.1. Sample preparation techniques.....	43
II.2.2. Instrumental analysis.....	49
II.3. Conclusions and future directions.....	56
CHAPTER III ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNIQUES USED FOR SPECTRAL DATA PROCESSING.....	58
III.1. Introduction.....	58
III.2. Artificial neural networks.....	58

III.3. Hierarchical analysis of clusters.....	60
III.4. Multi-criteria decisions.....	61
III.5. Linear regression based on the least squares method.....	62
III.6. Conclusions.....	63
CHAPTER IV PERSONAL CONTRIBUTIONS REGARDING ARTIFICIAL INTELLIGENCE METHODS APPLIED FOR THE DETECTION OF CANNABINOIDS.....	64
IV.1. Study on the toxicological activity of some synthetic cannabinoids JWH.....	64
IV.2. ATR-FTIR characterization of Huffman synthetic cannabinoids	72
IV.3. Artificial neural networks applied to the identification of JWH cannabinoids based on structural descriptors.....	77
IV.4. Selection of the quantum cascade laser (QCL) equipping a new hollow fiber infrared scanner designed to detect new psychoactive substances (NPS).....	84
IV.5. QSAR model based on molecular descriptors, built to predict the CB1 binding affinity of JWH cannabinoids.....	94
GENERAL CONCLUSIONS AND FUTURE DIRECTIONS OF RESEARCH AND DEVELOPMENT.....	101
BIBLIOGRAPHY	106

REZUMATUL ȘI STRUCTURA LUCRĂRII ȘTIINȚIFICE

Lucrarea de doctorat este formata din patru capitole. Capitolul I prezinta stadiul actual al cercetării privind proprietățile fizico-chimice și spectrale ale principalilor canabinoizi sintetici. Capitolul II detaliaza aspecte teoretice privind fitocanabinoidele, canabisul și produsele pe bază de canabis. Tot în acest capitol sunt prezentate metode analitice folosite pentru profilarea fitocanabinoizilor. Capitolul III detaliaza metode de inteligență artificială aplicabile pentru detectia canabinoizilor, precum rețele neuronale artificiale, analiza ierarhica a clusterelor, regresia liniară prin metoda celor mai mici pătrate.

În ultimul capitol al lucrării sunt detaliate contribuții proprii privind METODE DE INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ APLICATE PENTRU DETECTIA CANABINOIZILOR. Un prim studiu a vizat estimarea activității toxicologice a unor canabinoizi sintetici JWH cu ajutorul software-ului PROTOX. Un al doilea studiu prezintă analiza vibrațională a principalilor canabinoizi folosiți în baza de date cu ajutorul careia s-au realizat aplicațiile multivariate prezentate în continuare.

În al treilea studiu prezentăm două sisteme expert concepute pentru a recunoaște canabinoizii sintetici JWH și orice substanță nouă având o structură moleculară similară acestor droguri de abuz. În acest scop, am construit două ANN-uri, care au fost antrenate pentru a identifica canabinoizii sintetici JWH pe baza descriptorilor lor structurali, adică descriptori constituționali și numărul grupurilor funcționale. Eficiența fiecărui sistem expert în atribuirea corectă a identității de clasă a unui necunoscut a fost evaluată pe baza mai multor indici de merit și comparată. S-a determinat și importanța fiecărui tip de variabilă de intrare. Baza de date folosită a constat din 160 de compuși reprezentând substanțe de interes criminalistic precum drogurile (în principal canabinoizi sintetici, stimulente, halucinogene, narcotice și alte analgezice puternice), precursori sau omologi derivați ai acestora. Structura moleculară a fiecărui compus a fost pe deplin optimizată prin utilizarea metodei semiempirice de chimie cuantică AM1, folosind pachetul software HyperChem, versiunea 8.0.3. Fișierele care conțin moleculele optimizate au fost utilizate ca input pentru software-ul Dragon 5.5 pentru calcularea a 75 de descriptori structurali pentru fiecare compus, respectiv 41 de descriptori constituționali și 34 de numărări de grupuri funcționale.

În al patrulea studiu au fost prezentate metode multivariate aplicate pentru automatizarea detectiei amfetaminelor. Sistemul este dezvoltat pentru screening-ul amfetaminelor cu ajutorul unor instrumente spectrale portabile.

În ultimul studiu este prezentat un model QSAR ce a fost construit cu ajutorul descriptorilor moleculari pentru a prezice afinitatea de legare la receptorul CB1 a canabinoizilor JWH. Un set de 20 de canabinoizi JWH a fost folosit pentru a construi baza de date. Valorile experimentale ale constantei inhibitorii K_i a receptorului CB1 au fost colectate din literatură. Parametrul K_i caracterizează potența farmacologică a compușilor. Mai precis, reprezintă concentrația de inhibitor care este necesară pentru a scădea viteza maximă a reacției la jumătate. Pentru optimizarea geometriei 3D a compușilor studiați a fost utilizat pachetul software HyperChem 8.03. Optimizarea s-a realizat pe baza metodei semi-empirice cuantice-chimice AM1.

MOTIVAȚIA PENTRU ALEGEREA TEMEI DE CERCETARE

Medicamentele sintetice, atât legale cât și ilegale, au cunoscut o expansiune puternică în ultimii ani în toată lumea. Noi derivați sintetici, precum canabinoizii sintetici și amfetaminele, sunt confiscate în raziile privind piața ilegală de droguri.

În ultimele decenii, consumul de droguri a crescut semnificativ, mai ales în rândul tinerilor. Consumul de narcotice este un fenomen care este în creștere și este direct proporțional cu numărul de decese înregistrate la nivel mondial. Majoritatea cercetărilor sugerează că vârsta critică de risc pentru începutul consumului de substanțe interzise este pubertatea.

Procesului de identificare și recunoaștere a noilor structuri chimice este costisitor și de durată. Din acest motiv, autoritățile mondiale, europene și naționale din acest domeniu încurajează cercetătorii să dezvolte soluții analitice care să permită identificarea de noi substanțe ilicite cât mai rapid și eficient posibil.

Ca atare este necesară dezvoltarea de noi instrumente și metode analitice pentru identificarea mai rapidă a substanțelor noi dezvoltate în laboratoarele clandestine, pentru ca organele de drept să poată urmări penal pe cei care produc, dețin, comercializează și/sau folosesc substanțe ilegale. Această teză descrie astfel de soluții, dezvoltate pe baza metodelor spectroscopice și ale inteligenței artificiale, cu aplicații în inginerie industrială, industria farmaceutică și tehnologia medicală.

OBIECTIVELE URMĂRITE ALE CERCETĂRII

Principalele obiective științifice ale lucrării au vizat:

- realizarea unei cercetari bibliografice privind proprietatile fizico-chimice si spectrale ale canabinoizilor sintetici JWH; descriptori moleculari; metode chimiometrice aplicabile pentru recunoașterea identității de clasă a substantelor, în special a rețelelor ANN;
- estimarea activitatii toxicologice a unor canabinoizi sintetici JWH.
- caracterizarea fizico-chimică a noilor canabinoizi sintetici pe baza descriptorilor moleculari;
- construirea unui model QSAR bazat pe descriptori moleculari construit pentru a prezice afinitatea de legare la receptorul CB1 a canabinoizilor JWH;
- construirea unui model multivariat pentru automatizarea detectiei amfetaminelor cu ajutorul unor instrumente spectrale portabile.
- construirea unor sisteme expert concepute pentru a recunoaște canabinoizii sintetici JWH și orice substanță nouă având o structură moleculară similară acestor droguri de abuz;
- construirea unor rețele neuronale artificiale pentru identificarea canabinoizii sintetici folosind descriptori structurali.

SUMMARY AND STRUCTURE OF THE SCIENTIFIC WORK

The doctoral thesis consists of four chapters. Chapter I describes the current state of the research regarding the physical-chemical and spectral properties of the main synthetic cannabinoids. Chapter II details aspects regarding the properties and biological activity of phytocannabinoids, cannabis and cannabis-based products, as well as analytical methods for the profiling of phytocannabinoids. Chapter III presents several methods that can be applied for the detection of cannabinoids, such as artificial neural networks, hierarchical cluster analysis, and linear least squares regression.

In the last chapter, the original contributions regarding ARTIFICIAL INTELLIGENCE METHODS APPLIED FOR THE DETECTION OF CANNABINOIDS are detailed. A first study was performed in order to estimate the toxicological activity of some JWH synthetic cannabinoids based on the PROTOX software. A second study presents the vibrational analysis of the main cannabinoids included in the database that was further used for developing the multivariate applications presented in this chapter.

The third study presented in this thesis presents two artificial neural networks built for the identification of JWH cannabinoids, and any other new compound having a molecular structure similar to these drugs, based on structural descriptors. Two expert systems were developed. To this end, we built two ANNs, which were trained to identify JWH synthetic cannabinoids based on their structural descriptors, i.e. constitutional descriptors and functional group counts. The efficiency of each expert system in correctly assigning the class identity of an unknown was evaluated based on several figures of merit and compared. The importance of each type of input variable was also determined. The database consisted of 160 compounds representing substances of forensic interest such as drugs (mainly synthetic cannabinoids, stimulants, hallucinogens, narcotics and other strong analgesics), their precursors or derivative counterparts. The molecular structure of each compound was fully optimized using the AM1 semiempirical quantum chemistry method using the HyperChem 8.0.3 software. The files containing the optimized molecules were used as input to Dragon 5.5 software to calculate 75 structural descriptors for each compound, namely 41 constitutional descriptors and 34 functional group counts.

The fourth study presents multivariate methods applied for automatizing the detection of amphetamines. The system was developed for screening for amphetamines by using portable spectral instruments.

The last study presents a QSAR model based on molecular descriptors that was built to predict CB1 receptor binding affinity of JWH cannabinoids. A set of 20 JWH cannabinoids was used to build the database. Experimental values of the inhibitory constant K_i of the CB1 receptor were collected from the literature. The K_i parameter characterizes the pharmacological potency of the compounds. More specifically, it represents the concentration of inhibitor that is required to halve the maximum rate of the reaction. HyperChem 8.03 Software was used to optimize the 3D geometry of the studied compounds. The optimization was carried out based on the semi-empirical quantum-chemical method AM1.

MOTIVATION FOR CHOOSING THE RESEARCH TOPIC

Synthetic drugs, legal and illicit, have experienced strong expansion worldwide in recent years. New synthetic derivatives, such as synthetic cannabinoids and amphetamines, are seized on raids targeting the illegal market of drugs of abuse.

Narcotics use is a phenomenon that is growing especially among young people. Drug consumption is a continuously growing phenomenon that is proportional to the number of deaths recorded worldwide. Most research suggests that puberty is the critical age of risk for the beginning of the illicit drug abuse.

The process of identification and recognition of novel chemical structures is costly and time-consuming. For this reason, world, European and national agencies involved in the fight against drugs of abuse encourage scientists to develop analytical solutions allowing a fast and efficient identification of the new illicit drugs.

Hence, the development of new instruments and analytical methods allowing a faster identification of new psychotropic substances synthesized in clandestine laboratories is highly necessary, so that law enforcement officers can bring to trial those involved in the production, storage, sales and / or use illegal substances. This thesis describes the solutions that were developed to this aim based on artificial intelligence and spectroscopic methods. These applications can be useful in industrial engineering, pharma industry and biomedical industry.

OBJECTIVES OF THE RESEARCH

The main scientific objectives of the work are the following:

- overview of the current state of the art regarding the chemico-physical and spectral properties of JWH synthetic cannabinoids; molecular descriptors; chemometrical methods used for the recognition of the class identity of a compound, especially ANNs;
- estimation of the toxicological activity of some JWH synthetic cannabinoids;
- physico-chemical characterization of new synthetic cannabinoids based on molecular descriptors;
- development of a QSAR model based on molecular descriptors built to predict the affinity of binding to the CB1 receptor of the JWH cannabinoids;
- building a multivariate model designed to automatize the detection of amphetamines by using portable spectral instruments;
- building experts systems designed to detect JWH synthetic cannabinoids and any other novel substance having a molecular structure similar to these drugs of abuse;
- Building artificial neural networks for the identification of JWH synthetic cannabinoids using structural descriptors.

NOTAȚII ȘI ABREVIERI

ROS - specii de radicali de oxigen
COX - ciclo-oxigenaza
LDL- lipoproteine cu densitate mică
QSAR - corelația cantitativă dintre structură și activitate
IR- Spectroscopia în Infraroșu
NIR - domeniul IR apropiat
MIR - domeniul IR mediu
FIR - domeniul IR îndepărtat
v - vibrații de valență
vs - vibrație de întindere simetrică
vas - vibrație de întindere antisimetrice
 β - vibrație de deformare
 β_{sc} vibrații de deformare în plan (forfecare)
 β_{rock} vibrații de deformare în plan (pendulare)
 β_{wag} vibrații de deformare în afara planului (balansare)
 β_{tw} vibrații de deformare în afara planului (răsucire)
 \square -vibrații de torsiune
FTIR – spectrometrie in infrarosu (IR) cu transformata Fourier
ATR-FTIR - spectrometrie FTIR cu dispozitiv ATR (reflexie totală atenuată)
DFT - teoria funcționalei de densitate
LC – cromatografie lichida
LDA - aproximația densității locale
GGA - aproximația generalizată a gradientului
B3LYP - funcțională hibridă cu 3 parametri a lui Becke, care folosește funcționala de corelație LYP formulată de Lee, Yang și Par
PED - distribuția energiei potențiale
PCA - analiza în componente principale
MLR - regresia liniară multiplă
MS - sume modificate
XRD - difracție de raze X
NMR - rezonanță magnetică nucleară
RMSE - eroarea medie pătratică
ADM - matricea de deplasare atomică
EC50- concentrația molară a unui agonist care produce 50% din efectul inhibitor maxim posibil
ELUMO - energia celui mai jos orbital molecular liber
EHOMO - energia celui mai înalt orbital molecular ocupat
LogP- coeficientul de partiție octanol/apă
DM - momentul de dipol
Hy - factorul de hidrofilicitate
SAA - aria suprafeței accesibilă solventului
TPSA - aria suprafeței polare folosind contribuții polare de N, O, S

MW - masa moleculară
V - volumul molecular
AMR - refractivitatea molară Ghose-Crippen
HBD - numărul de donori de legături de hidrogen
HBA - numărul de acceptori de legături de hidrogen
 η - duritate chimică
 σ - flexibilitatea chimică
IE - potențialul de ionizare
EA - afinitatea electronică
 χ - electronegativitate
 ω - indice de electrofilicitate
Egap - diferența dintre energiile orbitalilor HOMO și LUMO
Sav - aria suprafeței Van der Waals a moleculei
HE - energia de hidratare
Pol - polarizabilitatea moleculară
Emin - energia minimă
Et - energia totală
DHF - căldura de formare
Ee - energia electronică
MEP - potențialul electrostatic molecular
Ro5 - Regulile lui Lipinski / "Regula celor cinci"

LISTA FIGURILOR

- Figura 1.1. Structura moleculara a JWH-122
Figura 1.2. Spectrul ATR-FTIR al JWH-122
Figura 1.3. Structura moleculara a JWH-200
Figura 1.4. Spectrul ATR-FTIR al JWH-200
Figura 1.5. Structura moleculara a JWH-203
Figura 1.6. Spectrul ATR-FTIR al JWH-203
Figura 1.7. Structura moleculara a JWH-018
Figura 1.8. Spectrul ATR-FTIR al JWH-018
Figura 1.9. Structura moleculara a JWH-018 Adamantyl Carboxamide
Figura 1.10. Spectrul ATR-FTIR al JWH-018 Adamantyl Carboxamide
Figura 1.11. Structura moleculara a JWH-018 Benzimidazole
Figura 1.12. Spectrul ATR-FTIR al JWH-018 Benzimidazole
Figura 1.13. Structura moleculara a JWH-022
Figura 1.14. Spectrul ATR-FTIR al JWH-022
Figura 1.15. Spectrul ATR-FTIR al JWH-019
Figura 1.16. Structura moleculara a JWH-210
Figura 1.17. Spectrul ATR-FTIR al JWH-210
Figura 1.18. Structura moleculara a JWH-073
Figura 1.19. Spectrul ATR-FTIR al JWH-073
Figura 1.20. Structura moleculara a JWH-081
Figura 1.21. Spectrul ATR-FTIR al JWH-081
Figura 1.22. Structura moleculara a JWH-122
Figura 1.23. Spectrul ATR-FTIR al JWH-250
Figura 1.24. Structura moleculara a JWH-307
Figura 1.25. Spectrul ATR-FTIR al JWH-307
Figura 1.26. Structura moleculara a fluoro-AB-PINACA
Figura 1.27. Spectrul ATR-FTIR al fluoro-AB-PINACA
Figura 1.28. Spectrul ATR-FTIR al 5F-ADBICA
Figura 1.29. Structura moleculara a AB-FUBINACA
Figura 1.30. Spectrul ATR-FTIR al AB-FUBINACA
Figura 3.1 Structura unui neuron
Figura 3.2 Metoda celui mai apropiat vecin
Figura 3.3 Metoda celui mai departat vecin
Figura 3.4 Dendrograma (arbore de clasificare)
Figura 3.5 Reprezentarea unei drepte de regresie
Figura 4.1.1. Structura moleculară optimizată a canabinoidului JWH-018
Figura 4.1.2. Structura moleculara 2D a JWH-018
Figura 4.1.3. Structura moleculara 2D a THC
Figura 4.1.4. Solubilitatea apoasă a canabinoizilor JWH studiată în comparație cu THC.
Figura 4.1.5. Distribuția logS în medicamentele comercializate
Figura 4.1.6. Promiscuitatea caco-2 a canabinoizilor JWH studiată în comparație cu THC

Figura 4.1.7. Probabilitatea trecerii prin bariera hematoencefalică BBB+ a canabinoizilor JWH studiatii în comparație cu THC

Figura 4.1.8. Toxicitatea acută la șobolan a canabinoizilor JWH studiatii în comparație cu THC

Figura 4.1.9. Rezultatele toxicității *Tetrahymena pyriformis* (TPT) obținute pentru canabinoizii JWH studiatii în comparație cu THC

Figura 4.1.10. Estimarea toxicității pentru canabinoizii JWH studiatii în comparație cu THC

Figura 4.2.1. Analiza comparativă a canabinoidului sintetic JWH 200 ((1-(2-Morfolin-4-iletii) formează și indol-3-il)-naftalen-1-ilmetanonă) cu compusul părinte JWH 018 (Naphthalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanonă)

Figura 4.2.2. Analiza comparativă a canabinoidului sintetic JWH 122 ((4-metil-1-naftil)-(1-pentilindol-3-il)metanonă) cu compusul de bază JWH 018 (Naftalen-1-il-(1-pentilindol) -3-il)metanonă

Figura 4.2.3. Analiza comparativă a canabinoidului sintetic JWH 019 (1-hexil-3-(naftalen-1-oil)indol) cu compusul părinte JWH 018 (naftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanonă)

Figura 4.2.4. Analiza comparativă a canabinoidului sintetic JWH 022 (1-naftalenil[1-(4-penten-1-il)-1H-formă, de asemenea, indol-3-il]-metanonă) cu compusul părinte JWH 018 (Naftalen- 1-il-(1-pentilindol-3-il)metanonă)

Figura 4.2.5. Analiza comparativă a canabinoidului sintetic JWH 210 (4-etilnaftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanonă) cu compusul de bază JWH 018 (Naftalen-1-il-(1-pentilindol-3) -il)metanonă)

Figura 4.2.6. Analiza comparativă a canabinoidului sintetic JWH 073 (naftalen-1-il-(1-butilindol-3-il)metanonă) cu compusul părinte JWH 018 (naftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanonă)

Figura 4.3.1. Structurile moleculare generale ale canabinoizilor JWH modelați.

Figura 4.3.2. Eroarea RMS normalizată în procesul de instruire vs. numărul de cicluri de învățare pentru rețeaua CD-ANN.

Figura 4.3.3. Eroarea RMS normalizată în procesul de instruire vs. numărul de cicluri de învățare pentru rețeaua FG-ANN.

Figura 4.3.4. Importanța variabilelor de intrare pentru sistemele expert (a) 41CD-ANN și (b) FG-ANN.

Figura 4.3.5. Structurile moleculare ale falselor pozitive identificate cu sistemul expert FG-ANN.

Figura 4.4.1. Funcțiile pondere obținute pentru ferestrele spectrale ale laserelor cuantice în cascadă (QCL): a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}).

Figura 4.4.2. Efectul ponderării cu funcția w_{MT}^2 a spectrelor vibraționale inițiale ale amfetaminelor stimulante (cod de clasa M) înregistrate în ferestrele spectrale ale laserelor cuantice în cascadă (QCL): a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}). Linia întreruptă reprezintă spectrul mediu al efedrinelor, iar linia continuă spectrul mediu preprocesat.

Figura 4.4.3. Efectul ponderării cu funcția w_{MT}^2 a spectrelor vibraționale inițiale ale amfetaminelor halucinogene (cod de clasa T) înregistrate în ferestrele spectrale ale laserelor cuantice în cascadă (QCL): a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}). Linia întreruptă reprezintă spectrul mediu al efedrinelor, iar linia continuă spectrul mediu preprocesat.

Figura 4.4.4. Efectul preprocesării cu funcția w_{MT}^2 a spectrelor vibraționale inițiale ale efedrinelor (cod de clasă E) înregistrate în ferestrele spectrale ale laserelor cuantice în cascadă (QCL): a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}). Linia întreruptă reprezintă spectrul mediu al efedrinelor, iar linia continuă spectrul mediu preprocesat.

Figura 4.4.5. Efectul preprocesării cu funcția w_{MT}^2 asupra spectrelor vibraționale inițiale ale negativelor (cod de clasă N) înregistrate în ferestrele spectrale ale laserelor cuantice în cascadă (QCL): a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}). Linia întreruptă reprezintă spectrul mediu al efedrinelor, iar linia continuă spectrul mediu preprocesat.

Figura 4.4.6. Variația cumulată explicată a componentelor principale: a) UT7 (1550 -1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}).

Figura 4.4.7. Graficele scorurilor obținute cu spectrele preprocesate cu funcția w_{MT}^2 înregistrate în ferestrele spectrale ale: a) QCL UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) QCL UT8 (1405-1150 cm^{-1}).

Figura 4.4.8. Suprapunerea estimată a clusterelor estimată cu ajutorul scorurilor PC1: a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}).

Figura 4.4.9. Suprapunerea estimată a clusterelor estimată cu ajutorul scorurilor PC2: a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}).

Figura 4.4.10. Suprapunerea estimată a clusterelor estimată cu ajutorul scorurilor PC3: a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}).

Figura 4.4.11. Indicele mediu Silhouette obținut pe baza scorurilor primelor două componente principale (PC1 și PC2): a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}).

Figura 4.4.12. Indicele mediu Silhouette obținut pe baza scorurilor primelor trei componente principale (PC1, PC2 și PC3) în domeniul spectral: a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}).

Figura 4.4.13. Dendrograma construită cu scorurile primelor două componente principale (PC1 și PC2) obținute cu spectrele preprocesate w_{MT}^2 înregistrate în fereastra spectrală a QCL UT7 (1550-1330 cm^{-1}).

Figura 4.4.14. Dendrograma construită cu scorurile primelor două componente principale (PC1 și PC2) obținute cu spectrele preprocesate w_{MT}^2 înregistrate în ferestrele spectrale ale QCL UT8 (1405-1150 cm^{-1}).

Figura 4.5.1. Structura moleculară a JWH-018, care este compusul reprezentativ al grupului de canabinoizi JWH.

Figura 4.5.2. Graficul ponderilor PCA pentru descriptorii de sarcină.

Figura 4.5.3. Graficul ponderilor PCA pentru indicii de conectivitate.

Figura 4.5.4. Graficul ponderilor PCA pentru descriptorii WHIM.

Figura 4.5.5. Graficul ponderilor PCA pentru descriptorii topologici.

Figura 4.5.6. Valori estimate vs. experimentale pentru $\text{Log}(K_i)$.

LISTA TABELELOR

- Tabelul 1.1. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale JWH-122
- Tabelul 1.2. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale JWH-200
- Tabelul 1.3. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale JWH-203
- Tabelul 1.4. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale JWH-018
- Tabelul 1.5. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale JWH-018 Adamantyl Carboxamide
- Tabelul 1.6. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale JWH-018 Benzimidazole
- Tabelul 1.7. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale JWH- JWH-022
- Tabelul 1.8. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale JWH-019
- Tabelul 1.9. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale JWH-210
- Tabelul 1.10. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale JWH-073
- Tabelul 1.11. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale JWH-081
- Tabelul 2.2. Analiza comparativa a diverselor tehnici de pregătire a probelor pentru analiza fitocanabinoidelor și produselor pe bază de cannabis.
- Tabelul 1.12. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale JWH-250
- Tabelul 1.13. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale JWH-307
- Tabelul 1.14. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale fluoro-AB-PINACA
- Tabelul 1.15. Proprietăți fizico-chimice și spectrale ale 5F-ADBICA
- Tabelul 2.1. Analiza comparativa a diverselor tehnici de pregătire a probelor pentru analiza fitocanabinoidelor și produselor pe bază de cannabis.
- Tabelul 2.2. Tehnici analitice pentru profilarea fitocanabinoidelor cannabisului și produselor pe bază de cannabis.
- Tabelul 4.1.1. Estimarea toxicității orale și raportul modelului de toxicitate obținut pentru JWH-018.
- Tabelul 4.2.1. Analiza spectrelor
- Tabelul 4.3.1. Denumirea și simbolul descriptorilor calculați pentru caracterizarea substanțelor de interes
- Tabelul 4.3.2. Rezultatele procesului de validare pentru rețelele CD-ANN și FG-ANN
- Tabelul 4.5.1. Matricea de corelație dintre cei cinci descriptori moleculari selectați
- Tabelul 4.5.2. Valori statistice caracteristice modelului MLR
- Tabelul 4.5.3. Coeficienții statistici ai modelului MLR

I. STADIUL ACTUAL AL CERCETĂRII

I.1 Canabinoizii: prezentare generală

Conform studiilor efectuate de instituțiile abilitate, cea mai mare cotă din valoarea pieței europene a drogurilor ilegale o atinge consumul de cannabis [1 - 3]. Producția de cannabis a devenit o sursă importantă de venit pentru crima organizată, iar consumul de cantități tot mai mari a dus la apariția, pe piața drogurilor, a numeroși canabinoizi sintetici în ultimii ani [4].

Aceste substanțe sunt sintetizate în laboratoarele clandestine, pentru a se obține efecte comparabile cu THC (tetrahidrocannabinol) - unul dintre principalii compuși activi ce se găsesc în cannabis în formă naturală [5 - 6].

Canabinoizii sunt substanțe a căror acțiune asupra organismului uman este foarte puternică, deoarece organismul uman prezintă 2 receptori pentru substanțele canabinoide, respective CB1 și CB2. Receptorul CB1 este exprimat la nivelul sistemului nervos central [7], plămâni, ficat și rinichi, iar CB2 este exprimat la nivelul sistemului imun și a celulelor hematopoietice.

John William Huffman (profesor emerit al catedrei de Chimie Organică - Universitatea Clemson) a descoperit, împreună cu echipa sa de cercetători, peste 450 de canabinoizi sintetici pe piața drogurilor din Europa, Asia, America și Australia [8]. Acestea sunt consumate atât prin ingerare de alimente în compoziția cărora sunt introduse aceste substanțe, cât și prin inhalare. Dintre canabinoizii sintetici descoperiți de John W. Huffman, enumer: JWH-018, JWH-018 adamantyl-carboxamide, JWH-018 Benzimidazole, JWH-019, JWH-022, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-203, JWH-210, JWH-250, JWH-307, substanțe care sunt descrise în prezenta lucrare.

Dintre tehnicile spectrale recomandate pentru analiza (detectia și identificarea) canabinoizilor sintetici, amintim GC-IR, GC-FTIR, FT-IR și ATR-FTIR [9].

ATR-FTIR este o metodă foarte utilă pentru identificarea canabinoizilor, datorită caracterului puțin volatil al acestora. Acest aspect îngreunează analiză prin metoda GC-FTIR, care, alături de GC-MS, constituie metodele de analiza clasice în identificarea a multor categorii de droguri. Spectroscopia în infraroșu (IR) combinată cu fenomenul de reflexie totală atenuată (ATR, eng. *Attenuated Total Reflection*) este o metodă foarte utilă pentru analiza primară a probelor. ATR-FTIR permite identificarea compușilor atât de natură organică, cât și anorganică. Această metodă spectrală oferă posibilitatea de a analiza, atât cantitativ cât și calitativ, probe aflate în diverse stări de agregare (solidă, lichidă, sub formă de pulbere sau pasta). Spre deosebire de GC-FTIR sau GC-MS, ATR-FTIR prezintă marele avantaj de a nu necesita o pregătire prealabilă a probelor analizate, ceea ce face ca această tehnică să fie foarte adecvată analizei *in-situ* a probelor, pentru luarea unei decizii motivate rapide în sensul confiscării bunurilor suspecte.

CAPITOLUL II. TEHNICI ANALITICE PENTRU PROFILAREA FITOCANABINOIDELOR A CANABISULUI SI A PRODUSELOR PE BAZĂ DE CANABIS

II.1. Aspecte teoretice privind canabisul si produsele pe bază de canabis

Cannabis sativa L. (*C. sativa L.*), din familia *Cannabaceae*, este cel mai mult cultivată, traficată, consumată și investigată, dar totuși cea mai notorie și controversată plantă din lume [11, 12]. Este una dintre cele mai vechi culturi cunoscute de omenire, cu primele înregistrări de utilizare datând din 3000 î.Hr. [13]. Este și una dintre cele mai frecvent utilizate fabrici în scopuri industriale și medicale, cu o piață legală globală estimată să atingă 147 de miliarde USD până la sfârșitul anului 2027, dar și cel mai răspândit drog de abuz din lume [11], cuprinzând aproximativ 200 de milioane de utilizatori globali. *I.1. Botanica C. sativa* *C. sativa* este o plantă dioică anuală cu flori masculine histaminate și flori feminine pistilate pe plante separate. Crește până la 5 m înălțime, cu frunze zimțate cu un model distinct de nervuri care se extinde până la vârfuri [14].

Inflorescențele plantelor femele produc mai multe ciorchini individuale de flori, un ciorchin mare pe trunchiul superior și diverse ciorchini mici în fiecare ramură, acoperite de glande tricom care conțin rășină bogată în fitocanabinoizi și terpenoizi. Fitocanabinoizii se acumulează în principal în glandele tricomialor cu tulpină și capitat-sesile, dar mai ales în cei din urmă [14]. *C. sativa* a fost clasificată pentru prima dată în 1753 de botanistul suedez Carolus Linnaeus (Carl Von Linné). Doua secole mai târziu, în ciuda utilizării pe scară largă, *C. sativa* este considerată o plantă cu organizare taxonomică neconcludentă și istorie evolutivă care fac obiectul unor dezbateri științifice constante [13, 15, 16].

Oficiul Națiunilor Unite pentru Droguri și Crimă (UNODC) [15] consideră că planta are o singură specie recunoscută, *C. sativa L.* [15–17], deși alți taxoni raportați pentru acest gen, cum ar fi *C. sativa subsp. sativa*, *C. sativa subsp. indica*, *C. sativa subsp. ruderalis*, *C. sativa subsp. spontanea*, *C. sativa subsp. kafiristanca* [13, 15–17]. Astăzi, din cauza dificultății de a distinge speciile de canabis fie din punct de vedere morfologic, fie chimic, și având în vedere schimbările continue care apar la subspecii în funcție de mediul de cultivare, denumirea *C. sativa* este considerată potrivită pentru toate plantele din gen [13, 15].

CAPITOLUL III TEHNICI DE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ UTILIZATE PENTRU PRELUCRAREA DATELOR SPECTRALE

III.1.Introducere

În această lucrare prezentăm o serie de cinci tehnici de inteligența artificială ce pot fi aplicate pentru identificarea automată a unor canabinoizi sintetici pe baza unor baze de date spectrale sau moleculare.

Piața neagră a drogurilor de abuz este în continuă schimbare, noi structuri chimice fiind frecvent introduse în circulație, pentru consum. De aceea identificarea cât mai rapidă și facilă a noilor substanțe este foarte importantă. Aceasta este un proces complex, deoarece în probele confiscate sunt întâlnite în permanență noi structuri moleculare, modificate controlat prin adăugarea, scoaterea sau schimbarea unor substituenți în diferite poziții pentru a putea ocoli rigourile legii. Astfel este necesară utilizarea unor sisteme de încredere, rapide și accesibile, care să fie capabile să prelucreză datele noi aferente probelor prelevate din teren și să le compare cu baze de date deja existente, ce cuprind informații despre substanțele ilicite cunoscute în scopul identificării naturii drogurilor recent descoperite.

Tehnici de inteligența artificială prezentate în continuare sunt: rețele neuronale artificiale (Artificial Neural Networks, ANN), analiza ierarhică a clusterelor (Hierarchical Cluster Analysis, HCA), decizii multi-criteriale (Multi-Criteria Decision Making, MCDM), regresia prin metoda celor mai mici pătrate generalizată (Generalized Least Squares Regression, GLSR).

Utilizarea acestor tehnici de analiză a datelor este foarte utilă pentru interpretarea datelor spectrale sau moleculare, care sunt foarte complexe. În general, este necesară o vastă experiență pentru identificarea substanțelor pe baza acestor date. Utilizarea bazelor de date și a metodelor de inteligența artificială ce automatizează identificarea probelor permite ca procesul de detecție și identificare să fie mult mai rapid. Prin analiză și compararea automată a datelor spectrale ale unei substanțe necunoscute cu un set de spectre de referință, metodele de inteligența artificială permit elucidarea atât a structurii moleculare a probelor analizate, cât și identificarea altor caracteristici fizico-chimice, sau chiar a provenienței probelor.

CAPITOLUL IV CONTRIBUTII PROPRII PRIVIND METODE DE INTELIGENTA ARTIFICIALA APLICATE PENTRU DETECTIA CANABINOIZILOR

IV.1. Studiu privind activitatea toxicologică a unor canabinoizi sintetici JWH [97]

Introducere

În ultimii ani, canabinoizii sintetici au devenit droguri recreative din ce în ce mai populare datorită proprietăților lor psihoactive [98]. Ele sunt abuzate în ciuda faptului că efectele lor toxice acute pot duce chiar la deces în anumite circumstanțe [99].

John William Huffman, un pionier în dezvoltarea acestor compuși, împreună cu echipa sa de cercetători, au descoperit peste 450 de canabinoizi sintetici. Dintre acestea, compusul numit JWH-018 este cel mai puternic și mai ușor de sintetizat canabinoid Huffman (vezi Figura 4.1.). Prin urmare, această clasă de substanțe sintetice este identificată cu acronimul „JWH”, urmat de un număr, care indică ordinea în care au fost identificați acești canabinoizi sintetici.

Deoarece canabinoizii JWH corespund celor doi receptori de canabinoizi CB1 și CB2 localizați în celulele sistemului nervos și în celulele sistemului imunitar [100], ei sunt responsabili de acțiuni toxice în sistemul nervos central și asupra imunității consumatorilor. Efectele toxice se datorează probabil stimulării puternice a receptorului CB1, deoarece canabinoizii sintetici au afinitate mare pentru acesta. Efectele adverse includ simptome precum agitație, hipertensiune arterială și hipokaliemie [101]. Aceiași indicatori de toxicitate au fost determinați și pentru cannabis (tetrahidrocannabinol, THC), care a fost ales ca și compus standard pentru că este cel mai cunoscut canabinoid natural.

În acest studiu sunt prezentate rezultatele unei analize comparative a toxicității canabinoizilor sintetici și naturali, în special a activității toxice ale canabinoizilor sintetici Huffman. Datele găsite în literatura de specialitate privind activitatea toxică a THC au fost coroborate cu calcule de toxicitate efectuate cu două pachete software, adică ADME-tox și PROTOX. Aceste măsuri de toxicitate au fost comparate cu cele care caracterizează THC, care a fost ales ca compus standard. Rezultatele confirmă că unii canabinoizi sintetici JWH sunt chiar mai toxici decât omologul lor natural.

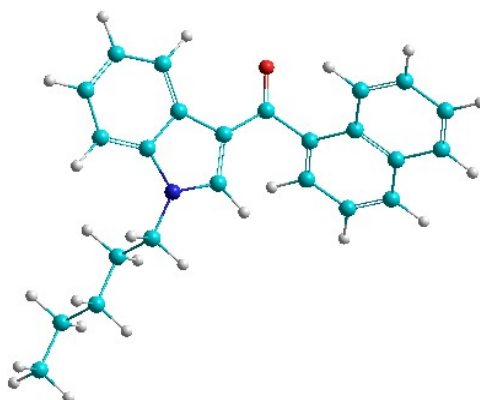


Fig. 4.1.1. Structura moleculară optimizată a canabinoidului JWH-018 [97]

Partea experimentală

Au fost analizați un număr de 32 de compuși, dintre care 31 sunt canabinoizi JWH. Toate sunt canabinoizi sintetici, cu excepția THC, care este singurul compus natural. Structurile 3D au fost reprezentate pornind de la structura moleculară a lui JWH-018 (vezi Figura 4.1.2) și comparate cu THC (vezi Figura 4.1.3).

În acest scop, geometriile moleculelor au fost optimizate pe baza metodei cuantice semi-empirice AM1, prin utilizarea programului *HyperChem*. Calculele de toxicitate au fost efectuate cu pachetele software *ADME-Tox* și *PROTOX*.

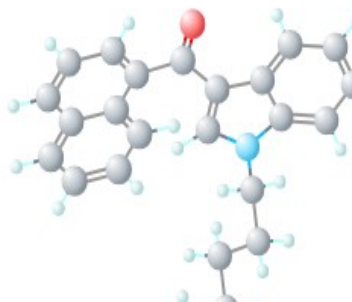


Fig. 4.1.2. Structura moleculară 2D a JWH-018 [97]

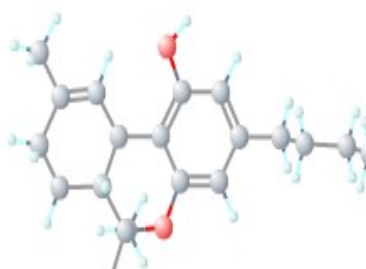
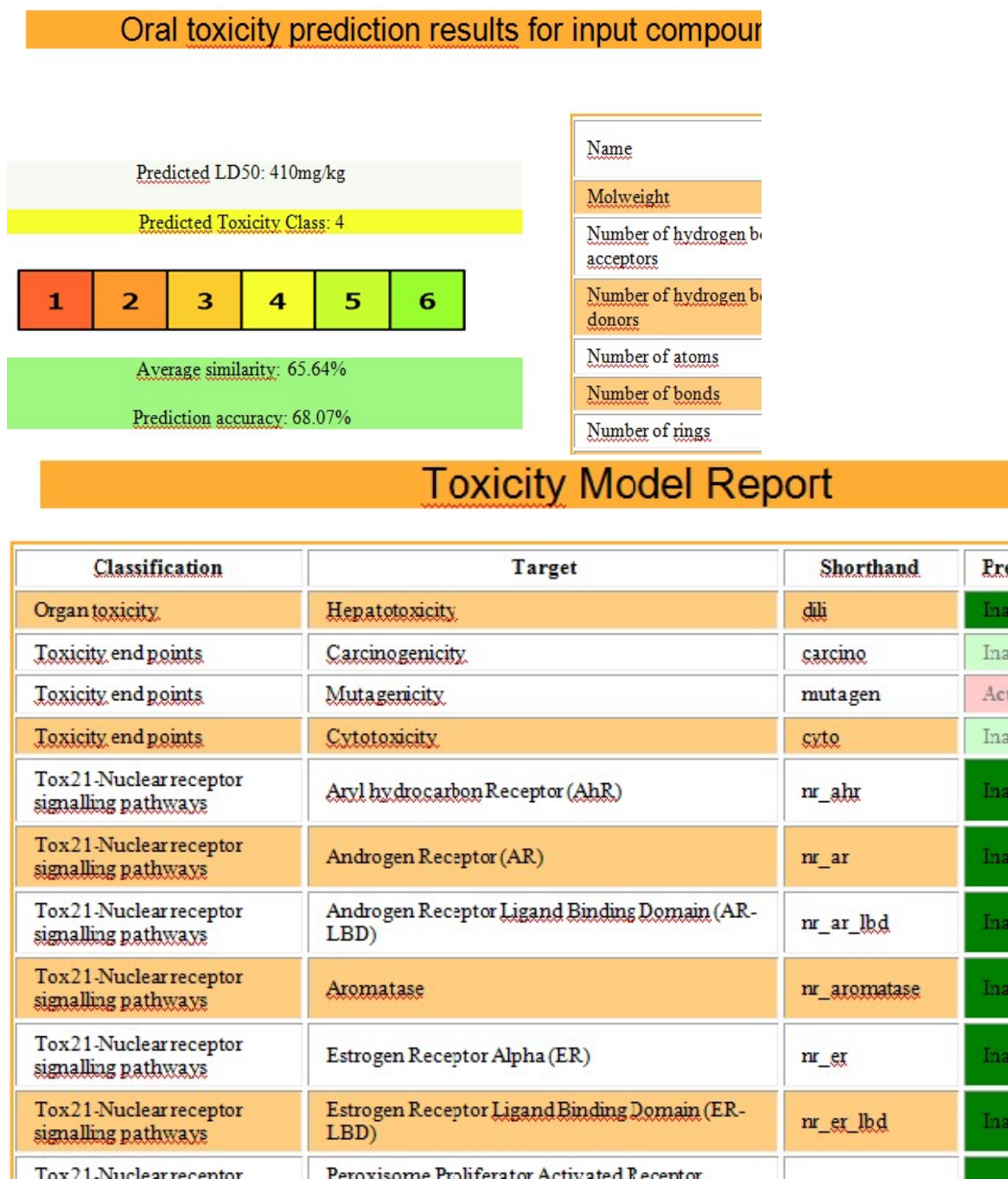


Fig. 4.1.3. Structura moleculară 2D a THC [97]

ADME-tox calculează parametri specifici toxicității canabinoizilor JWH. Parametrii de toxicitate indică o varietate de date relevante privind efectele secundare ale substanțelor analizate. Acești parametri ilustrează modul în care fiecare dintre compuși este absorbit, distribuit și metabolizat în corpul uman. De asemenea, au fost analizate toxicitatea acută la șobolan și toxicitatea *Tetrahymena Pyriformis*. Acești doi parametri sunt utilizați pentru determinările de laborator ale dozelor letale de substanțe.

Al doilea software, *PROTOX*, oferă informații despre imunotoxicitatea, mutagenitatea și citotoxicitatea compușilor analizați. Ambele pachete software, *ADME-tox* și *PROTOX*, procesează datele începând cu formula moleculară SMILES a compușilor. Aceste formule au fost preluate de pe site-ul *PubChem* [102].

Tabelul 4.1.1. Estimarea toxicității orale și raportul modelului de toxicitate obținut pentru JWH-018. [97]



Rezultate și discuții

Estimarile cantitative au fost calculate cu *ADME-tox* pentru toți compușii studiați. Figura 4.1.4 prezintă solubilitatea apoasă determinată pentru compușii vizați. Aceasta proprietate afectează în mod semnificativ caracteristicile de absorbție și distribuție ale unui medicament. Majoritatea medicamentelor de pe piață au o valoare logS estimată mai mare de -4 (vezi Figura 4.1.5). De obicei, o solubilitate scăzută este asociată cu o absorbție proastă. Prin urmare, compușii slab solubili sunt de obicei evitați.

Figura 4.1.4 indică faptul că, în cazul canabinoizilor JWH, numai JWH-260 are o solubilitate apoasă comparabilă cu THC. Mulți alți canabinoizi JWH au o solubilitate apoasă de aproximativ -4, de ex. JWH-046, JWH-098, JWH-148, JWH-153, JWH-159 și JWH-211. Toți canabinoizii JWH studiați au o solubilitate apoasă mai mică de -3.

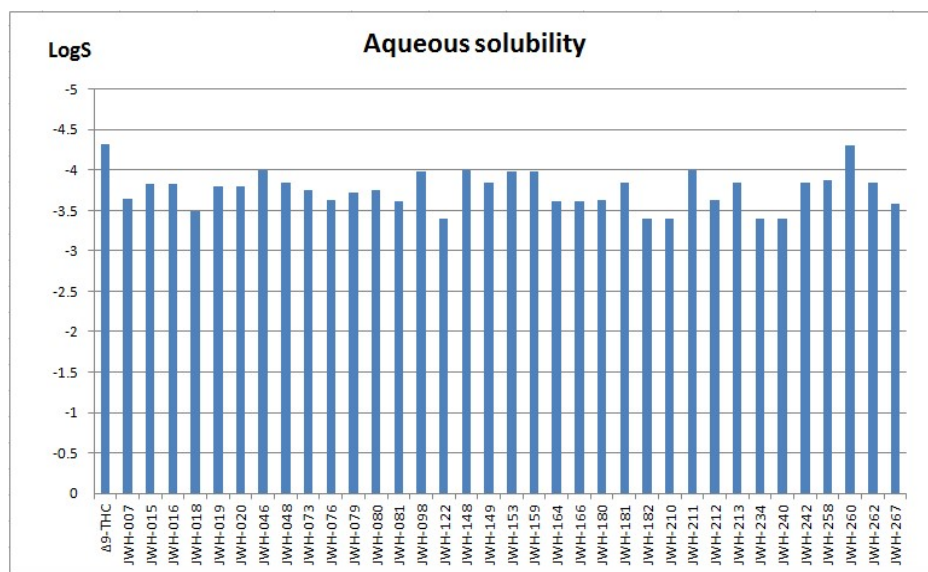


Fig. 4.1.4. Solubilitatea apoasă a canabinoizilor JWH studiați în comparație cu THC [97]

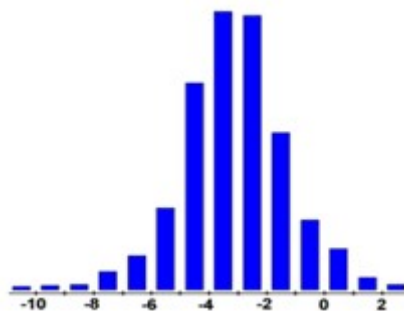


Fig. 4.1.5. Distribuția logS în medicamentele comercializate [97]

Parametrul de promiscuitate Caco-2 este utilizat pentru evaluările de toxicitate și se referă la o linie celulară de cancer epitelial de colon uman care este utilizată pentru a modela absorbția intestinală umană a medicamentelor. Promiscuitatea enzimatică se referă la capacitatea unei enzime de a cataliza o reacție secundară fortuită pe lângă reacția principală. Acest parametru este evaluat pe baza parametrului $\log P_{app}$, adică permeabilitatea membranei pasive in vitro în celula Caco-2.

Rezultatele obținute cu privire la promiscuitatea Caco-2 a canabinoizilor JWH studiați sunt prezentate în Figura 4.1.6. Cea mai mare valoare $\log P_{app}$, a doua după cea determinată pentru compusul natural THC, a fost obținută pentru JWH-267. Valori puțin mai mici au fost obținute pentru JWH-098, JWH-153 și JWH-159.

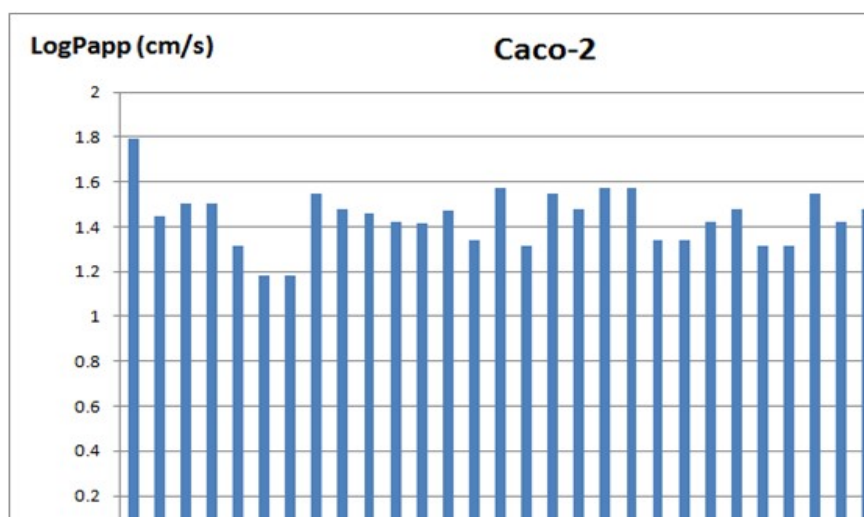


Fig. 4.1.6. Promiscuitatea caco-2 a canabinoizilor JWH studiatii în comparație cu THC [97]

Au fost obținute și alte predicții calitative ADME-tox pentru compușii studiați. Figura 4.1.7 prezintă rezultatele obținute cu privire la bariera hematoencefalică BBB+. Această barieră membrară semipermeabilă este foarte selectivă și separă sângele circulant de creier și lichidul extracelular din sistemul nervos central (SNC).

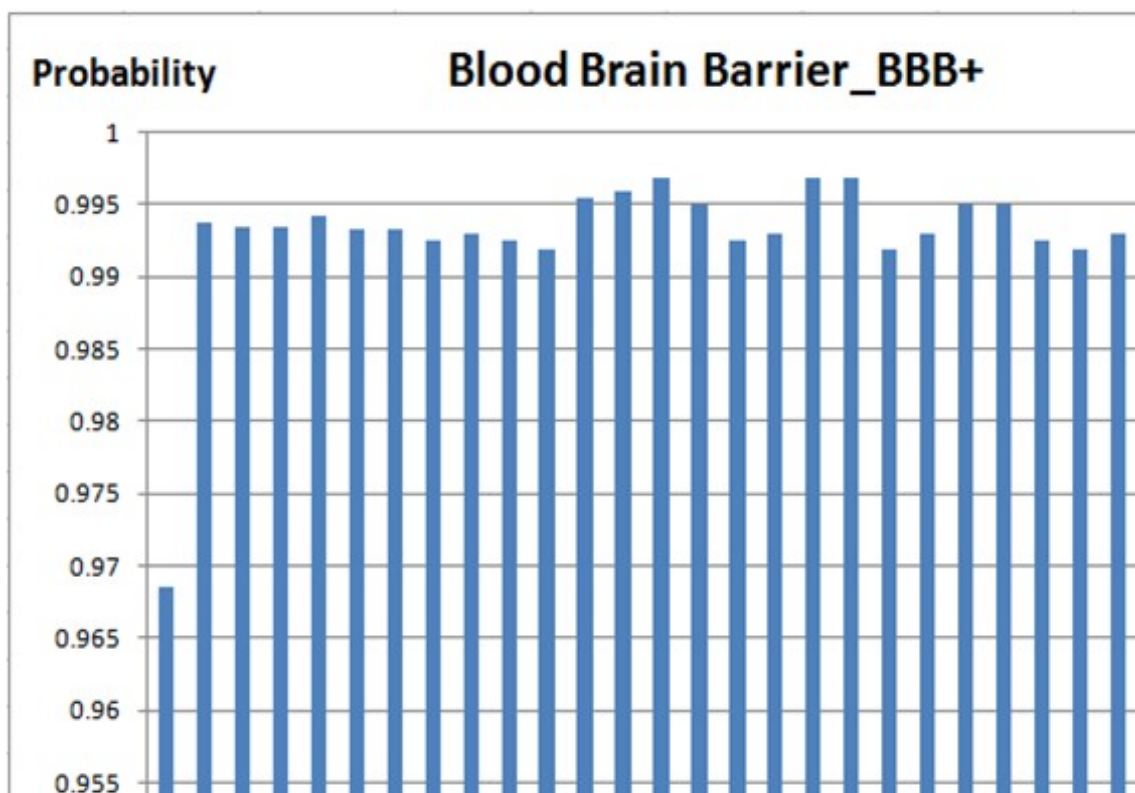


Fig. 4.1.7. Probabilitatea trecerii prin bariera hematoencefalică BBB+ a canabinoizilor JWH studiatii în comparație cu THC [97]

Bariera hemato-encefalică funcționează eficient pentru a proteja creierul de circulația agenților patogeni. În consecință, infecțiile cauzate de sângele creierului sunt rare și atunci când sunt foarte greu de tratat. Bariera hemato-encefalică devine mai permeabilă în timpul inflamației. În unele cazuri, un medicament ar trebui să fie administrat direct în lichidul

cefalorahidian (LCR), unde poate pătrunde în creier prin traversarea barierei sânge-lichide cerebrale.

Din acest punct de vedere, Figura 4.1.7 indică faptul că toți canabinoizii JWH studiați au o probabilitate semnificativ mai mare decât THC, omologul lor natural. Prin urmare, putem concluziona că toți acești compuși sunt într-adevăr mai toxici pentru creier decât THC. Cele mai mari probabilități au fost obținute pentru JWH-081, JWH-164 și JWH-166.

Un alt parametru care a fost studiat a fost toxicitatea acută la șobolan. Toxicitatea acută descrie efectele adverse ale unei substanțe. Acest efect poate apărea dintr-o singură sau mai multe expuneri în mai puțin de 24 de ore. Toxicitatea este considerată acută dacă efectele adverse apar în mai puțin de 14 zile de la administrarea compusului. Datele privind toxicitatea acută pot fi obținute din testele pe animale, precum și din testele in vitro sau din inferența din datele obținute pentru substanțe similare.

Toxicitatea acută la șobolan este măsurată prin parametrul DL50, care este frecvent utilizat ca indicator general al toxicității acute a unei substanțe. O DL50 mai mică indică o toxicitate crescută. Figura 4.1.8 indică faptul că toți canabinoizii JWH studiați au un LD50 mai mic decât THC, cu excepția JWH-098, JWH-153, JWH-159 și JWH-267. Cel mai scăzut JWH-166 îl caracterizează pe JWH-258. Valori LD50 foarte scăzute sunt înregistrate și pentru JWH-018, JWH-019 și JWH-020.

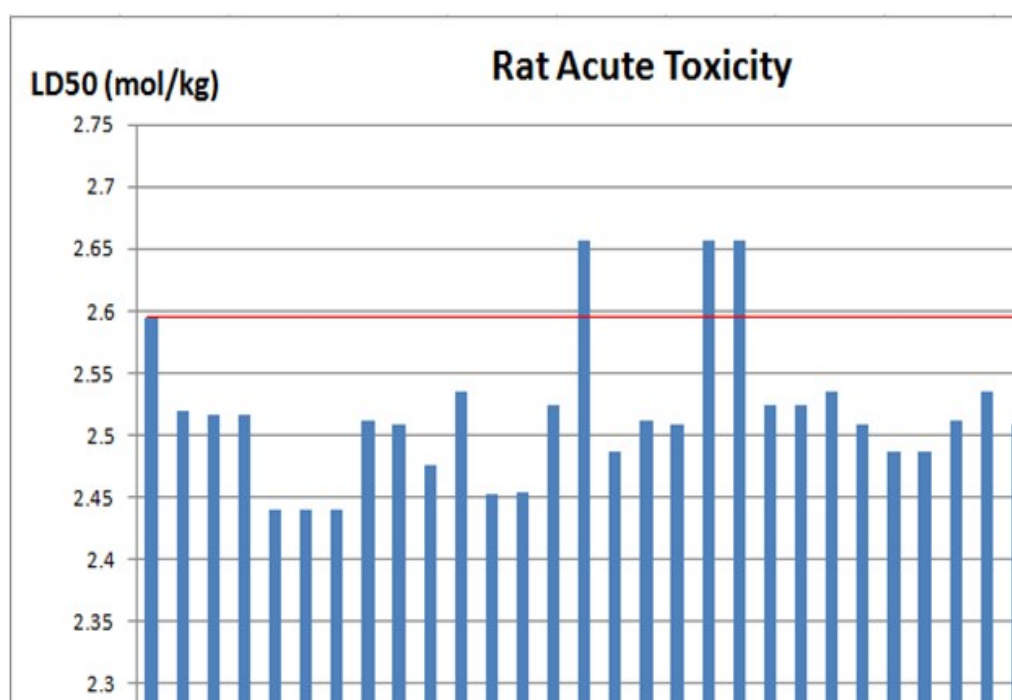


Fig. 4.1.8. Toxicitatea acută la șobolan a canabinoizilor JWH studiați în comparație cu THC [97]

Toxicitatea *Tetrahymena pyriformis* (TPT) este modelul cel mai frecvent ciliat utilizat ca efect toxicologic. Rezultatele obținute pentru canabinoizii JWH vizați sunt prezentate în Figura 4.1.9. Datele de toxicitate sunt exprimate ca logaritmul negativ al valorilor concentrației inhibitoare de creștere de 50% ($pIGC50$), valoarea pragului fiind $pIGC50 = -0,5$. Cu alte cuvinte, compușii care au $pIGC50 > -0,5$ sunt atribuiți ca TPT și ceilalți ca non-TPT.

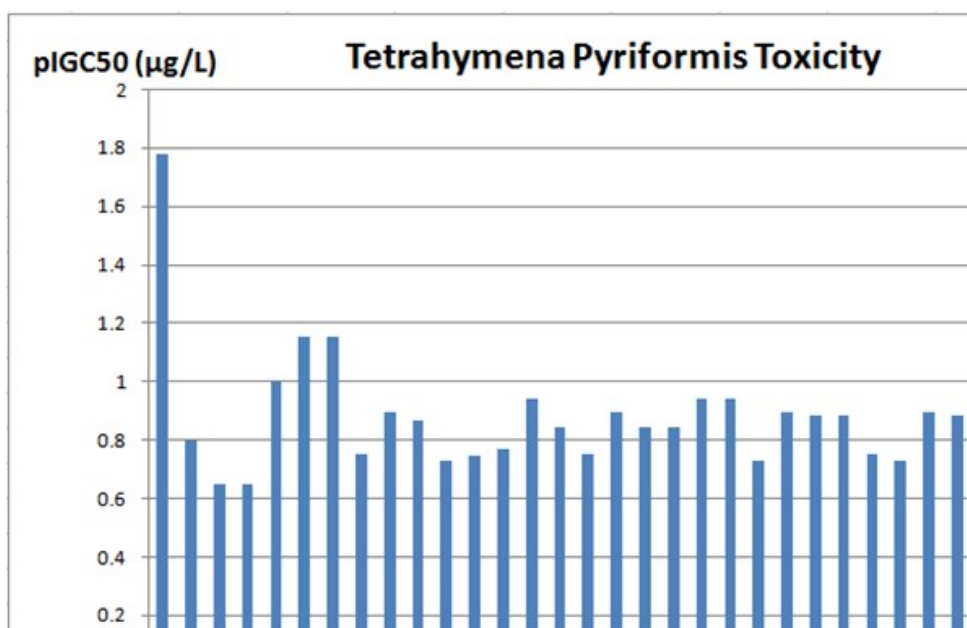


Fig. 4.1.9. Estimarea toxicității *Tetrahymena pyriformis* (TPT) obținute pentru canabinoizii JWH studiați în comparație cu THC [97]

Rezultatele obținute cu software-ul *PROTOX* sunt prezentate în Figura 4.1.10. Ele indică clar că numai THC prezintă o activitate mutagenă importantă, în timp ce majoritatea canabinoizilor JWH prezintă activitate de imunotoxicitate ca acțiune prioritară.

Compound	PREDICTION TOXICITY		C
	Immunotoxicity	Mutagenicity	
THC	Inactive	active	
JWH-007	Active	active	
JWH-015	Inactive	active	
JWH-016	Active	active	
JWH-018	Active	active	
JWH-019	Active	active	
JWH-020	Active	active	
JWH-046	Inactive	active	
JWH-048	Active	active	
JWH-073	Inactive	active	
JWH-076	Inactive	active	
JWH-079	Inactive	active	
JWH-080	Active	active	
JWH-081	Active	active	
JWH-098	Active	active	
JWH-120	Inactive	active	
JWH-122	Inactive	active	
JWH-148	Inactive	active	
JWH-149	Active	active	
JWH-153	Active	active	
JWH-159	Active	Active	
JWH-164	Active	active	
JWH-166	Active	active	
JWH-180	Inactive	active	
JWH-181	Active	active	
JWH-182	Active	Active	
JWH-210	Active	active	
JWH-211	Inactive	active	
JWH-212	Inactive	active	

Fig. 4.1.10. Estimarea toxicității pentru canabinoizii JWH studiați în comparație cu THC [97]

IV.2. Caracterizarea ATR-FTIR a canabinoizilor sintetici Huffman [103]

Aspecte introductive

Obiectivul principal al acestui studiu este caracterizarea, pe baza spectrelor lor ATR-FTIR (Attenuated Total Reflectance - Fourier Transform Infrared Spectroscopy), a mai multor canabinoizi sintetici aparținând clasei JWH [104]. John William Huffman, profesor emerit al catedrei de chimie organică de la Universitatea Clemson, împreună cu echipa sa de cercetători, au descoperit peste 450 de canabinoizi sintetici, care de atunci sunt identificați cu acronimul „JWH”. Numele este urmat de un număr, care indică ordinea în care au fost identificați acești canabinoizi sintetici [105].

Din păcate, mulți dintre compușii care aparțin acestei serii sunt acum sintetizați în laboratoare clandestine și vânduți pe piața neagră a medicamentelor. Prin urmare, este necesar să se găsească metode rapide și eficiente de identificare a canabinoizilor sintetici. La nivel mondial, consumul ilegal al acestor substanțe a atins proporții alarmante, întrucât acești compuși au un efect farmacologic similar cu delta-9 tetrahydro-cannabinol (THC). Aceasta este principala substanță chimică cu efecte psihoactive. THC este prezent în plantele de cannabis și este folosit pentru capacitatea sa de a induce senzația de „înaltare” (“getting high”).

Partea experimentală

Au fost analizate spectrele ATR-FTIR a șapte canabinoizi sintetici aparținând clasei JWH. Identificarea diferitelor benzi a fost efectuată prin compararea spectrului compusului părinte, JWH-018, cu spectrele celorlalți șase compuși, adică JWH-019, JWH-022, JWH-073, JWH-122, JWH-200 și JWH-210 [106]. Spectrele ATR-FTIR au fost obținute în format electronic din baza de date spectrală publică oferită de *Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs* (SWGDRUG) [10].

ATR-FTIR este o metodă foarte potrivită pentru detectarea canabinoizilor. În ultima decada, această nouă metodă a fost folosită din ce în ce mai mult pentru caracterizarea și identificarea substanțelor ilicite. ATR-FTIR poate fi aplicat pentru identificarea atât a compușilor organici, cât și a celor anorganici. Spre deosebire de multe alte metode analitice, ATR-FTIR permite analiza substanțelor chimice care se găsesc în diferite stări de agregare, adică solide sau lichide, sub formă de pulbere sau pastă, atât cantitativ cât și calitativ. Principalul avantaj al ATR-FTIR este că nu necesită pregătirea prealabilă a probelor analizate, fiind astfel o analiză adecvată pentru determinări *in situ*. Prin urmare, această tehnică este deosebit de utilă în luarea unei decizii motivate atunci când se pune problema confiscării unor bunuri suspecte [107].

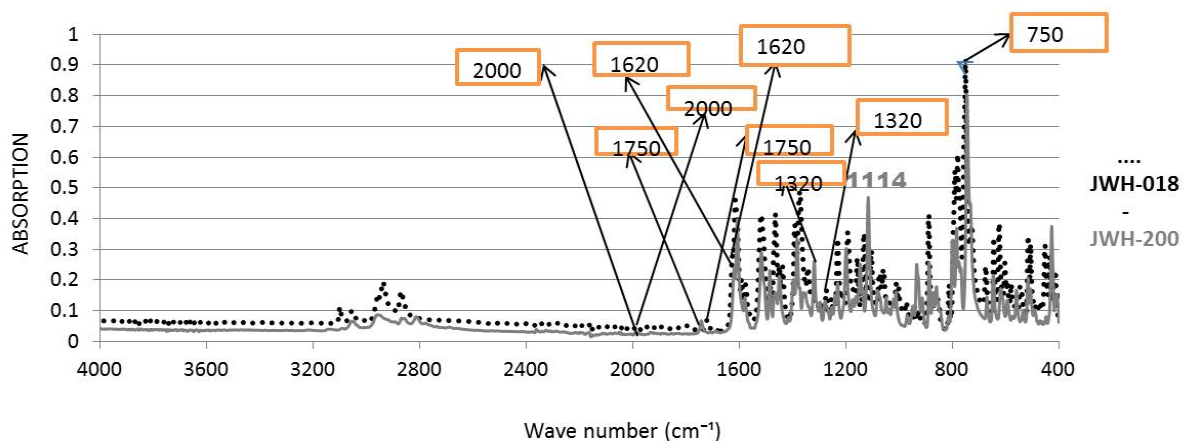


Figura 4.2.1. Analiza comparativă a cannabinoidului sintetic JWH 200 ((1-(2-Morfolin-4-iletil) formează și indol-3-il)-naftalen-1-ilmetanonă) cu compusul părinte JWH 018 (Naphthalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanonă) [10, 103]

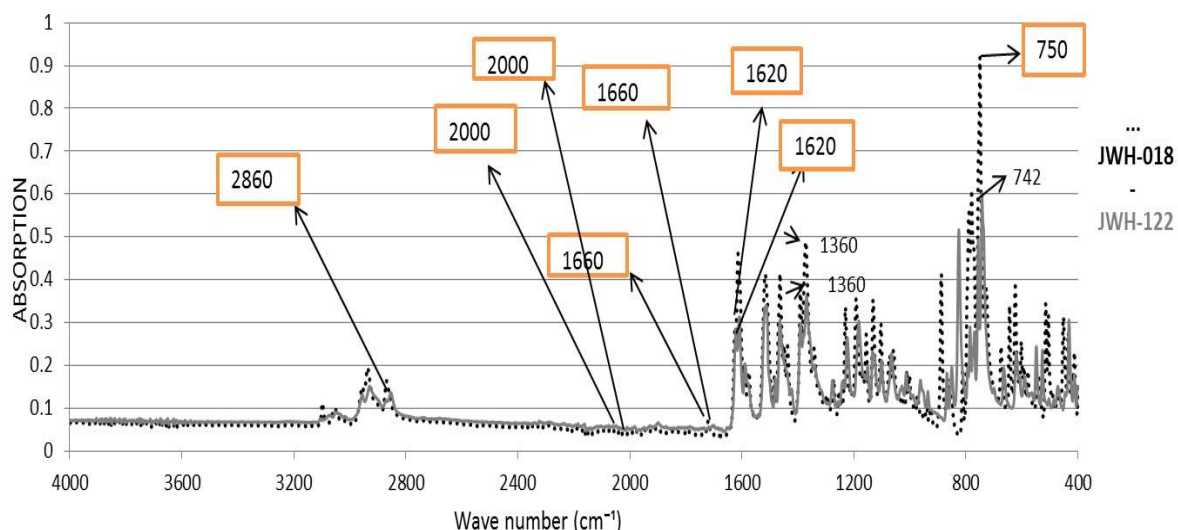


Figura 4.2.2. Analiza comparativă a cannabinoidului sintetic JWH 122 ((4-metil-1-naftil)-(1-pentilindol-3-il)metanonă) cu compusul de bază JWH 018 (Naftalen-1-il-(1-pentilindol)-3-il)metanonă [10, 103]

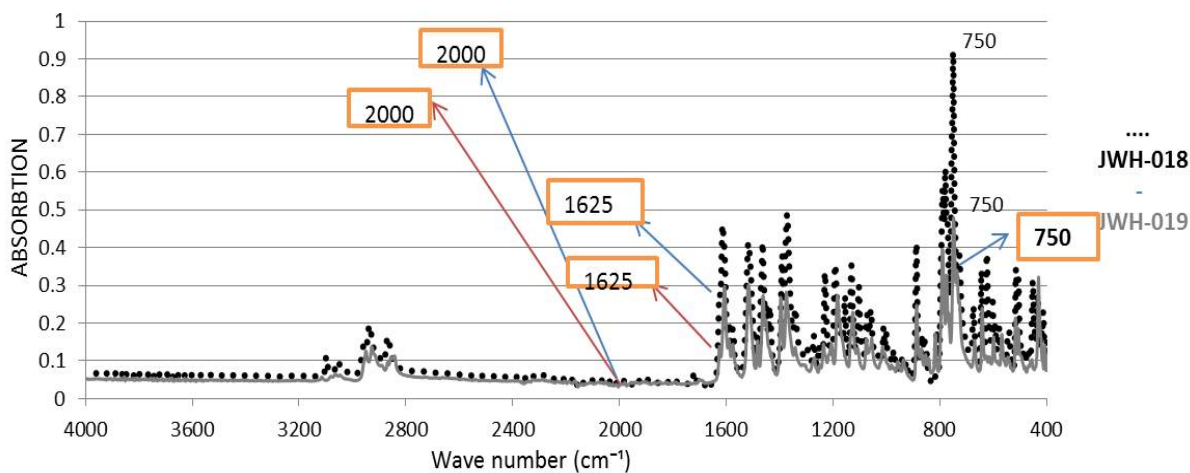


Figura 4.2.3. Analiza comparativă a cannabinoidului sintetic JWH 019 (1-hexil-3-(naftalen-1-oil)indol) cu compusul părinte JWH 018 (naftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanonă) [10, 103]

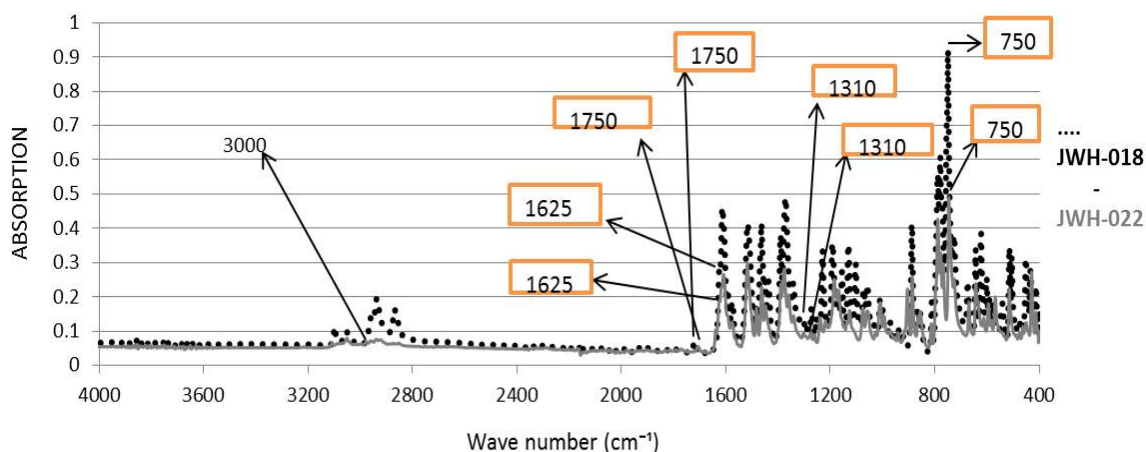


Figura 4.2.4. Analiza comparativă a cannabinoidului sintetic JWH 022 (1-naftalenil[1-(4-penten-1-il)-1H-formă, de asemenea, indol-3-il]-metanonă) cu compusul părinte JWH 018 (Naftalen- 1-il-(1-pentilindol-3-il)metanonă) [10, 103]

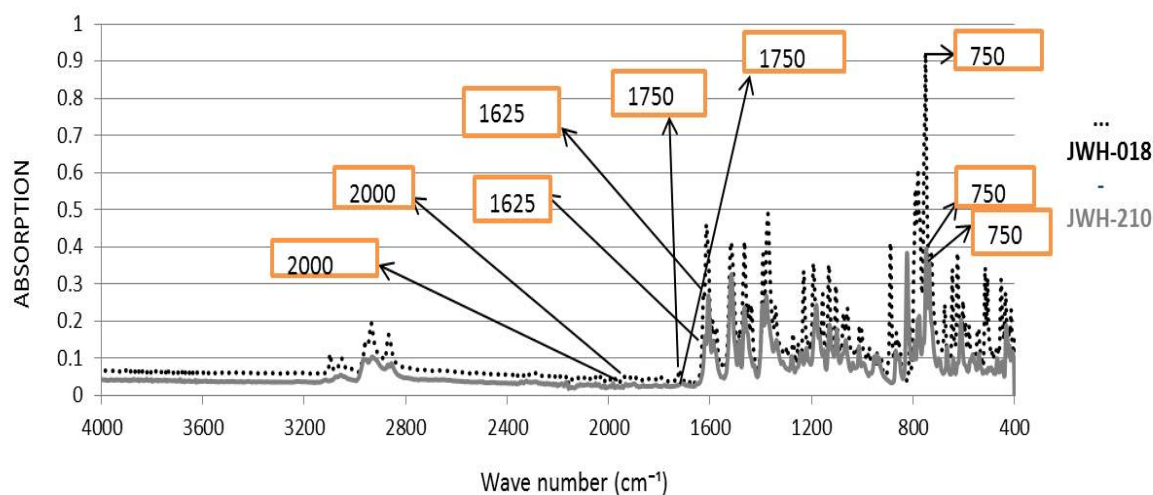


Figura 4.2.5. Analiza comparativă a cannabinoidului sintetic JWH 210 (4-etilnaftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanonă) cu compusul de bază JWH 018 (Naftalen-1-il-(1-pentilindol-3) -il)metanonă) [10, 103]

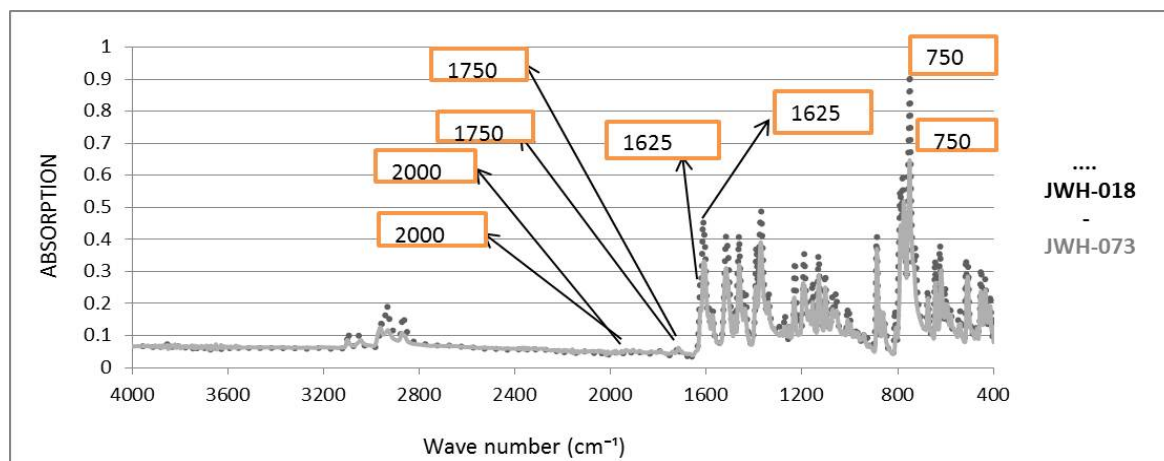


Figura 4.2.6. Analiza comparativă a cannabinoidului sintetic JWH 073 (naftalen-1-il-(1-butilindol-3-il)metanonă) cu compusul părinte JWH 018 (naftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanonă) [10, 103]

Rezultate si Discutii

Analiza spectrelor a indicat că compușii vizati pot fi caracterizați printr-o serie de benzi specifice grupărilor funcționale caracteristice fiecărui compus [108, 109], așa cum este ilustrat în Tabelul 4.2.1.

Tabel 4.2.1. Analiza spectrelor [103]

v (cm⁻¹)	JWH -018	JWH -200	JWH -122	JWH -019	JWH -022	JWH -210	JWH -073	Specific vibrations	Functional chemical groups
750-720	e		e'	e''		e	e'''	- bending vibration	e=e'= pentyl radical e''= hexyl radical e'''= butyl radical
1070- 1140		f (1114)						- bending vibration	f=keto group
1310- 1360	c	c/g	c	c	C	c	c	- bending vibration	c= amino group
1445- 1485						j		- bending vibration	d= ethyl group
1625 (1620)	b	b	b	b	B	b	b	-stretching vibration	b= keto group
1660	d	d	d	d	D	d	d	-stretching vibration	d= indole
2000	a	a	a	a	A	a	a	-stretching vibration	a= naphtalene
2800- 2870			h (2870)					-stretching vibration	h= methyl radical
3000- 3100					I			-stretching vibration	i= pentene radical

Concluzii

Mai mulți canabinoizi sintetici JWH au fost analizați și caracterizați pe baza spectrelor lor ATR-FTIR. Au fost identificate mai multe absorbții specifice clasei de JWH. Prin urmare, rezultatele susțin fezabilitatea dezvoltării sistemelor de inteligență artificială concepute pentru a realiza identificarea automată a canabinoizilor sintetici.

IV.3. Rețele neuronale artificiale aplicate pentru identificarea canabinoizilor JWH pe baza descriptorilor structurali [110]

Aspecte introductive

În ultimul deceniu, consumul de canabinoizi sintetici JWH a crescut semnificativ la nivel mondial, varianta foarte simplă de cumpărare on-line fiind unul dintre principalii factori care au facilitat accesul la aceste droguri de abuz unui număr mai mare de utilizatori [111, 112]. Pentru a evita repercusiunile legale, laboratoarele clandestine sintetizează noi canabinoizi sintetici modificând ușor structura moleculară a canabinoizilor deja controlați, fără a altera efectul psihotrop al acestor „super-uri legale”. Prin urmare, autoritățile au nevoie de noi metode care să permită o detecție eficientă și rapidă a acestor substanțe controlate.

În ultimii ani a crescut foarte mult interesul pentru utilizarea rețelelor neuronale artificiale (ANN) în identificarea/clasificarea compușilor care pot fi fie droguri de abuz [113-120], fie medicamente cu proprietăți farmacologice diferite [121]. Folosirea sistemelor ANN este justificată de faptul că se pot găsi relații foarte complexe între date datorită flexibilității acestor sisteme.

De exemplu, ANN sunt capabile să genereze modele neliniare, să găsească și să utilizeze interacțiuni complexe între variabilele de intrare, chiar și atunci când acestea sunt dificil de determinat și descris. O altă caracteristică foarte importantă a ANN-urilor este că sunt adaptative, adică pot învăța din setul de date inițial folosit ca set de antrenament. Apoi, ANN-urile sunt capabile să generalizeze regulile de discriminare derivate din setul de antrenament și să le aplice cazurilor noi (setul de validare), cu care nu a fost instruit anterior [113, 122, 123].

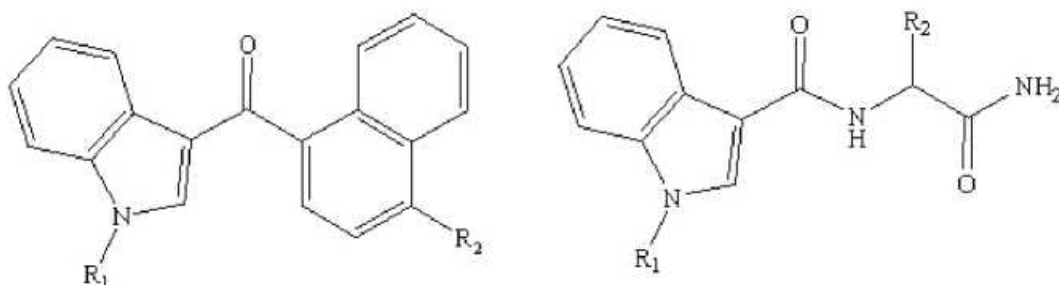


Fig. 4.3.1. Structurile moleculare generale ale canabinoizilor JWH modelați [110]

Partea experimentală

În această lucrare prezentăm două sisteme expert concepute pentru a recunoaște canabinoizii sintetici JWH și orice substanță nouă având o structură moleculară similară acestor droguri de abuz (vezi Figura 4.3.1). În acest scop, am construit două ANN-uri, care au fost antrenate pentru a identifica canabinoizii sintetici JWH pe baza descriptorilor lor structurali, adică descriptori constituționali și numărătoarea grupurilor funcționale. Eficiența fiecărui sistem expert în atribuirea corectă a identității de clasă a unui necunoscut a fost evaluată pe baza mai multor cifre de merit și comparată. S-a determinat și importanța fiecărui tip de variabilă de intrare.

Principalele două etape în proiectarea ANN-urilor sunt: a) calcularea variabilelor de intrare reprezentând parametrii (descriptori moleculari) care caracterizează compuşii chimici incluşi în baza de date; b) dezvoltarea sistemului ANN, adică construirea reţelei, instruirea şi validarea modelului ANN.

Baza de date folosita a constat din 160 de compuşi reprezentând substanţe de interes criminalistic precum drogurile (în principal canabinoizi sintetici, stimulente, halucinogene, narcotice şi alte analgezice puternice), precursori sau omologi derivati ai acestora. Structura moleculară a fiecărui compus a fost pe deplin optimizată prin utilizarea metodei semiempirice de chimie cuantică AM1, folosind pachetul software *HyperChem*, versiunea 8.0.3 [124]. Fişierele care conţin moleculele optimizate au fost utilizate ca input pentru software-ul *Dragon 5.5* [125] pentru calcularea a 75 de descriptori structurali pentru fiecare compus, respectiv 41 de descriptori constituţionali şi 34 de numere de grupuri funcţionale (vezi Tabelul 4.3.1). O descriere detaliată a descriptorilor constituţionali şi a numărului de grupuri funcţionale, precum şi a semnificaţiei lor chimice poate fi găsită în Todeschini et al. [126].

Dezvoltarea reţelelor CD-ANN şi FG-ANN

Există două caracteristici topologice esenţiale ale arhitecturii reţelei, şi anume numărul de straturi şi numărul de neuroni (sau noduri) din fiecare strat. Reţelele prezentate în această lucrare constau dintr-un strat de intrare, un strat ascuns şi un strat de ieşire cu interconectare între toate nodurile în straturi consecutive. Dimensiunea stratului de intrare este egală cu numărul de variabile de intrare, adică descriptori constituţionali şi numărătoarea grupurilor funcţionale. Numărul de noduri ale stratului de ieşire este egal cu numărul de clase modelate de compuşi. Prin urmare, prima reţea (CD-ANN) are 41 de variabile de intrare reprezentând descriptori constituţionali. A doua reţea (FG-ANN) are 34 de variabile de intrare, reprezentând grupuri funcţionale. Ambele reţele au două noduri de ieşire, deoarece sunt concepute pentru a distinge între canabinoizi JWH (cod de clasă JWH) şi non-canabinoizi (cod de clasă non-JWH).

În timp ce numărul de noduri din straturile de intrare şi de ieşire a fost strict determinat de variabilele de intrare şi răspunsurile de ieşire, numărul de noduri ale stratului ascuns a fost optimizat. Numerele rezultate şi conexiunile de greutate sunt: 12 neuroni ascunşi şi 516 conexiuni de greutate în cazul sistemului CD-ANN, respectiv 12 neuroni ascunşi şi 432 conexiuni de greutate în cazul sistemului GF-ANN. Ambele sisteme expert ANN au fost antrenate folosind algoritmul de backpropagation şi funcţia sigmoid ca funcţie de transfer între noduri. Valorile optimizate ale ratei de învăţare şi ale impulsului au fost $a = 0,70$ şi respectiv $p = 0,80$.

Experimentele de clasificare au fost efectuate pe 160 de molecule, dintre care 16 sunt canabinoizi JWH şi 144 sunt alte substanţe (non-JWH). Setul de antrenament pentru ambele ANN este format din 24 de compusi, respectiv 7 canabinoizi JWH şi 17 substanţe non-JWH. Restul de 136 de probe au fost incluse în setul de validare. Canabinoizii JWH din setului de antrenament sunt: naftalen-1-il(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona, (1-hexil-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona, (4-metoxinaftalen-1-il)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona, N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-1-(5-fluorpentil)-1H-indol-3-carboxamidă, (4-etilnaftalen-1-il)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona, 2-(2-clorfenil)-1-(1-pentil)-1H-indol-3-il)etanona şi 2-(2-metoxifenil)-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)etanona.

Substanțele non-JWH incluse în setul de antrenament au fost selectați aleatoriu din baza de date: bemegridă, p-butirolactonă, derivatul heptafluorobutiric (HFB) de cadaverină, codeină și derivatul său pentafluoropropionic (PFP), cafeină, γ -butirolactonă, derivatul trimetilsilil (TMS) al acidului γ -hidroxibutiric, derivatul TMS al acidului γ -hidroxi valerice, γ -valerolactona, nicotamidă, derivatul HFB al 1-(3,4-metilendioxfenil-2-butanaminei), piracetam, putrescină, 4-iodo-2,5-dimetoxiamfetamina, nicotină și cocaină.

Tabelul 4.3.1. Denumirea și simbolul descriptorilor calculați pentru caracterizarea substanțelor de interes

Numele descriptorului constitutional	Simbolul descriptorului constitutional	Numele numărului de grupari functionale	Simbolul gruparii functionale
Molecular weight and average molecular weight	MW, AMW	Number of terminal primary C(sp ³)	nCp
Sum of atomic van der Waals volumes	Sv	Number of total secondary, tertiary and quaternary C(sp ³)	nCs, nCt, nCq
Sum of atomic Sanderson electronegativities	Se	Number of ring secondary, tertiary and quaternary C(sp ³)	nCrS, nCrT, nCrQ
Sum of atomic polarizabilities	Sp	Number of aromatic C(sp ²)	nCar
Sum of Kier-Hall electropological states	Ss	Number of unsubstituted benzene C(sp ²)	nCbH
Mean atomic van der Waals volume	Mv	Number of non-aromatic conjugated C(sp ²)	nCconj
Mean atomic Sanderson electronegativity	Me	Number of aliphatic secondary and tertiary C(sp ²)	nR=C _s , nR=C _t
Mean atomic polarizability	Mp	Number of esters (aliphatic/aromatic)	nRCOOR, nArCOOR
Mean electropological state	Ms	Number of hydroxyl groups	nROH
Number of atoms/non-H atoms	nAT, nSK	Number of ketones (aromatic)	nArCO
Number of bonds/ non-H bonds	nBT, nBO	Number of imides (-thio)	nN(CO) ₂
Number of multiple, double and aromatic bonds	nBM, nDB, nAB	Number of primary and tertiary amines (aliphatic)	nRNH ₂ , nRNR ₂
Number of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, fluorine, chlorine, iodine atoms	nH, nC, nN, nO, nF, nCl, nI	Number of primary, secondary and tertiary amides (aliphatic)	nRCONH ₂ , nRCONHR, nRCONR ₂

Number of heavy atoms	nHM	Number of secondary alcohols	nOHs
Number of halogen atoms	nX	Number of ethers (aromatic)	nArOR
Counts of different size rings	nCIC, nCIR, nR05, nR06, nR07, nR08, nR09, nR10, nR11, nR12	Number of pyrrolidines, pyrroles, imidazoles, pyridines	nPyrrolidines, nPyrroles, nImidazoles
Sum of conventional bond orders (H-depleted)	SCBO	Number of intramolecular H-bonds (with N, O, F)	nHBonds
Aromatic ratio	ARR	Number of CR2X2, CRX3	nCR2X2, CRX3
Number of rotatable bonds	RBN	Number of donor atoms for H-bonds (N and O)	nHDon
Rotatable bond fraction	RBF	Number of acceptor atoms for H-bonds (N,O,F)	nHAcc
Number of benzene-like rings	nBnz	Number of X on aromatic ring	nArX

Ambele sisteme expert au fost programate pentru a opri procesul de instruire atunci când eroarea pătrată medie (RMS) scade sub eroarea țintă, care a fost setată la 0,01. Convergența a fost atinsă după 26 de cicluri de antrenament pentru CD-ANN (vezi Figura 4.3.2) și după 18 cicluri de antrenament pentru FG-ANN (vezi Figura 4.3.3). În aceste grafice, axa ciclului este neliniară. Ambele rețele au fost construite folosind software-ul *Easy NNplus* 3.0 [127].

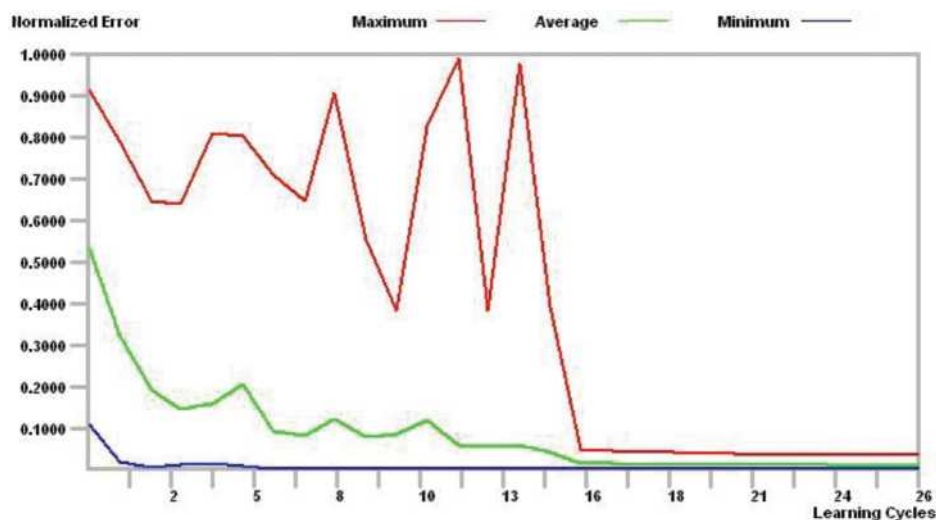


Fig. 4.3.2. Eroarea RMS normalizată în procesul de instruire vs. numărul de cicluri de învățare pentru rețeaua CD-ANN [110]

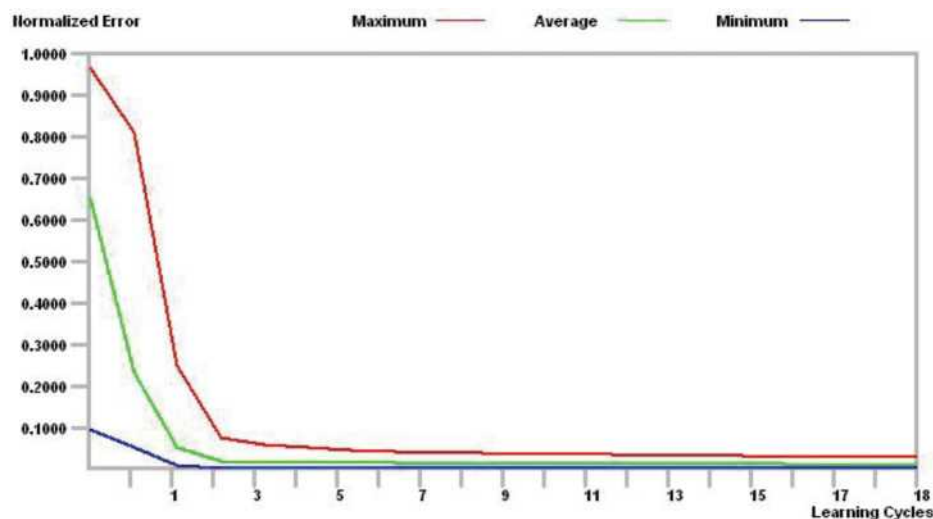


Fig. 4.3.3. Eroarea RMS normalizată în procesul de instruire vs. numărul de cicluri de învățare pentru rețeaua FG-ANN [110]

Rezultate și discuții

Pentru a evalua performanțele rețelelor CD-ANN și FG-ANN, procesul de validare a inclus întregul set de compuși găsiți în baza de date. Metoda de validare a fost validarea încrucișată completă (leave-one-out), deoarece numărul de eşantioane din baza de date a fost relativ mic.

Pentru a analiza sensibilitatea și selectivitatea CD-ANN și FG-ANN, au fost calculate mai mulți indici de merit care caracterizează performanțele sistemelor expert CD-ANN și FG-ANN, respectiv rata de pozitive adevărate (true positives rate, TPR) sau sensibilitatea, rata de negative adevărate (true negatives rate, TNR) sau selectivitatea, rata de pozitive false (false positives rate, FPR), rata de negative false (false negatives rate, FNR), rata de clasificare (classification rate, CR) și rata clasificare corectă (accuracy, ACC) sau precizia. Valorile acestor parametri sunt prezentate în Tabelul 4.3.2.

Tabelul 4.3.2. Rezultatele procesului de validare pentru rețelele CD-ANN și FG-ANN [110]

Indicele de merit	CD-ANN network	FG-ANN network
TPR (%)	100	100
TNR (%)	80.56	95.83
FNR (%)	0	0
FPR (%)	19.44	4.17
CR (%)	100	100
ACC(%)	82.5	96.25

Întrucât scopul acestor sisteme expert este de a detecta canabinoizii JWH, cel mai important indice de merit care trebuie analizat este sensibilitatea, măsurată prin TPR. Acest parametru trebuie să fie cât mai mare posibil, astfel încât sistemul ANN să nu „scape” nicio proba pozitivă (canabinoid JWH adevărat). În cazul nostru, ambele sisteme expert au o sensibilitate remarcabilă. Ele se caracterizează printr-o TPR de 100%, ceea ce înseamnă că toate pozitivele (canabinoizii JWH) sunt recunoscute ca atare. De asemenea, este important de menționat că ambele sisteme ANN clasifică (corect sau incorect) toți compușii din baza de date, rata de clasificare având valoarea maximă, de 100% (vezi Tabelul 4.3.2).

De obicei, identificarea negativelor constituie o provocare deoarece structurile lor moleculare sunt foarte diferite și, în consecință, modelarea lor este foarte dificilă. Tabelul 4.3.2 indică faptul că sistemul FG-ANN este mai selectiv decât sistemul CD-ANN, TNR fiind egală cu 95,83% în primul caz și 80,56% în al doilea caz. Mai precis, sistemul FG-ANN identifică șase negative (non-JWH) ca pozitive (FPR = 4,17%), iar sistemul CD-ANN clasifică greșit douăzeci și opt de negative (non-JWH) ca (false) pozitive (FPR = 19,44%). Rata probelor clasificate corect (pozitive și negative) indică faptul că FG-ANN este mai precis decât CD-ANN, parametrul ACC fiind de 96,25% pentru prima rețea și de 82,5% pentru a doua.

Putem concluziona că FG-ANN are o putere de modelare/discriminare mai bună decât CD-ANN. Aceasta înseamnă că variabilele de intrare ale primei rețele, adică grupul funcțional numără, conțin informații mai relevante și sunt mai potrivite scopului decât descriptorii constituționali utilizați ca intrare pentru a doua rețea.

Luând în considerare rezultatele validării sistemului CD-ANN (vezi Tabelul 4.3.2), putem concluziona că descriptorii menționați mai sus modelează bine canabinoizii JWH (TPR = 100%). Cu toate acestea, ei nu sunt capabili să le discrimineze prea bine de negative (TNR = 80,56%). O posibilă explicație este că descriptorii menționați mai sus nu sunt foarte specifici canabinoizilor JWH, unele negative având valori identice sau foarte asemănătoare pentru acești descriptorii.

În cazul sistemului FG-ANN, cei mai importanți doi descriptorii sunt numărul de inele pirol și numărul de cetone aromatice (vezi Figura 4.3.4). Acești descriptorii asigură o modelare foarte bună a canabinoizilor JWH (TPR = 100%), precum și o foarte bună discriminare de negative (TNR = 95,83%) (vezi Tabelul 4.3.2). Acest rezultat dezvăluie că acești doi descriptorii sunt foarte specifici canabinoizilor JWH, având astfel o contribuție semnificativă la modelarea acestei clase.

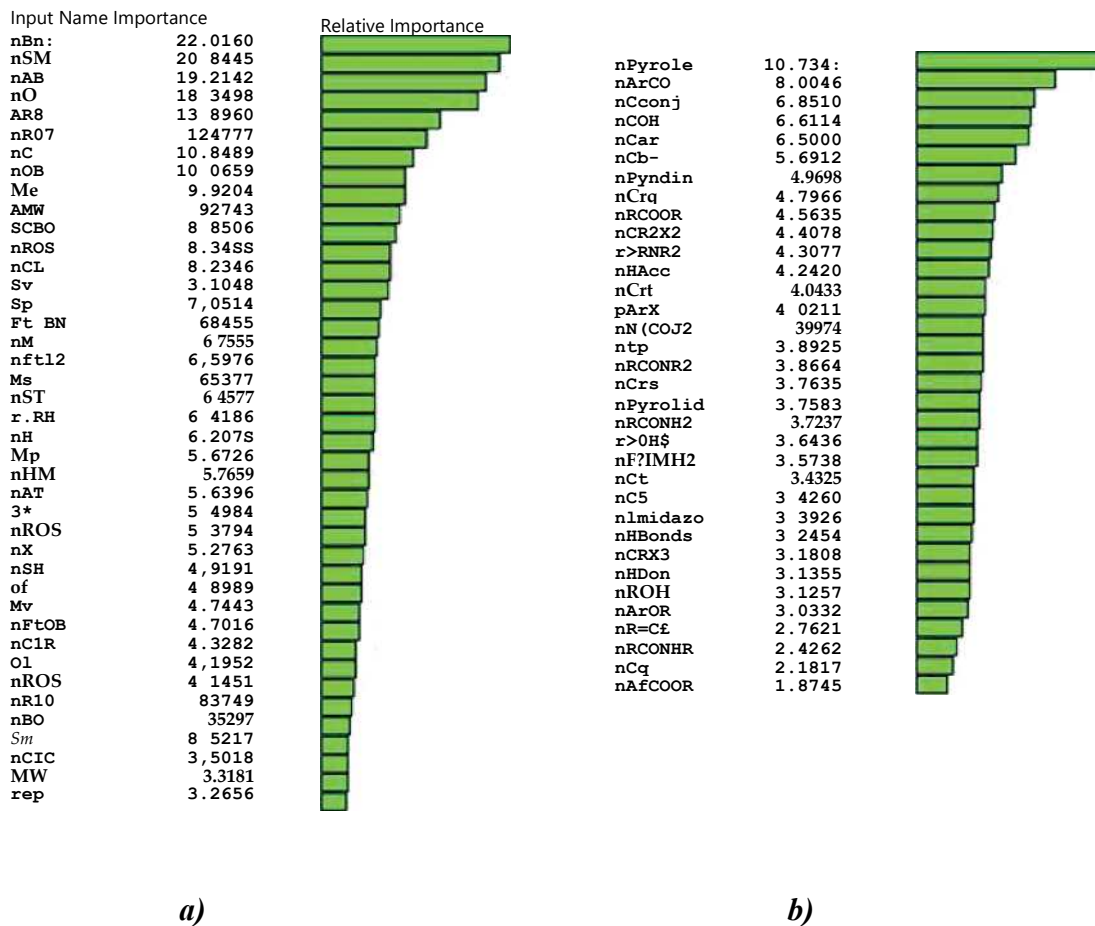


Fig. 4.3.4. Importanța variabilelor de intrare pentru sistemele expert: (a) 41CD-ANN și (b) FG-ANN [110]

Pentru a găsi o explicație de ce sistemul FG-ANN a clasificat șase compuși drept fals pozitivi, am prezentat în Figura 4.3.5 structurile lor moleculare. Merită subliniat faptul că structurile moleculare ale fals pozitive conțin fie o grupare cetonă aromatică (în cazul dimetilpropionei, oxifedrinei și dietilpropionei), fie un inel pirol (în cazul skatolului, triptaminei și N-metiltriptaminei). Ambele grupuri funcționale au o influență mare asupra modelării clasei de canabinoizi JWH. Ar trebui să adăugăm că două fals pozitive, adică dimetilpropion (metamfepramonă) și dietilpropion (amfepramonă), sunt, de asemenea, substanțe cu acțiune farmacologica stimulatorie, reprezentând derivați ai fenetilaminelor cu o grupă P-ceto pe lanțul lateral.

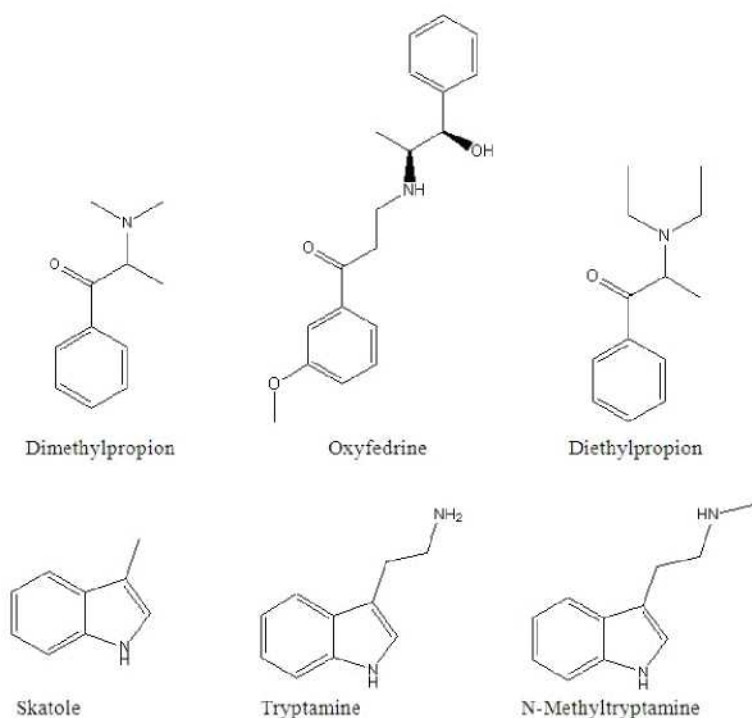


Fig. 4.3.5. Structurile moleculare ale fals pozitivelor identificate cu sistemul expert FG-ANN [110]

IV.4. Selectia laserului cuantic în cascadă (QCL) care echipează un nou scanner cu infraroșu cu fibră tubulară conceput pentru a detecta noi substanțe psihoactive (NPS) [128]

Aspecte introductive

Tulburările legate de consumul de noi droguri psihoactive (NPS), cum ar fi amfetaminele, reprezintă o pondere considerabilă din internările și decesele în spitale atribuite tulburărilor legate de consumul de droguri, pe locul doi numai după cele legate de abuzul de opioide. Potrivit *World Drug Report 2017* elaborat de Oficiul Națiunilor Unite pentru Droguri și Crimă (UNODC), stimulentele asemănătoare amfetaminei (ATS) precum metamfetamina reprezintă cea mai mare amenințare pentru sănătatea globală.

Amfetaminele halucinogene, cum ar fi 3,4-metilendioxi-amfetamina (MDA) și analogii săi, sunt responsabile de un număr și mai mare de decese. Acești compuși nu au uz medical și sunt substanțe controlate în majoritatea țărilor. Cu toate acestea, în ciuda toxicității lor ridicate, aceștia sunt consumați în timpul petrecerilor de lungă durată pentru efectul lor euforizant. Prin urmare, se impune dezvoltarea unor noi instrumente analitice, care să permită un screening *in situ* cât mai eficient pentru NPS.

Cea mai importantă provocare pentru astfel de instrumente criminalistice este capacitatea lor de a scana nu numai în căutarea NPS-urilor cunoscute, ci și a oricărui compus cu o structură moleculară (deci o activitate farmacologică) similară drogurilor de abuz deja cunoscute și controlate. Un astfel de nou instrument, construit în cadrul proiectului DIRAC, finanțat de UE, constă dintr-un spectrometru în infraroșu portabil cu fibră tubulară (*hallow fibre*).

Aplicația de inteligență artificială descrisă în continuare a fost concepută pentru screening-ul *in situ* pentru amfetaminele și principalii lor precursori, efedrinele [129]. Sistemul dezvoltat operează spectrometrul cu infraroșu portabil compact menționat anterior. Pentru a-i micsora cât mai mult dimensiunile și greutatea, adică pentru a obține un instrument cât mai compact, sursa de radiație a acestui spectrometru a fost aleasă să fie un laser cuantic în cascadă (quantum cascade laser, QCL) [130, 131]. Pe de altă parte, utilizarea acestui tip de sursă de radiație infraroșie ridică o altă provocare, respectiv obținerea unei eficiențe de detecție comparabile cu cea a spectrometrelor care generează întregul spectru infraroșu, deși QCL-urile emit în ferestre spectrale foarte înguste.

Pentru a atribui identitatea de clasă a unui compus, sistemul preprocesează mai întâi spectrul său de vibrații cu o funcție pondere caracteristică w_{MT}^2 . Clusterelor care pot fi distinse în hiperspațiul de date au fost mai întâi analizate printr-o analiză exploratorie efectuată prin utilizarea PCA [132]. Suprapunerea potențială a clusterelor a fost evaluată utilizând o funcție kernel normală [133]. Consistența și numărul de clusterelor formate în mod natural au fost determinate pe baza indicelui mediu Silhouette [134]. Au fost comparate rezultatele obținute în cazul a două QCL-uri și a mai multor arhitecturi de calcul. Cel mai adecvat QCL și cel mai eficient sistem au fost în cele din urmă determinate pe baza ratelor de clasificare corectă obținute cu HCA [135, 136].

Partea experimentală

Baza de date spectrală inițială constă din absorbțiile extrase din spectrele întregi normalizate GC-FTIR, înregistrate în întreg domeniul spectral ($4000 - 600 \text{ cm}^{-1}$), a 36 de compuși grupați după cum urmează: amfetamine stimulante ilicite (având codul de clasă atribuit M), izomeri și analogi ai efedrinei (E), amfetamine halucinogene (T) și negative (N), reprezentând substanțe diverse de interes criminalistic. Condițiile experimentale în care au fost obținute aceste spectre sunt descrise în detaliu în studii anterioare [137, 138].

A fost determinată o pondere caracteristică w_{MT}^2 , pentru fiecare fereastră spectrală QCL

$$w_{MT}^2 = \frac{\sum \frac{A_I^2}{N_I} + \sum \frac{A_{II}^2}{N_{II}} - 2 \sum \sum \frac{A_I A_{II}}{N_I N_{II}}}{\sum \frac{(A_I - \bar{A}_I)^2}{N_I} + \sum \frac{(A_{II} - \bar{A}_{II})^2}{N_{II}}}, \quad w_{MT}^2 \geq 1, \quad (1)$$

unde A_I și A_{II} sunt absorbanța măsurată pentru probele incluse în clasa I și, respectiv, în clasa II. N_I și N_{II} , reprezintă numărul de substanțe incluse în fiecare clasă.

În acest caz, clasa I conține spectrele amfetaminelor stimulante (M) și a amfetaminelor halucinogene (T). Amfetaminele M incluse în baza de date inițială sunt: AMP, MAMP, EAMP, PAMP, APEA, MAPEA și BPEA [129, 139, 140]. Amfetaminele T sunt: MDA, MDMA, MDEA, N-OH-MDEA, BDB și MBDB [140, 141].

Clasa II include efedrine reprezentând suplimente ergogenice care sunt frecvent abuzate de sportivi și care sunt, de asemenea, principalii precursori utilizați de laboratoarele clandestine pentru fabricarea amfetaminelor, respectiv efedrina, pseudoefedrina, norefedrina, norpseudoefedrina, N-metilefedrina și benzile [142, 143]. Clasa II conține, de asemenea,

spectrele a 17 negative (N). Ponderile caracteristicilor (*feature weights*) obținute pentru cele două ferestre spectrale sunt prezentate în Figura 4.4.1.

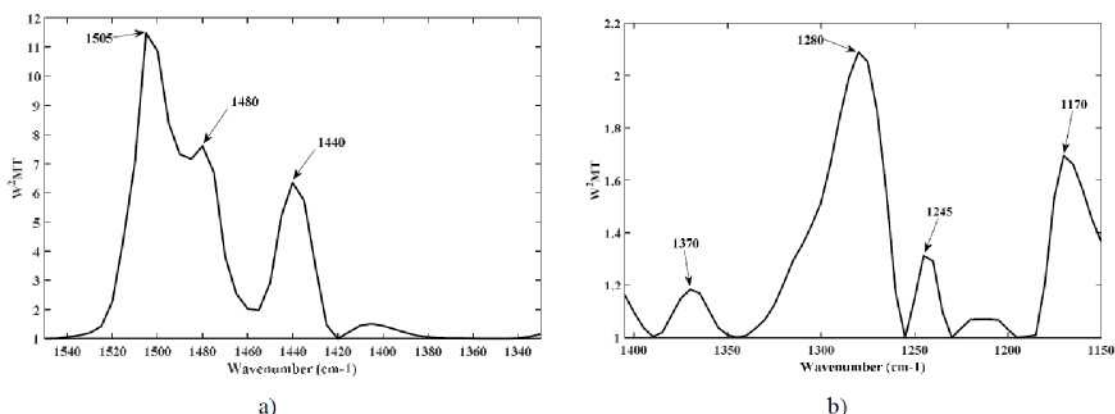


Figura 4.4.1. Funcțiile pondere w_{MT}^2 obținute pentru ferestrele spectrale ale laserelor cuantice în cascadă (QCL): a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}) [128]

Efectul lor asupra spectrelor inițiale ale claselor modelate de compuși este ilustrat în Figurile 4.4.2 - 4.4.5. Cele mai multe absorbții găsite de w_{MT}^2 ca având cea mai mare putere de modelare și discriminare în fereastra spectrală a UT7 (1550-1330 cm^{-1}) sunt 1505, 1480 și 1440 cm^{-1} (vezi Figura 4.4.1a).

Figurile 4.4.2a – 4.4.5a indică faptul că maximele de la 1505 și 1440 cm^{-1} se datorează în principal absorbției foarte puternice ale amfetaminelor halucinogene (T) (vezi Figura 4.4.3a). Aceste benzi, în special cele de 1490 cm^{-1} , sunt de asemenea foarte stabile, asigurând astfel o putere mare de modelare [137, 138].

Maximul w_{MT}^2 corespunzător este ușor deplasat către numere de undă mai mari (1505 cm^{-1}) din cauza absorbțiilor slabe, dar și foarte stabile, ce apar în spectrele restului de fenetilamine modelate, adică amfetaminele M și efedrinele E (vezi figurile 4.4.2a și 4.4.4a). Maximul w_{MT}^2 de la 1480 cm^{-1} este caracteristic pentru fenetilaminele stimulante modelate, adică amfetaminele M și efedrinele E (vezi Figura 4.4.2a și 4.4.4a). Deși slabă, această bandă este foarte caracteristică acestor clase de compuși și poate discrimina aceste două clase de compuși de celelalte substanțe (amfetaminele halucinogene și negativele).

Cea mai importantă absorbție amplificată de w_{MT}^2 în fereastra spectrală a QCL UT8 (1405-1150 cm^{-1}) este cea de la 1280 cm^{-1} (vezi Figura 4.4.1b), care este caracteristica efedrinelor (vezi Figura 4.4.4b). Al doilea cel mai puternic vârf identificat de w_{MT}^2 , adică 1170 cm^{-1} , distinge amfetaminele halucinogene de restul compușilor modelați, dar de data aceasta datorită absenței benzilor de absorbție în spectrele lor în jurul acestui număr de undă (vezi Figura 4.4.2b – 4.4.5b). Absorbțiile în jurul numărului de undă 1245 cm^{-1} sunt amplificate și de w_{MT}^2 , cu o intensitate medie. De asemenea, domeniul distinge halucinogenele de ceilalți compuși, datorită benzii lor foarte puternice și stabile găsite la acest număr de undă (vezi Figura 4.4.3b) [137, 138].

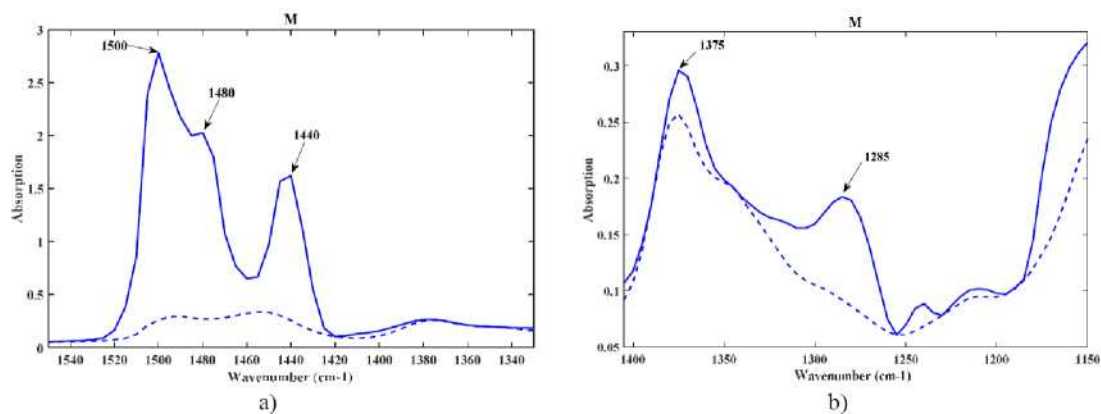


Figura 4.4.2. Efectul ponderării cu funcția w_{MT}^2 a spectrelor vibraționale inițiale ale amfetaminelor stimulante (cod de clasa M) înregistrate în ferestrele spectrale ale laserelor cuantice în cascadă (QCL): a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}). Linia întreruptă este spectrul mediu al efedrinelor, linia continuă este spectrul mediu preprocesat [128]

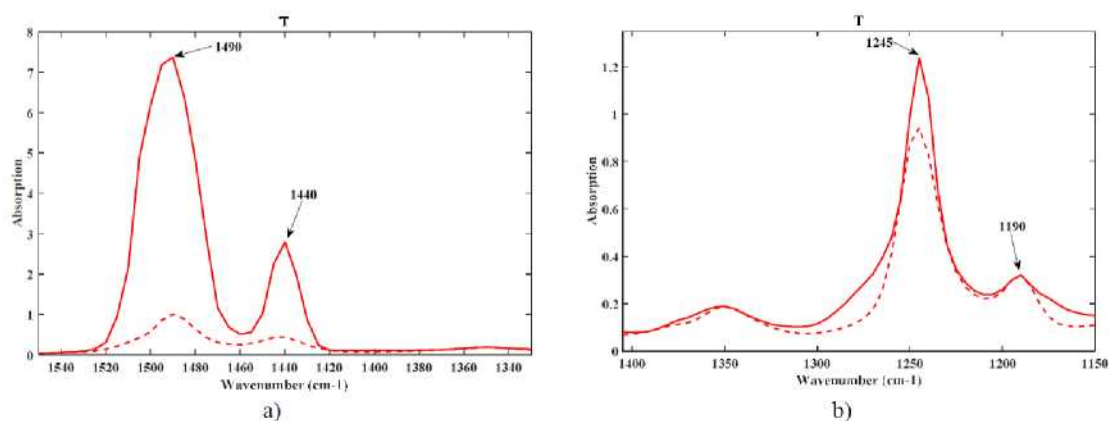


Figura 4.4.3. Efectul ponderării cu funcția w_{MT}^2 a spectrelor vibraționale inițiale ale amfetaminelor halucinogene (cod de clasa T) înregistrate în ferestrele spectrale ale laserelor cuantice în cascadă (QCL): a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}). Linia întreruptă este spectrul mediu al efedrinelor, linia continuă este spectrul mediu preprocesat [128]

În fine, w_{MT}^2 găsește la fel de importante absorbțiile din jurul numărului de undă 1370 cm^{-1} , care sunt caracteristice fenetilaminelor stimulante modelate, adică amfetaminele M (vezi Figura 4.4.2b) și efedrinele E (vezi Figura 4.4.3b), acestea din urmă prezentând absorbții ușor deplasate către numere de undă mai mari.

În final, trebuie subliniat faptul că în cazul QCL UT7 intensitatea absorbțiilor importante este sporită de w_{MT}^2 de aproximativ șase ori mai mult decât în cazul spectrelor înregistrate cu QCL UT7 (vezi Figura 4.4.1). O altă observație importantă este că, în cazul spectrelor înregistrate cu QCL UT7, aproape toate absorbțiile au putere de modelare sau discriminare ($w_{MT}^2 > 1$) (vezi Figura 4.4.1b). Pe de altă parte, în cazul QCL UT7, numerele de undă (variabilele) găsite între 1380 și 1330 cm^{-1} pot fi eliminate din baza de date, deoarece nu au nicio relevanță pentru acest sistem ($w_{MT}^2 = 1$) (vezi Figura 4.4.1a).

Rezultate si discutii

Prin urmare, s-au format două baze de date, prin preprocesarea celor 36 de spectre cu funcția $w_{MT}^2 > 1$ pentru fiecare fereastră spectrală de interes. Aceste baze de date au fost supuse analizei componentelor principale și analizei ierarhice a clusterelor folosind aplicația software *Matlab*.

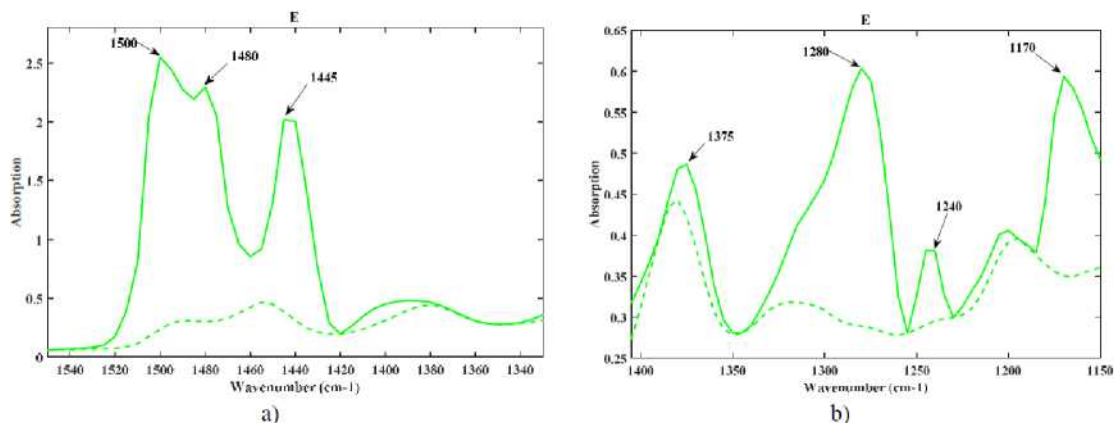


Figura 4.4.4. Efectul preprocesării cu funcția w_{MT}^2 a spectrelor vibraționale inițiale ale efedrinelor (cod de clasă E) înregistrate în ferestrele spectrale ale laserelor cuantice în cascadă (QCL): a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}). Linia întreruptă este spectrul mediu al efedrinelor, linia continuă este spectrul mediu preprocesat [128]

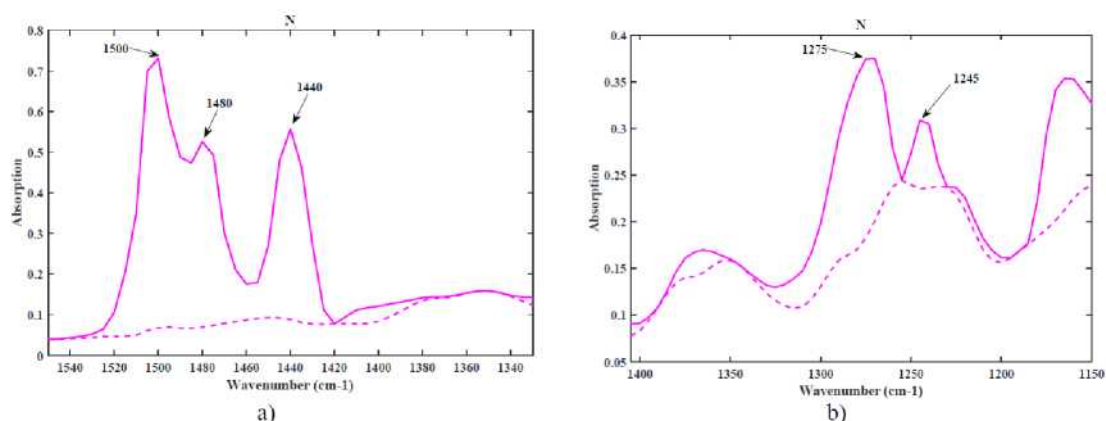


Figura 4.4.5. Efectul preprocesării cu funcția w_{MT}^2 asupra spectrelor vibraționale inițiale ale negativelor (cod de clasă N) înregistrate în ferestrele spectrale ale laserelor cuantice în cascadă (QCL): a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}). Linia întreruptă este spectrul mediu al efedrinelor, linia continuă este spectrul mediu preprocesat [128]

Analiza componentelor principale

Numărul de componente principale (PC) necesare pentru modelarea claselor vizate de compuși a fost stabilit pe baza dinamicii varianței cumulate, care este prezentată în Figura 4.4.6. Rezultatele indică faptul că în cazul QCL UT7 (vezi Figura 4.4.6a), primele două PC cumulează o varianță explicată de 97,22% (PC1 = 93,01%, PC2 = 4,21%), contribuția PC3 fiind practic neglijabilă (PC3 = 1,67%). În consecință, doar primele două PC-uri au fost reținute pentru evaluarea eficienței atribuirii identității clasei.

În cazul spectrelor înregistrate în domeniul spectral caracteristic QCL UT8, primele cinci PC-uri sunt necesare pentru a obține o varianță explicată cumulată de 95,87%. Puterea de modelare a PC1 este semnificativ mai mică, deoarece varianța sa explicată este aproape jumătate din cea obținută pentru același PC în cazul QCL UT7. Pe de altă parte, restul varianței explicate este distribuit mai uniform între următoarele PC-uri: în acest caz, chiar și PC5 explică o varianță mai mare decât PC2 obținut în cazul QCL UT7. Prin urmare, în cazul QCL UT8, au fost utilizate primele cinci PC-uri pentru analize ulterioare. Graficele scorurilor PC (*score plot*) obținute pentru cele două ferestre spectrale analizate sunt prezentate în figura 4.4.7.

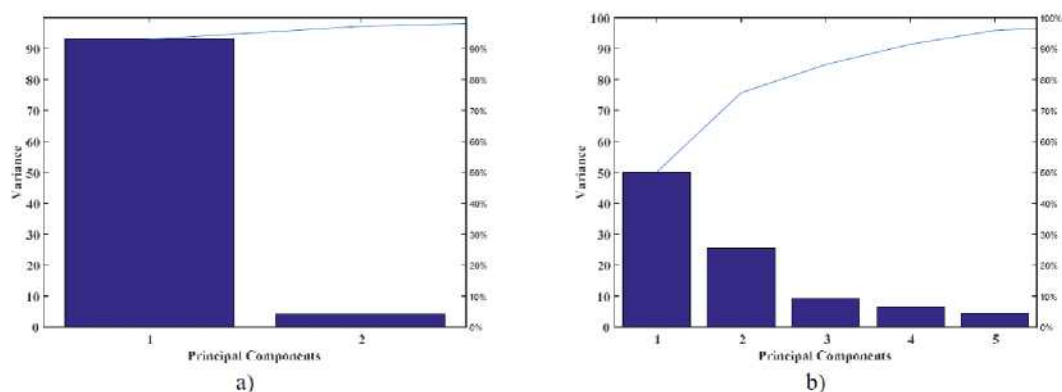


Figura 4.4.6. Varianța cumulată explicată a componentelor principale: a) UT7 (1550-1330 cm⁻¹); b) UT8 (1405-1150 cm⁻¹) [128]

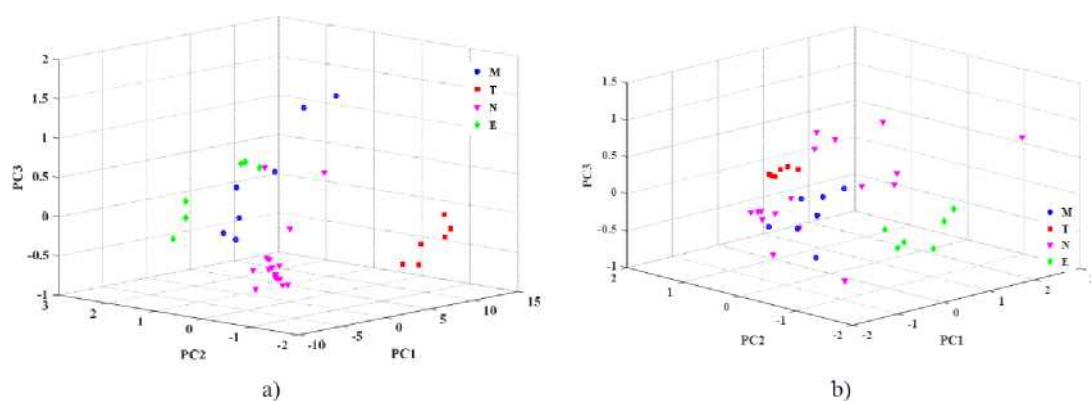


Figura 4.4.7. Graficele scorurilor (*score plot*) obținute cu spectrele preprocesate cu funcția w_{MT}^2 înregistrate în ferestrele spectrale ale: a) QCL UT7 (1550-1330 cm⁻¹); b) QCL UT8 (1405-1150 cm⁻¹) [128]

Pentru o mai bună comparație, ambele grafice au fost obținute cu scorurile primelor trei PC-uri. Rezultatele indică faptul că spectrele înregistrate cu QCL UT7 produc un grafic 3D al scorurilor în care amfetaminele halucinogene (T) formează un cluster remarcabil de bine definit, caracterizat prin scoruri PC1 pozitive mari și scoruri PC2 și PC3 negative (vezi figura 4.4.7a).

Cu puține excepții, negativele pot fi, de asemenea, ușor de recunoscut, datorită scorurilor lor PC1 negative mari și scorurilor PC2 și PC3 negative medii. Pe de altă parte,

punctele asociate cu fenetilaminele stimulante (amfetaminele M și efedrinele E) sunt relativ împrăștiate. Prin urmare, aceste două clase de compuși vor fi mai dificil de distins una de cealalta.

Pe de altă parte, spectrele înregistrate cu QCL UT8 oferă un grafic 3D al scorurilor în care doar efedrinele E pot fi distinse clar (vezi Figura 4.4.7b). Halucinogenele T formează un cluster dens, caracterizat prin cele mai mari scoruri PC2 negative. Cu toate acestea, acest cluster este situat relativ aproape de norii formați de amfetaminele M și negativele N. Într-adevăr, punctele asociate substanțelor care formează ultimele două clase de compuși sunt destul de împrăștiate. În plus, acești doi nori sunt foarte aproape unul de celălalt. Prin urmare, clasele M și N vor fi foarte greu de distins. Cu alte cuvinte, este de așteptat ca un număr important de amfetamine stimulante M să fie clasificate greșit drept negative N (și invers).

După cum am explicat mai sus, o rată ridicată de false negative este un punct slab important pentru o aplicație criminalistică. În concluzie, analiza exploratorie efectuată de PCA indică faptul că spectrele preprocesate w_{MT}^2 înregistrate în fereastra spectrală a QCL UT7 vor oferi o atribuire mai eficientă a identității de clasă.

Ținând cont de apropierea unora dintre clusterelor și/sau norii observați în timpul analizei graficelor scorurilor, suprapunerea lor potențială a fost evaluată folosind o funcție normală kernel, determinată pentru $n = 100$ de puncte x_i distanțate egal de-a lungul intervalului de scoruri a fiecărui grup modelat de substanțe și un parametru de netezire de $h = 0,94$ (vezi Figura 4.4.8-4.4.10). Aceste distribuții susțin concluziile obținute prin analiza PCA.

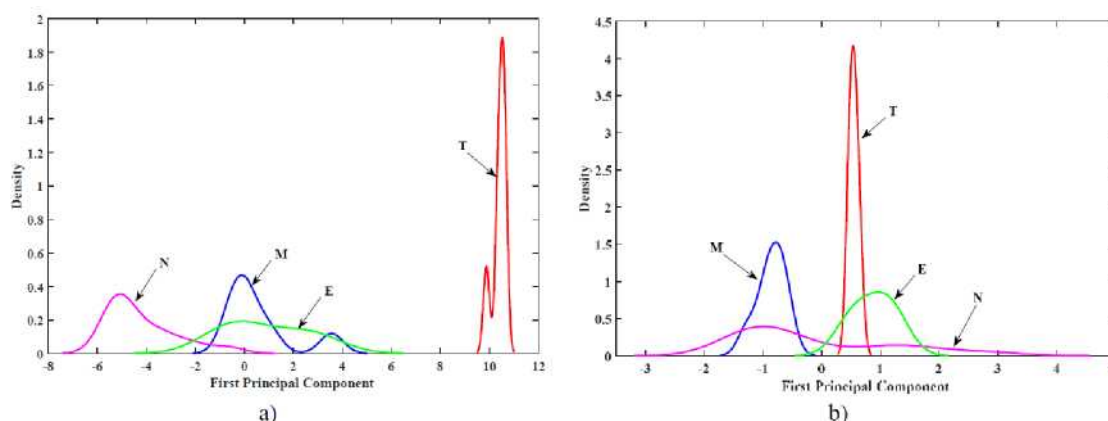


Figura 4.4.8. Suprapunerea estimată a clusterelor estimată cu ajutorul scorurilor PC1: a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}) [128]

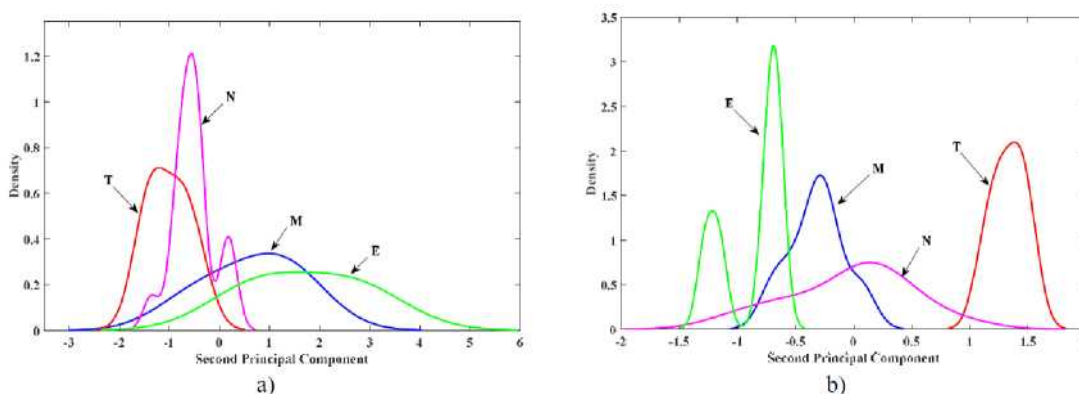


Figura 4.4.9. Suprapunerea potențială a clusterelor estimată cu ajutorul scorurilor PC2: a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}) [128]

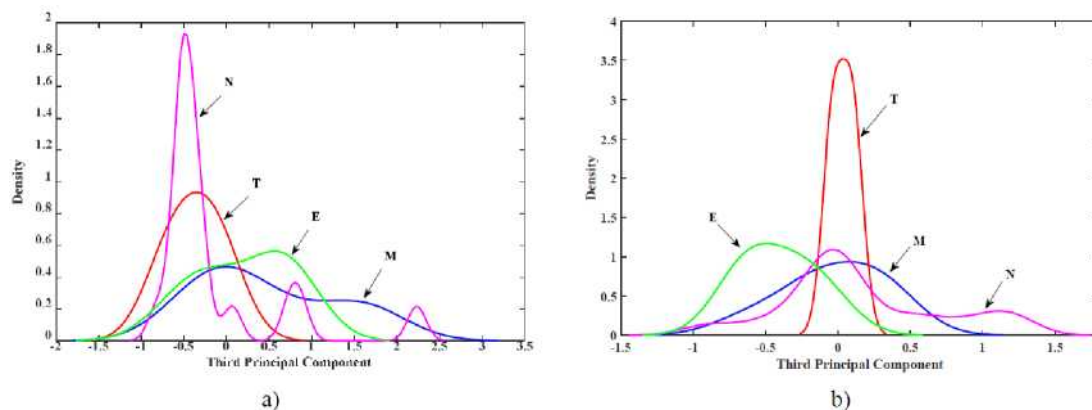


Figura 4.4.10. Suprapunerea potențială a clusterelor estimată cu ajutorul scorurilor PC3: a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}) [128]

În cele din urmă, numărul de cluster care urmează să fie modelat a fost evaluat cantitativ pe baza indicelui Silhouette mediu, care este o măsură a consistenței în cadrul clusterelor de date. Indicele Silhouette individual indică cât de asemănător este un obiect cu propriul său cluster (coeziune) în comparație cu celelalte cluster găsite în același hiperspațiu (separare). Deși acest indice poate fi determinat cu orice metrică a distanței, de obicei este calculat pe baza distanței Euclidiene.

Valoarea indicelui Silhouette variază între -1 și +1. O valoare mare înseamnă că obiectul este bine asociat cu un anumit cluster și slab asociat cu toate celelalte cluster. Dacă majoritatea obiectelor au un indice Silhouette ridicat, atunci structura de clusterizare este adecvată. Dacă multe obiecte au o valoare scăzută sau negativă, atunci configurația conține prea multe sau prea puține cluster.

Indicele Silhouette mediu este calculat pentru toate obiectele care formează un cluster și indică cât de strâns sunt grupate în cluster aceste obiecte. Cu alte cuvinte, indicele mediu poate fi utilizat pentru a evalua cât de adecvat au fost grupate obiectele sau pentru a determina numărul de cluster formate în mod natural într-un set de date. Un indice Silhouette mediu scăzut indică faptul că au fost alese prea multe sau prea puține grupuri pentru algoritmul de grupare. Valoarea maximă a indicelui mediu indică cel mai bun număr de cluster, ceea ce maximizează și mai mult ratele de clasificare corectă obținute în atribuirea apartenenței la clasă.

Rezultatele obținute pentru spectrele preprocesate cu funcția w_{MT}^2 înregistrate în ferestrele spectrale ale QCL-urilor analizate sunt prezentate în Figura 4.4.11. Aceste valori au fost calculate doar pe baza scorurilor PC1 și PC2 ale compușilor modelați.

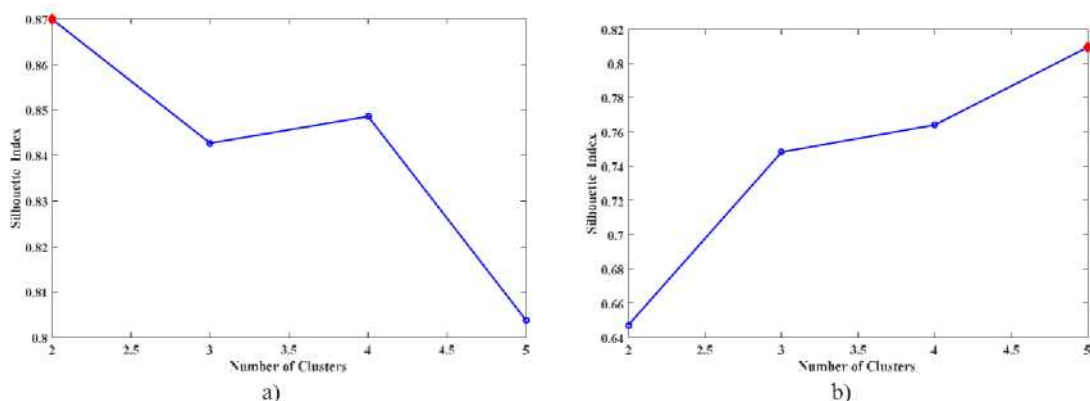


Figura 4.4.11. Indicele mediu Silhouette obținut pe baza scorurilor primelor două componente principale (PC1 și PC2): a) UT7 (1550-1330 cm^{-1}); b) UT8 (1405-1150 cm^{-1}) [128]

O primă observație este că, așa cum era de așteptat, se obțin valori mai mari ale indicelui Silhouette mediu pentru QCL UT7 decât pentru QCL UT8. Deși cel mai mare indice corespunde, în cazul QCL-ului UT7, unui număr de două cluster, valoarea corespunzătoare a patru cluster este doar puțin mai mică (vezi figura 4.4.11a). Cu alte cuvinte, un număr de patru cluster (T, M, E, N) pare a fi adecvat pentru atribuirile de identitate de clasă efectuate cu scorurile (PC1, PC2) determinate pentru spectrele preprocesate w_{MT}^2 înregistrate în ferestrele spectrale ale QCL UT7.

În cazul UT8 QCL, chiar și cel mai mare indice Silhouette mediu, obținut pentru cinci cluster, este mai mic decât indicele calculat pentru patru cluster în cazul UT7 QCL (vezi Figura 4.4.11b). A doua cea mai bună valoare obținută pentru UT8 QCL corespunde tot la patru cluster, dar această valoare este mult mai mică decât cea obținută pentru cinci cluster.

Rezultatele obținute cu scorurile primelor trei PC-uri (PC1, PC2 și PC3) pentru spectrele preprocesate w_{MT}^2 înregistrate în cele două ferestre spectrale sunt prezentate în figura 4.4.12. În cazul QCL UT7, indicele Silhouette mediu are practic aceeași dinamică ca în cazul menționat anterior (vezi Figurile 4.4.11a și 4.4.12a). Cu toate acestea, valorile indicelui mediu sunt mai mici decât cele obținute atunci când datele sunt modelate cu scorurile primelor două PC-uri (PC1 și PC2) (vezi Figurile 4.4.11a și 4.4.12a). Același lucru este valabil și pentru spectrele înregistrate în domeniul spectral al QCL UT8. În concluzie, cea mai adecvată abordare pentru obținerea unor rate ridicate de clasificare corectă pare să fie utilizarea scorurilor PC1 și PC2 ale spectrelor preprocesate w_{MT}^2 înregistrate în fereastra spectrală a QCL UT7.

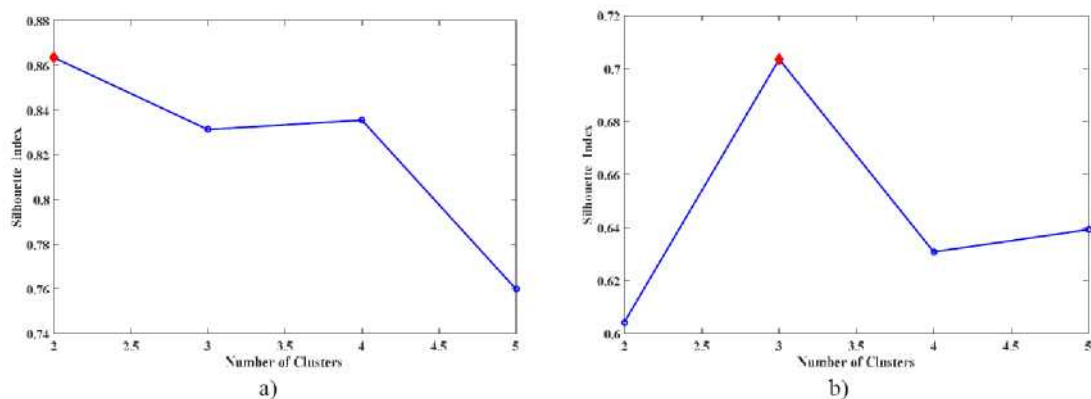


Figura 4.4.12. Indicele mediu Silhouette obținut pe baza scorurilor primelor trei componente principale (PC1, PC2 și PC3) în domeniul spectral: a) UT7 (1550-1330 cm⁻¹); b) UT8 (1405-1150 cm⁻¹) [128]

Analiza hierarhica a clusterelor

Dendrogramele (arborii de clasificare) au fost construiți folosind HCA bazat pe algoritmul de grupare aglomerativă.

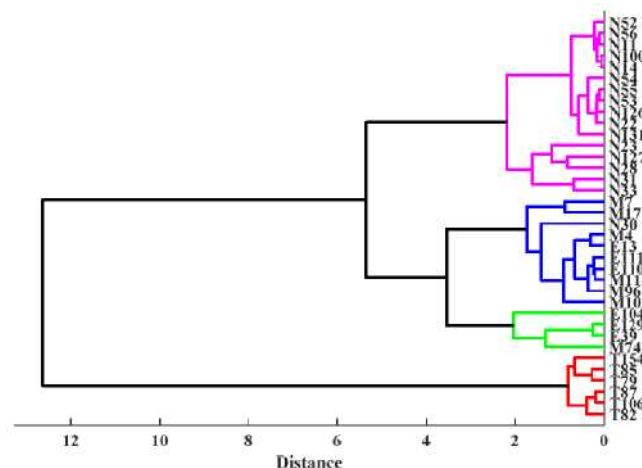


Figura 4.4.13. Dendrograma construită cu scorurile primelor două componente principale (PC1 și PC2) obținute cu spectrele preprocesate w_{MT}^2 înregistrate în fereastra spectrală a QCL UT7 (1550-1330 cm⁻¹) [128]

Rezultatele obținute pe baza scorurilor (PC1, PC2) sunt prezentate în Figura 4.4.13. Calitatea arborilor de clusterizare este caracterizată de un coeficient de corelație cofenetică foarte mare, adică $c = 0,9252$. Rezultatele indică faptul că în cazul amfetaminelor halucinogene T se obține o selectivitate și o sensibilitate remarcabile atunci când spectrele acestora sunt înregistrate cu QCL UT7. Nu există niciun compus clasificat eronat în clasa T și niciun halucinogen adevărat nu a fost clasificat greșit (nu i s-a atribuit una dintre celelalte identități de clasă). Acest comportament este deosebit de important pentru această aplicație este una criminalistică, acești compuși fiind cei mai toxici dintre compușii modelați.

Un alt aspect pozitiv important este că sistemul este, de asemenea, foarte eficient în recunoașterea negativilor N: doar o substanță negativă (N30) a fost clasificată în mod eronat drept amfetamină (fals stimulant M). Niciunei substanțe pozitive nu i s-a atribuit identitatea

clasei N. Acest lucru este, de asemenea, foarte important, deoarece o selectivitate scăzută pentru N înseamnă că sistemul de screening un ar reuși să detecteze probe ilicite.

Pe de altă parte, putem observa că unele efedrine E sunt clasificate greșit ca amfetamine stimulative M și invers. Cu alte cuvinte, sistemul are unele dificultăți în a distinge între aceste două clase de fenetilamine stimulative. Cu toate acestea, ratele corecte de clasificare sunt mult mai bune decât cele care caracterizează dendrograma obținută cu scorurile PC1 și PC2 determinate pentru spectrele preprocesate cu w_{MT}^2 înregistrate în fereastra spectrală a QCL UT8 (vezi Figura 4.4.14). Acesta dendrogramă este caracterizată printr-un coeficient de corelație cofenetică semnificativ mai scăzut, adică $c = 0,8757$.

În sfârșit, trebuie subliniat că scorurile PC3 nu îmbunătățesc ratele de clasificare corectă obținute cu scorurile primelor două PC-uri.

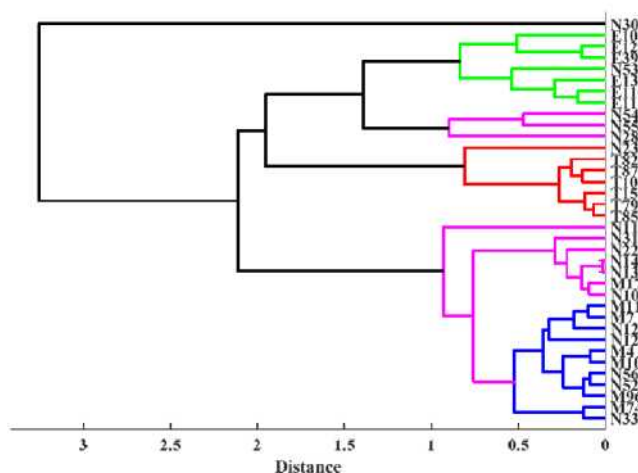


Figura 4.4.14. Dendrograma construită cu scorurile primelor două componente principale (PC1 și PC2) obținute cu spectrele preprocesate w_{MT}^2 înregistrate în ferestrele spectrale ale QCL UT8 ($1405-1150\text{ cm}^{-1}$) [128]

IV.5. Model QSAR bazat pe descriptori moleculari, construiți pentru a prezice afinitatea de legare CB1 a canabinoizilor JWH [144]

În ultimii ani, canabinoizii sintetici au devenit droguri recreative populare datorită proprietăților lor psihoactive: relaxare, fericire, simpatie, puteri crescute de concentrare, excitare sexuală, pierderea inhibiției, căldură, creșterea apetitului, logoree, etc [98]. Ele sunt abuzate în ciuda faptului că efectele lor toxice acute pot duce chiar la moarte în anumite circumstanțe.

Acest tip de droguri sintetice a fost descoperit pentru prima dată de John William Huffman și echipa sa de cercetare. Ei au raportat sinteza a peste 450 de canabinoizi. Prin urmare, această clasă de medicamente de designer este identificată cu acronimul „JWH” [145]. Compusul reprezentativ al canabinoizilor JWH este JWH-018. Structura sa moleculară este prezentată în Figura 4.5.1.

Deoarece canabinoizii JWH corespund celor doi receptori CB1 și CB2 localizați în celulele sistemului nervos și celulele sistemului imunitar, ei sunt responsabili de acțiuni toxice în sistemul nervos central și asupra imunității consumatorilor. Receptorul canabinoid CB-1 este foarte exprimat în sistemul nervos central din hipocamp, cortexul cerebral, ganglionii bazali și regiunile cerebelului ale creierului. Receptorul canabinoid CB-2 este localizat în țesuturile periferice care ajută la mediarea răspunsului imun al organismului, ceea ce ar putea explica efectul imunosupresor ușor al cannabisului [146].

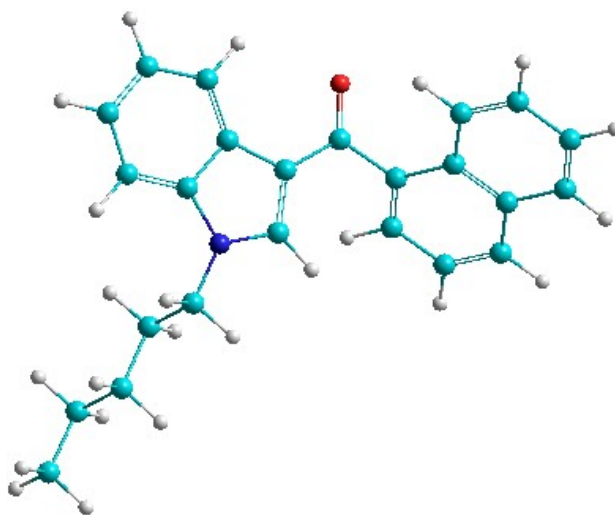


Fig. 4.5.1. Structura moleculară a JWH-018, care este compusul reprezentativ al grupului de canabinoizi JWH [144]

Când se discută despre efectele toxicologice ale canabinoizilor sintetici, accentul principal se pune pe înțelegerea răspunsurilor induse ale receptorului CB1. Mulți canabinoizi sintetici nu numai că au afinitate mare și activitate intrinsecă semnificativă la receptorul CB1, dar foarte adesea au și activitate funcțională și de legare comparabilă la al doilea subtip major al receptorului CB, adică CB2 [97, 147].

Relațiile cantitative structură-activitate (QSAR) joacă un rol vital în proiectarea modernă a medicamentelor, deoarece reprezintă o alternativă mult mai ieftină și rapidă la testele in vitro cu debit mediu și in vivo, care sunt în general restricționate în procesul de descoperire. În prezent, practic niciun medicament nu este dezvoltat fără o analiză QSAR prealabilă [148].

QSAR-urile reprezintă o încercare de a corela descriptorii fizico-chimici ai unui set de compuși înrudiți structural cu proprietățile lor biologice (farmacologice, toxicologice) sau fizice [149, 150]. Un factor crucial în găsirea QSAR eficient este identificarea descriptorilor relevanți, bogati în informații pentru o moleculă sau un fragment dat. Odată dezvoltate, QSAR-urile oferă modele care prezic activitatea biologică, contribuind la înțelegerea mecanismului de acțiune [151].

Regresia liniară multiplă (MLR) este o metodă statistică importantă pentru analiza datelor, fiind una dintre cele mai frecvent utilizate metode de modelare în QSAR. Permite identificarea relațiilor dintre mai mulți factori, cum ar fi activitatea biologică (variabile dependente) și descriptorii teoretici asociați (variabile independente). În cazul nostru, variabila dependentă este valoarea experimentală a constantei inhibitorii K_i a receptorului

CB1, care reprezintă concentrația inhibitorului necesară pentru a scădea viteza maximă a reacției la jumătate. Variabilele independente sunt descriptorii teoretici care caracterizează canabinoizii JWH studiat [145, 152-155].

Scopul acestui studiu a fost obținerea unui model QSAR eficient, care să coreleze activitatea de inhibiție a receptorului CB1 (constanta de inhibare, K_i) și parametrii moleculari pentru unii canabinoizi JWH, prin utilizarea modelării moleculare, adică PCA și MLR.

Partea experimentală

Baza de date conține date referitoare la un set de 20 de canabinoizi JWH. Valorile constantei inhibitorii K_i a receptorului CB1 au fost colectate din literatură [156, 157]. Parametrul K_i caracterizează potența farmacologică a compușilor. Mai precis, reprezintă concentrația de inhibitor care este necesară pentru a scădea viteza maximă a reacției la jumătate.

Software-ul *HyperChem 8.03* [124] a fost utilizat pentru optimizarea geometriei 3D a compușilor studiați, pe baza metodei semi-empirice cuantice-chimice AM1. Metodă de optimizare a gradientului conjugat neliniar, adică algoritmul Polak-Ribiere, a fost utilizată pentru a atinge energia minimă a fiecărei structuri moleculare în timp ce se ajustează geometria acesteia. Apoi, un număr de 265 de descriptori moleculari au fost calculați pentru fiecare compus folosind software-ul *Dragon 5.5* [125]. Mai precis, au fost calculați 14 descriptori de sarcină, 33 de indici de conectivitate, 99 de descriptori WHIM (Weighted Holistic Invariant Molecular descriptors) și 119 descriptori topologici. O caracterizare completă a descriptorilor calculați și formulele lor sunt prezentate în detaliu în cartea lui R. Todeschini [126].

Cei mai relevanți descriptori moleculari pentru modelarea canabinoizilor JWH studiați în ceea ce privește activitatea de inhibare a receptorului CB1 au fost selectați prin utilizarea PCA [158]. Pentru fiecare tip de descriptor, am trasat graficul ponderilor primelor două componente principale (PC) (vezi Figurile 2-5), deoarece aceste două PC cumulează cea mai semnificativă parte a varianței. Aceste grafice au indicat descriptorii cu ponderile cele mai apropiate de $\log(K_i)$, care arată o potențială corelație cu activitatea de inhibiție.

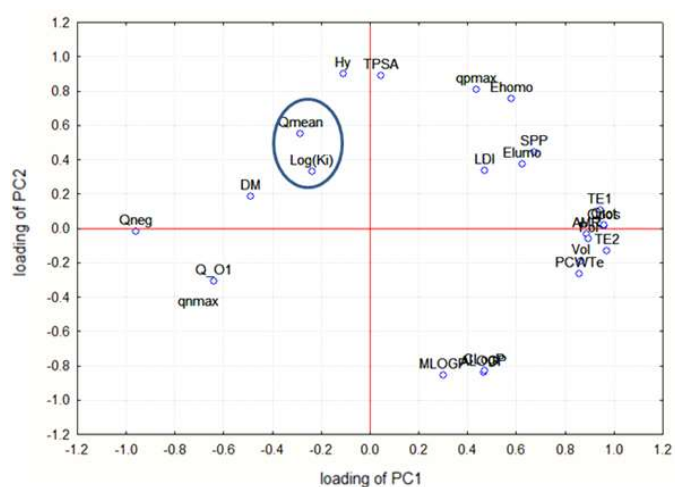


Fig. 4.5.2. Graficul ponderilor PCA pentru descriptorii de sarcină [144]

Tabel 4.5.1. Matricea de corelație dintre cei 5 descriptori moleculari selectați [144]

Variable	Correlations (Selected descriptors)				
	Q _{mean}	X2A	G3e	G1u	PW2
Q _{mean}	1.000000	-0.374310	0.090386	0.251012	-0.055827
X2A	-0.374310	1.000000	-0.300011	-0.012777	-0.418874
G3e	0.090386	-0.300011	1.000000	0.130530	-0.012118
G1u	0.251012	-0.012777	0.130530	1.000000	-0.287959
PW2	-0.055827	-0.418874	-0.012118	-0.287959	1.000000

Descriptorii moleculari selectați sunt următorii: descriptorul de sarcină Q_{mean} (încărcare medie absolută), indicele de conectivitate X2A (indicele mediu de conectivitate chi-2), G3e și G1u (indicele WHIM direcțional de simetrie a componentei a treia/ponderat de electronegativitățile atomice Sanderson, prima simetria componentelor indicele WHIM direcțional/neponderat) descriptori WHIM și descriptorul topologic PW2 (indice de formă ale căii/walk2-Randic).

Metodele PCA și MLR au fost aplicate utilizând software-ul Statistica 8.0 [159].

Rezultate

MLR, bazat pe procedura celor mai mici pătrate, a fost aplicat pentru estimarea coeficienților implicați în ecuația modelului QSAR. Analiza MLR a fost efectuată pentru a găsi modelul QSAR care prezice constanta inhibitorie K_i a receptorului CB1, utilizând cei cinci descriptori moleculari menționați mai sus.

Calitatea unui model MLR poate fi evaluată cu succes utilizând coeficientul de corelație R, R² și R² ajustat. În cazul nostru, acești indici statistici au valori acceptabile, adică 0,833, 0,693 și, respectiv, 0,591 (vezi Tabelul 4.5.2). Combinația ponderată a descriptorilor moleculari selectați este explicată de 69,3% din varianța log(K_i). Valoarea p este 0,0017, fiind semnificativ mai mică decât pragul de materialitate, care a fost stabilit ca fiind egal cu 0,05.

Tabelul 4.5.2. Valori statistice caracteristice modelului MLR [144]

Dependent variable	Test of SS Whole Model vs. SS Residual (selected descriptors)		
	<i>Multiple R</i>	<i>Multiple R²</i>	<i>Adjusted R²</i>
Log (K _i)	0.832716	0.693416	2.970593
	<i>SS Model</i>	<i>df Model</i>	<i>MS Model</i>
	2.970593	5	0.594119
	<i>SS Residual</i>	<i>df Residual</i>	<i>MS Residual</i>
	1.313402	15	0.087560

	F	p	
	6.785262	0.001710	

Pentru a arăta contribuția fiecărei variabile predictoare la modelul MLR, am analizat coeficienții nestandardizați (B) și standardizați (Beta) și eroarea standard a acestora (vezi Tabelul 4.5.3.).

Tabelul 4.5.3. Coeficienți statistici ai modelului MLR [144]

N = 21	Regression summary for dependent variable Log(Ki) R = 0.83271633 R² = 0.69341648 Adjusted R² = 0.59122198 F(5.15) = 6.7853 p < 0.00171 Standard error of estimate 0.29591	
	Beta	Standard error of beta
Intercept		
Q _{mean}	0.633175	0.163280
X2A	0.740520	0.185711
G3e	0.518713	0.152969
G1u	-0.462151	0.155048
PW2	0.398170	0.170843
	B	Standard error of B
Intercept		
Q _{mean}	0.633175	0.163280
X2A	0.740520	0.185711
G3e	0.518713	0.152969
G1u	-0.462151	0.155048
PW2	0.398170	0.170843
	t (15)	p level
Intercept	9.54448	0.000000
Q _{mean}	3.87784	0.001487
X2A	3.98748	0.001189
G3e	3.39097	0.004032
G1u	-2.98069	0.009332
PW2	2.33062	0.034139

Coeficienții beta standardizați sunt o măsură a contribuției fiecărei variabile la model. O valoare mare indică faptul că o schimbare de unitate în această variabilă predictor are un efect mare asupra variabilei de răspuns Log(Ki). Valorile t și p oferă o indicație aproximativă a impactului fiecărei variabile de predicție. O valoare t absolută mare și o valoare p mică sugerează că o variabilă predictor are un impact important asupra variabilei răspuns. Valorile coeficienților beta sunt prezentate în Tabelul 4.5.3. Acestea indică faptul că X2A și, într-o măsură mai mică, Q_{mean} și G3e au contribuții relativ importante la puterea predictivă a modelului.

Analiza MLR furnizează și o ecuație utilă pentru a prezice valorile Log(Ki) ale canabinoizilor JWH.

$$\text{Log}(K_i) = 0,616 - 0,293Q_{\text{mean}} - 0,343X_{2A} - 0,24G_{3e} - 0,214G_{\text{lu}} - 0,184PW_2 \quad (1)$$

Valorile estimate ale $\text{Log}(K_i)$ au fost obținute folosind metoda de validare încrucișată. Figura 4.5.6 arată corelația dintre valorile prezise și cele experimentale pe care le-am obținut pentru $\text{Log}(K_i)$. Corelația este destul de bună, punctele asociate canabinoizilor JWH fiind situate de-a lungul diagonalei.

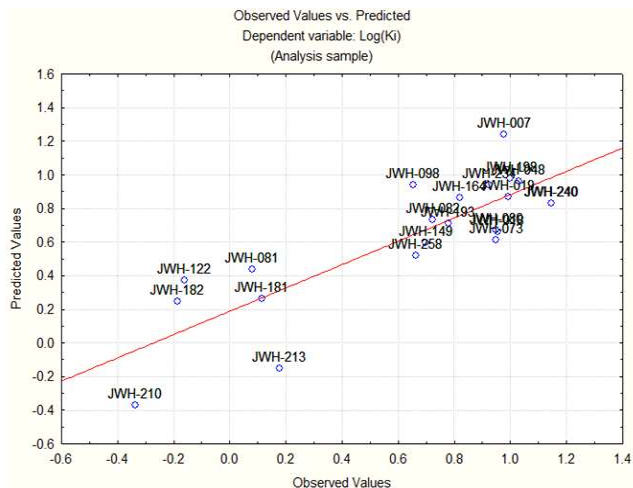


Fig. 4.5.6. Valori estimate vs. experimentale pentru $\text{Log}(K_i)$ [144]

Concluzii

Tehnica de regresie liniară multiplă, combinată cu PCA, a fost aplicată pentru un set de canabinoizi JWH pentru a determina o ecuație de regresie care leagă activitatea lor de inhibiție pentru receptorul CB1 de o serie de descriptori.

Această procedură este o metodă relativ rapidă și precisă pentru determinarea activității inhibitorii a canabinoizilor JWH. Rezultatele confirmă că permite o predicție (estimare) precisă a afinității de legare a CB1 a canabinoizilor JWH. Această metodă este, de asemenea, foarte eficientă din punctul de vedere al costurilor, deoarece descriptorii teoretici pot fi calculați (derivați din structura moleculară optimizată a compușilor) fără a fi nevoie de nicio configurație experimentală. Mai mult, tehnicile chemometrice combinate pot fi aplicate în stadiile foarte incipente ale dezvoltării medicamentului, chiar înainte ca moleculele să fie efectiv sintetizate.

CONCLUZII GENERALE ȘI DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE ȘI DEZVOLTARE

În primul studiu, un număr de 31 de canabinoizi sintetici JWH au fost estimați și comparați cu THC din punct de vedere al absorbției, distribuției, metabolismului și toxicității acestora. Estimările au fost calculate utilizând două pachete software specializate, adică *ADME-tox* și *PROTOX*. Rezultatele indică faptul că canabinoizii JWH identificați ca având o absorbție intestinală ridicată la om vor traversa mai ușor bariera hemato-encefalică, deoarece toxicitatea ridicată se datorează unei bune absorbții. Valorile LD50 obținute pentru canabinoizii JWH sunt toate mai mari decât cele ale THC. Același comportament a fost observat și în cazul evaluărilor toxicității *Tetrahymena pyriformis*.

În al doilea studiu a fost realizată analiza vibrațională a principalilor canabinoizi sintetici pentru a facilita interpretarea ulterioară a performanțelor sistemelor multivariate dezvoltate pentru detectia automată a acestora.

În al treilea studiu am prezentat o analiză comparativă a două sisteme expert ANN care realizează atribuirea automată a identității de clasă a canabinoizilor sintetici JWH. Rezultatele arată că sistemul expert cu cele mai bune performanțe este FG-ANN, care utilizează realizează estimările pe baza grupurilor funcționale. Acest sistem expert are o sensibilitate și o selectivitate foarte bune, respectiv a fost capabil să clasifice toate substanțele testate, a identificat toate pozitivele reale (canabinoizi sintetici JWH) analizate, clasificând greșit doar șase negative ca fiind (false) pozitive. Prin urmare, utilizarea grupurilor funcționale ca input pentru un astfel de sistem expert duce la o atribuire automată foarte eficientă a identității de clasă a unei substanțe ilicite necunoscute, care poate fi un analog canabinoid JWH sau orice altă substanță cu o structură moleculară similară.

În al patrulea studiu am prezentat o aplicație computațională concepută pentru a realiza screening-ul amfetaminelor stimulante și halucinogene, precum și pentru efedrine, care sunt abuzate ca ajutoare ergogenice și reprezintă în același timp principalii precursori utilizați de laboratoarele clandestine pentru producția de amfetamine. Analiza exploratorie, efectuată prin utilizarea PCA și coroborată cu HCA, a indicat că cel mai potrivit QCL care ar trebui utilizat ca sursă de radiație electromagnetică este QCL UT7, care emite în domeniul spectral $1550-1330\text{ cm}^{-1}$. Rezultatele indică faptul că cea mai bună eficiență în atribuirea identităților de clasă modelate se obține dacă spectrul eșantionului este preprocesat cu funcția pondere w_{MT}^2 și apoi testat cu dendrograma construită cu scorurile PCA ale primelor două PC-uri.

Deși performanțele sistemului conduc la eficiența așteptată de la un sistem de screening folosit în criminalistica, trebuie să subliniem că acuratețea de clasificare a sistemului este mai mică decât cea obținută pentru sisteme similare care evaluează identitatea de clasă pe baza spectrelor infraroșii complete. Acest lucru se datorează faptului că, în cazul spectrometrelor cu laser, sistemul decide apartenența unei substanțe la o anumită clasă doar pe baza informațiilor dintr-o fereastră spectrală foarte îngustă din spectrul vibrațional (IR) complet. Mai precis, deși procedura prezentată este foarte eficientă în recunoașterea amfetaminelor halucinogene T și a negativelor N, este mai puțin precisă în distingerea între fenetilaminele stimulante modelate, adică amfetaminele stimulante M și efedrinele E.

Cu toate acestea, această performanță mai scăzută nu este foarte importantă, deoarece nicio amfetamină stimulată și nicio efedrină nu sunt clasificate greșit ca fiind o negativă N. Trebuie să reținem că atât compușii M, cât și E sunt substanțe controlate. Atunci când

sistemul atribuie unui eșantion una dintre identitățile de clasă pozitive (T, M sau E) în timpul screening-ului *in situ*, esantionul suspect este reținut și proba este trimisă la laboratorul criminalistic pentru o testare ulterioară mult mai detaliată. Cu alte cuvinte, atâta timp cât proba nu este clasificată greșit ca N negativ, proba va fi reținută (sau chiar confiscată) și adevărata sa identitate va fi clar stabilită în timpul analizei complete efectuate în condiții de laborator.

Scopul ultimului studiu a fost de a determina relația dintre afinitatea de legare a CB1 și descriptorii moleculari relevanți care caracterizează canabinoizii sintetici JWH, pe baza utilizării combinate a tehnicilor de modelare moleculară și chemometrie, adică analiza componentelor principale (PCA) și regresia liniară multiplă (MLR). Modelarea moleculară a fost utilizată pentru a evalua energia minimă a fiecărui compus JWH și pentru a calcula proprietățile stereoelectronice ale acestora, adică descriptorii lor moleculari. PCA a fost utilizat pentru a selecta descriptorii moleculari, care conțin informații utile cu privire la afinitatea de legare a CB1. Metoda MLR a fost folosită pentru a furniza cel mai bun model QSAR de regresie predictivă. Au fost identificați descriptorii moleculari care sunt cei mai relevanți pentru modelul QSAR. Principalul avantaj al modelului QSAR prezentat este că poate fi utilizat pentru a prezice afinitatea de legare a liganzilor înainte de sinteza lor.

Direcții viitoare de cercetare și dezvoltare

Sistemele de inteligență artificială dezvoltate pentru detecția canabinoizilor sintetici și a amfetaminelor demonstrează eficiența și utilitatea lor pentru automatizarea procesului de recunoaștere a clasei de substanțe căreia îi aparține substanța testată într-un timp relativ scurt, în condiții de sensibilitate și o selectivitate deosebite.

Avem în vedere următoarele direcții viitoare de cercetare și dezvoltare:

- Dezvoltarea bazei de date prin introducerea de compuși noi descoperiți în probele confiscate;
- Diversificarea metodelor și a combinațiilor de inteligență artificială folosite pentru a maximiza sensibilitatea și o selectivitate a sistemelor expert;
- Dezvoltarea aplicațiilor computaționale prezentate în sensul mării numărului de clase de substanțe prohibite pe care le pot analiza concomitent.

LUCRĂRI PUBLICATE ȘI COMUNICATE

ARTICOLE INDEXATE SAU COTATE ISI

1. **Rîndunică (Coman), M. M.**, Gosav, S., Praisler, M., Ion, A., QSAR model based on molecular descriptors built to predict the CB1 binding affinity of JWH cannabinoids, *2019 E-Health and Bioengineering Conference - EHB 2019*, 21 - 23 November 2019, Iasi, Romania, Article number 8969920. DOI: 10.1109/EHB47216.2019.8969920 IEEE, Electronic ISSN: 2575-5145 Print on Demand(PoD) ISSN: 2575-5137 ISBN: 978-172812603-6, **WOS:000558648300052**.
<https://ieeexplore.ieee.org/document/8969920>
2. Ciochina, S., Praisler, M., **Coman, M. M.**, Choosing Between Quantum Cascade Lasers (QCL) Equipping a New Holographic Fiber Infrared Scanner Designed to Detect New Psychoactive Substances (NPS), *Proceedings of the International Conference of the Balkan Physical Union BPU10*, 26-30 august 2018, Sofia, Bulgaria. Mishonov, T. M., Varonov, A.M. (Eds), *AIP Conference Proceedings*, vol. 2075, issue 1, Article number 170025 (2019). DOI:10.1063/1.5091390 ISSN: 0094-243X ISBN: 978-0-7354-1803-5 **WOS:000472653800273**
<https://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.5091390>
<https://bpu10.balkanphysicalunion.com/>
3. Gosav, S., **Coman, M. M.**, Praisler, M., Artificial Neural Networks Applied for the Identification of JWH Cannabinoids Based on Structural Descriptors, *Proceedings of the International Conference of the Balkan Physical Union BPU10*, 26-30 august 2018, Sofia, Bulgaria. Mishonov, T. M., Varonov, A.M. (Eds), *AIP Conference Proceedings*, vol. 2075, issue 1, Article number 170013 (2019). DOI: 10.1063/1.5091378. ISSN: 0094-243X ISBN: 978-0-7354-1803-5 **WOS:000472653800261**
<https://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.5091378>
<https://bpu10.balkanphysicalunion.com/>
4. Praisler, M., Ciochina, S., **Coman, M. M.**, Negoita, C., Chemometric tool for doping control based on Hierarchical Cluster Analysis, in Miclea, L and Stoian, I. (Eds), *Proceedings of 2018 IEEE International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics (AQTR 2018)*, 24-26 May 2018, Cluj – Napoca, Romania, IEEE, p. 127. DOI: 10.1109/AQTR.2018.8402722 **WOS:000450065900025** Electronic ISBN: 978-1-5386-2205-6 USB ISBN: 978-1-5386-2203-2 Print on Demand(PoD) ISBN: 978-1-5386-2206-3
<https://ieeexplore.ieee.org/document/8402722/>

ARTICOLE PUBLICATE ÎN REVISTE BDI

1. **Coman, M. M.**, Gosav, S., Praisler, M., Study regarding the toxicological activity of some JWH synthetic cannabinoids, *Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II*, Year X (XXXXI) 2018, No. 1, p.25-32. ISSN 2067-2071
<https://www.gup.ugal.ro/ugaljournals/index.php/math/article/view/2467>
2. **Coman, M.-M.**, Praisler, M., ATR-FTIR Characterization of Huffman Synthetic Cannabinoids, *Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II*, Year IX (XXXX) 2017, No. 1, p. 31-36. ISSN 2067-2071,
<https://www.gup.ugal.ro/ugaljournals/index.php/math/article/view/1244>

ARTICOLE COMUNICATE LA CONFERINTE ȘTIINȚIFICE INTERNATIONALE

1. Ciochina, S., Praisler, M., **Coman, M. M.**, Choosing Between Quantum Cascade Lasers (QCL) Equipping a New Holow Fiber Infrared Scanner Designed to Detect New Psychoactive Substances (NPS), *Proceedings of the International Conference of the Balkan Physical Union BPU10*, 26-30 august 2018, Sofia, Bulgaria.
<https://bpu10.balkanphysicalunion.com/>
2. Gosav, S., **Coman, M. M.**, Praisler, M., Artificial Neural Networks Applied for the Identification of JWH Cannabinoids Based on Structural Descriptors, *Proceedings of the International Conference of the Balkan Physical Union BPU10*, 26-30 august 2018, Sofia, Bulgaria. <https://bpu10.balkanphysicalunion.com/>
3. Gosav, S., **Coman, M. M.**, Praisler, M., Automated Recognition of Synthetic Cannabinoids Based on ANN and Molecular Descriptors, *18th International Balkan Workshop on Applied Physics and Materials Science IBWAP 2018*, 10-13 July 2018, Constanta, Romania. <http://ibwap.ro/>
4. Gosav, S., **Coman, M. M.**, Praisler, M., Optimisation of the Performances of ANN Systems Designed for the Identification of JWH Cannabinoids, *18th International Balkan Workshop on Applied Physics and Materials Science IBWAP 2018*, 10-13 July 2018, Constanta, Romania. <http://ibwap.ro/>
5. Ciochina, S., Praisler, M., **Coman, M. M.**, Feature Weights Improving the Automated Detection of Synthetic Drugs of Abuse, 17th International Balkan

Workshop on Applied Physics and Materials Science IBWAP 2017, 11-14 July 2017, Constanta, Romania pp.148 ISSN 2501-9058, ISSN – L 2501-9058 (oral presentation S5 O9) <http://ibwap.univ-ovidius.ro/2017/>

6. Praisler, M., Ciochina, S., **Coman, M. M.**, Detecting Ergogenic Aids Based on Cluster Analysis and Selected Infrared Absorptions, 17th International Balkan Workshop on Applied Physics and Materials Science IBWAP 2017, 11-14 July 2017, Constanta, Romania, pp.166 ISSN 2501-9058, ISSN – L 2501-9058 (poster S5 P20) <http://ibwap.univ-ovidius.ro/2017/>

ARTICOLE COMUNICATE LA CONFERINȚE ȘTIINȚIFICE NAȚIONALE

1. **Coman Rindunica, M. M.**, Gosav, S., Praisler, M., Analysis of the toxicological activity of the main JWH synthetic cannabinoids starting from cannabis (THC), *Book of abstracts SCDS-UDJG 2019*, 7th Edition, 13 - 14 June 2019, Galati, Romania. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>
2. **Coman Rindunica, M. M.**, Gosav, S., Praisler, M., Artificial Neural Networks detecting JWH synthetic cannabinoids based on structural descriptors: a comparative study, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2019*, 7th Edition, 13 - 14 June 2019, Galati, Romania. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>
3. **Coman, M. M.**, Gosav, S., Praisler, M., Study regarding the toxicological activity of some JWH synthetic cannabinoids, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2018*, 6th Edition, 7 - 8 June 2018, Galati, Romania. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>
4. Gosav, S., **Coman, M. M.**, Praisler, M., QSAR model based on molecular descriptors built to predict the CB1 binding affinity of JWH cannabinoids, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2018*, 6th Edition, 7 - 8 June 2018, Galati, Romania. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>
5. **Coman, M.-M.**, Praisler, M., ATR-FTIR Characterization of Huffman Synthetic Cannabinoids, *Book of abstracts CSSD-UDJG 2017*, 5th Edition, 8 - 9 June 2017, Galati, Romania, p. 58. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/index.php/abstracts-2017>

BIBLIOGRAFIE

- [1] T. Decorte, G.R. Potter, “Monitoring Drug Use In The Digital Age: Studies In Web Surveys. The Global Cannabis Cultivation Research Consortium (GCCRC): a transnational online survey of cannabis growers”, European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2022.
- [2] European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), “European Drug Report 2022: Trends and Developments”, 2022.
- [3] European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), “Synthetic cannabinoids in Europe – a review”, 2021.
- [4] V. Carrieri, L. Madio, F. Principe, “Light cannabis and organized crime: Evidence from (unintended) liberalization in Italy”, *European Economic Review*, 113, 2019, pp. 63-76.
- [5] European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), “Medical Use of Cannabis and Cannabinoids”, 2018.
- [6] M. Helcman, K. Šmejkal, “Biological activity of Cannabis compounds: a modern approach to the therapy of multiple diseases”, *Phytochemistry Reviews*, 21, 2022, pp. 429–470.
- [7] D. A. Kendall, G. A., Yudowsky, “Cannabinoid Receptors in the Central Nervous System: Their Signaling and Roles in Disease”, *Frontiers in Cellular Neurosciences*, 10, 2017, Article number 294.
- [8] L. Wang, “John W. Huffman - Organic chemist invented a compound in 1995 that is now at the center of a controversy brewing over synthetic marijuana”, *Chemical and Engineering News*, 88, 2010, pp. 26 – 43.
- [9] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), “Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products - Manual for Use by National Drug Analysis Laboratories”, 2022.
- [10] Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG) Website <https://swgdrug.org/>
- [11] S. Chandra, H. Lata, M. A. ElSohly, „Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology”, Springer, 2017.
- [12] C. Citi et al, „A novel phytocannabinoid isolated from Cannabis sativa L. with an in vivo cannabimimetic activity higher than Δ^9 -tetrahydrocannabinol: Δ^9 -Tetrahydrocannabiphorol”, *Scientific Reports* 9, 2019, Article number 20335.
- [13] V. B. Patel, V. R. Preedy, „Handbook of Substance Misuse and Addictions - From Biology to Public Health”, Springer, 2022.
- [14] B. F. Tomas, M. A. ElSohly, „The botany of Cannabis sativa L.”, in „The Analytical Chemistry of Cannabis”, Elsevier, 2016, pp. 1-26.
- [15] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), Research and Trend Analysis Branch, „World Drug Report 2022: drug market trends cannabis opioids”, UNODC, 2022.
- [16] M. A. ElSohly, H. Lata, S. Chandra, „Cannabis sativa L. - botany and biotechnology”, Springer, 2017.
- [17] D. C. Simiyu et al., „Understanding Cannabis sativa L.: Current Status of Propagation, Use, Legalization, and Haploid-Inducer-Mediated Genetic Engineering”, *Plants*, 11, 2022, 1236.

- [18] F. Messina et al., „Cannabis and Bioactive Cannabinoids”, *Studies in Natural Products Chemistry*, 45, 2015, pp. 17-57.
- [19] D. M. Kopustinskiene, „*Cannabis sativa* L. Bioactive Compounds and Their Protective Role in Oxidative Stress and Inflammation”, 11, 2022, 660.
- [20] Addo P.W., et al., „Cannabis chemistry, post-harvest processing methods and secondary metabolite profiling: A review”, *Industrial Crops and Products* 170, 202, 113743.
- [21] Crocq M.A., „History of cannabis and the endocannabinoid system”, *Dialogues in Clinical Neuroscience* 22, 2020, pp. 223–228.
- [22] Charitos I.A., et al., „The Cannabis Spread throughout the Continents and its Therapeutic Use in History”, *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets*, 21, 2021, pp. 407–417.
- [23] Bonini S.A., et al., „*A. Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history”, *Journal of Ethnopharmacology*, 227, 2018, pp. 300–315.
- [24] M. Udoh et al., „Cannabichromene is a cannabinoid CB2 receptor agonist”, *British Journal of Pharmacology*, 176, 2019, pp. 4537-4547.
- [25] Pretzsch, C.M., et al., „Effects of cannabidivarin (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and without Autism Spectrum Disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy”, *Translational Psychiatry* 9, 2019, 313.
- [26] T. Tesfatsion et al., „Antineoplastic Properties of THCV, HHC and their anti-Proliferative effects on HPAF-II, MIA-paca2, Aspc-1, and PANC-1 PDAC Pancreatic Cell Lines”, *ChemRxiv*, Cambridge Open Engage, 2022.
- [27] A. L. Kim et al., „Profiling Cannabinoid Contents and Expression Levels of Corresponding Biosynthetic Genes in Commercial Cannabis (*Cannabis sativa* L.) Cultivars”, *Plants*, 11, 2022, 3088.
- [28] D. Jin et al., „Identification of Chemotypic Markers in Three Chemotype Categories of Cannabis Using Secondary Metabolites Profiled in Inflorescences, Leaves, Stem Bark, and Roots”, *Frontiers in Plant Sciences*, 2021,12.
- [29] D. Jin et al., „Secondary Metabolites Profiled in Cannabis Inflorescences, Leaves, Stem Barks, and Roots for Medicinal Purposes”, *Scientific Reports*, 10, 2020, 3309.
- [30] F. Pellati et al., „*Cannabis sativa* L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer”, *Biomed Research International*, 2018, 1691428.
- [31] S. Karch, B. A. Goldberger, „Karch’s Drug Abuse Handbook”, 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, 2020.
- [32] V. R. Preedy (eds), „Handbook of Cannabis and related pathologies: biology, pharmacology, diagnosis and treatment”, Associated Press, 2017.
- [33] C. J. Lucas et al., „The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids”, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84, 2018, pp. 2477–2482.
- [34] N. La Maida, et al., „Recent challenges and trends in forensic analysis”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 220, 2022, 114987.
- [35] L. Karila et al., „Acute and long-term effects of cannabis use: A review”, *Current Pharmaceutical Design*, 20, 2014, pp. 4112–4118.

- [36] E. Chesney, et al., „Adverse effects of cannabidiol: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials”, *Neuropsychopharmacology*, 45, 2020, pp. 1799–1806.
- [37] M. Majewski, A. Jurgoński, „The Effect of Hemp (*Cannabis sativa* L.) Seeds and Hemp Seed Oil on Vascular Dysfunction in Obese Male Zucker Rats”, *Nutrients*, 27, 2021, 2575.
- [38] J. C. Wagner, “Enhancement of Athletic Performance with Drugs - An Overview,” *Sports Medicine*, 12, 1991, pp. 250-265.
- [39] M. A. Huestis, et al., „Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity”, *Current Neuropharmacology*, 17, 2019, pp. 974–989.
- [40] X. Luo, et al., „Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast”, *Nature*, 567, 2019, pp. 123–126.
- [41] J. H. Khalsa, et al., „Review: Cannabinoids as Medicinals”, *Current Addiction Reports* 9, 2022, pp. 630–646.
- [42] O. Almogi-Hazan O., R. Or, „Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity—the Journey from the Bedside to the Bench and Back”, *International Journal of Molecular Science*, 21, 2020, 4448.
- [43] O. Aizpurua-Olaizola, et al., „Targeting the endocannabinoid system: Future therapeutic strategies”, *Drug Discovery Today*, 22, 2017, pp. 105–110.
- [44] D. Apostu D., et al., „S. Cannabinoids and bone regeneration”, *Drug Metabolism Reviews*. 51, 2019, pp. 65–75.
- [45] F. Piscitelli, C. Silvestri, „Role of the Endocannabinoidome in Human and Mouse Atherosclerosis”, *Current Pharmaceutical Design* 25, 2019, pp. 3147–3164.
- [46] F. Shahbazi, et al., „Cannabinoids and Cannabinoid Receptors: The Story so Far”, *Iscience*, 23, 2020, 101301.
- [47] M. Maccarrone, et al., „Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC”, *Trends in Pharmacological Sciences*, 36, 2015, pp. 277–296.
- [48] E. M. Rock, et al., „Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT(1A) somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus”, *British Journal of Pharmacology*, 165, 2012, pp. 2620–2634.
- [49] E. Sparkes, et al., „Synthesis and pharmacological evaluation of newly detected synthetic cannabinoid receptor agonists AB-4CN-BUTICA, MMB-4CN-BUTINACA, MDMB-4F-BUTICA, MDMB-4F-BUTINACA and their analogs”, *Frontiers in Psychiatry*, 13, 2022, 1010501.
- [50] M. Tham, et al., „Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors”, *British Journal of Pharmacology*, 176, 2019, pp. 1455–1469.
- [51] C. Zavala-Tecuapetla, et al., „Advances and Challenges of Cannabidiol as an Anti-Seizure Strategy: Preclinical Evidence”, *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 2022, 16181.
- [52] A. Oláh, Z. Szekanez, T. Bíró, „Targeting Cannabinoid Signaling in the Immune System: “High”-ly Exciting Questions, Possibilities, and Challenges”, *Frontiers in Immunology*, 8, 2017, 1487.
- [53] S. Burstein, „Cannabidiol (CBD) and its analogs: A review of their effects on inflammation”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 23, 2015, pp. 1377–1385.

- [54] M. W. Elmes, et al., „Fatty acid-binding proteins (FABPs) are intracellular carriers for Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD)”, *Journal of Biological Chemistry*, 290, 2015, pp. 8711–8721
- [55] A. L. Dawidowicz et al., „CBG, CBD, Δ 9-THC, CBN, CBGA, CBDA and Δ 9-THCA as antioxidant agents and their intervention abilities in antioxidant action”, *Fitoterapia*, 152, 2021, 104915.
- [56] A.C.M. Hacke , et al., „Probing the antioxidant activity of Δ (9)-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in *Cannabis sativa* extracts”, *Analyst*, 144, 2019, pp. 4952–4961.
- [57] D. Caprioglio, et al., „The Oxidation of Phytocannabinoids to Cannabinoquinoids”, *Journal of Natural Products* 83, 2020, pp. 1711–1715.
- [58] M. Baeri, et al., „Cannabinoids as anti-ROS in aged pancreatic islet cells”, *Life Science*, 256, 2020, 117969.
- [59] S. Atalay, I. Jarocka-Karpowicz, E. Skrzydlewska, „Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol”, *Antioxidants*, 9, 2019, 21.
- [60] M. G. Lima, et al., „Cannabis and Inflammatory Mediators”, *European Addiction Research* 27, 2021, pp. 16–24.
- [61] C. Lipina, H. S. Hundal, „Modulation of cellular redox homeostasis by the endocannabinoid system”, *The Open Biology Journal* 6, 2016, 150276.
- [62] S. Khaksar, et al., „Antioxidant and anti-apoptotic effects of cannabidiol in model of ischemic stroke in rats”, *Brain Research Bulletin*, 2022.
- [63] A. Amirav, et al., „Cannabis and its cannabinoids analysis by gas chromatography-mass spectrometry with Cold EI”, *Journal of Mass Spectrometry* 56, 2021, e4726.
- [64] J. V. Johnson, et al., „Chapter Eight - Gas chromatography/electron ionization mass spectrometry (GC/EI-MS) for the characterization of phytocannabinoids in *Cannabis sativa* characterization of phytocannabinoids in *Cannabis sativa*, *Comprehensive Analytical Chemistry*, 90, 2020, pp. 235-274.
- [65] M. Pourseyed Lazarjani, et al., „Methods for quantification of cannabinoids: a narrative review”, *Journal of Cannabis Research*, 2, 2020, 35.
- [66] B.Fodor, I.Molnár-Perl, „The role of derivatization techniques in the analysis of plant cannabinoids by gas chromatography mass spectrometry”, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 95, 2017, pp. 149-158.
- [67] A. Macherone, „A Brief Review of Derivatization Chemistries for the Analysis of Cannabinoids Using GC–MS”, *Cannabis Science and Technology*, 3, 2020, pp. 42-48.
- [68] G. Stefkov, et. al., „Analytical Techniques for Phytocannabinoid Profiling of Cannabis and Cannabis-Based Products-A Comprehensive Review”, *Molecules*, 27, 2022, 975.
- [69] C. De Luca, et al., „Investigating the effect of polarity of stationary and mobile phases on retention of cannabinoids in normal phase liquid chromatography”, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 414, 2022, pp. 5385–5395.
- [70] J. Zekič, M. Križman, „Development of Gas-Chromatographic Method for Simultaneous Determination of Cannabinoids and Terpenes in Hemp”, *Molecules*, 25, 2020, 5872.
- [71] J. Sherma, F. Rabel, „Thin layer chromatography in the analysis of cannabis and its components and synthetic cannabinoids”, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 42, 2019, pp. 613-628.

- [72] Y. Liu, et. al., „High performance thin-layer chromatography (HPTLC) analysis of cannabinoids in cannabis extracts, Forensic Chemistry, 19, June 2020, 100249.
- [73] J. N. A. Tettey, et al., „United Nations Office on Drugs and Crime: Recommended methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists in Seized Materials”, Forensic Science International Synergy, 4, 2021, 100129.
- [74] J. Vacek, et al. „Antioxidant function of phytocannabinoids: Molecular basis of their stability and cytoprotective properties under UV-irradiation”, Free Radical Biology and Medicine, 164, 2021, pp. 258-270.
- [75] P. R., Griffiths, J. A. de Haseth, „Fourier Transform Infrared Spectrometry”, 2nd ed. Wiley, 2007.
- [76] C. Duchateau, et al., „Discrimination of legal and illegal Cannabis spp. according to European legislation using near infrared spectroscopy and chemometrics”, Drug Testing and Analysis 12, 2020, pp. 1309–1319.
- [77] B. T. Borille, et. al., „Near infrared spectroscopy combined with chemometrics for growth stage classification of cannabis cultivated in a greenhouse from seized seeds”, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectrosc. 173, 2017, pp. 318–323.
- [78] C. S. Callado, et al., „The potential of near infrared spectroscopy to estimate the content of cannabinoids in *Cannabis sativa* L.: A comparative study”, Talanta, 190, 2018, pp. 147–157.
- [79] S. Porcu, et al., „Rapid In Situ Detection of THC and CBD in Cannabis sativa L. by 1064 nm Raman Spectroscopy”, Analytical Chemistry 94, 2022, pp. 10435–10442.
- [80] T. Mostowtt, B. McCord, „Surface enhanced Raman spectroscopy (SERS) as a method for the toxicological analysis of synthetic cannabinoids”, Talanta, 164, 2017, pp. 396-402.
- [81] P. Ebersbach, et al., „Chemical fingerprinting of single glandular trichomes of Cannabis sativa by Coherent anti-Stokes Raman scattering (CARS) microscopy”, BMC Plant Biology, 18, 2018, 275.
- [82] I. N. da Silva, D. H. Spatti, R. A. Flauzino, L. H. Bartocci Liboni, S. F. dos Reis Alves, “Artificial Neural Networks - A Practical Course”, Springer, 2017.
- [83] K. K. Sayyad Liyakat et al., “Development of Pose Invariant Face Recognition Method Based on PCA and Artificial Neural Network”, Journal of algebraic statistics, 13, 2022, pp. 3676-3684.
- [84] M. Mundt et al., “Artificial Neural Networks in Motion Analysis—Applications of Unsupervised and Heuristic Feature Selection Techniques”, Sensors, 20, 2020, Article number 4581.
- [85] A. G. Farizawani, M. Puteh, Y. Marin, A. Rivaie, “A review of artificial neural network learning rule based on multiple variant of conjugate gradient approaches”, Journal of Physics: Conference Series 1529, 2019, Article number 022040.
- [86] A. Orooji, et al., “Comparing artificial neural network training algorithms to predict length of stay in hospitalized patients with COVID-19”, BMC Infectious Diseases 22, 2022, Article number 923.
- [87] Ş. Gülcü, “An Improved Animal Migration Optimization Algorithm to Train the Feed-Forward Artificial Neural Networks”, Arabian Journal of Science and Engineering 47, 2022, pp. 9557–9581.

- [88] B. J. de Moore et al., “Reward shaping to improve the performance of deep reinforcement learning in perishable inventory management”, *European Journal of Operational Research*, 301, 2022, pp. 535-545.
- [89] V. Bhadra Pratap Singh, P. Singh, D. Jain, A. K. Pandey, S. Das, "Hierarchical Cluster Analysis Implementation Using the Algorithm of Clustering Using Representatives," 2022 IEEE IAS Global Conference on Emerging Technologies (GlobConET), Arad, Romania, 2022, pp. 993-998.
- [90] S. Uddin, et al., “Comparative performance analysis of K-nearest neighbour (KNN) algorithm and its different variants for disease prediction”, *Scientific Reports* 12, 2022, Article number 6256.
- [91] J. J. Thakkar, “Introduction”, in “Multi-Criteria Decision Making. Studies in Systems, Decision and Control”, vol. 336, Springer, 2021.
- [92] M. Doumpos et al., “Multiple Criteria Decision Making for Sustainable Development”, Springer, 2021.
- [93] C. A. Ethington, S. L. Thomas, G. R. Pike, “Back to the Basics: Regression as It Should Be”, in: J. C. Smart, J.C., W. G. Tierney (eds), “Higher Education: Handbook of Theory and Research”, vol 17, Springer, 2002.
- [94] T. DelSole, T., M. Tippett, “Linear Regression: Least Squares Estimation”, in “Statistical Methods for Climate Scientists”, Cambridge University Press, 2022, pp. 185-209.
- [95] A. Hector, “Generalized Linear Models” in “The New Statistics with R: An Introduction for Biologist”, 2nd edition, Oxford Academic, 2021.
- [96] W. Mendenhall, T. Sincich, “Second Course in Statistics, A: Regression Analysis”, 8th edition, 2021.
- [97] M. M. Coman, S. Gosav, M. Praisler, „Study regarding the toxicological activity of some JWH synthetic cannabinoids”, *Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II, Year X (XXXXI), 1, 2018, pp.25-32.*
- [98] V. Oraziotti, et al., „Effects of synthetic cannabinoids on psychomotor, sensory and cognitive functions relevant for safe driving”, *Frontiers Psychiatry*, 13, 2022, 998828.
- [99] E. W. Gunderson, H. M. Haughey, N. Ait-Daoud, A. S. Joshi, C. L. Hart, „A Survey of Synthetic Cannabinoid Consumption by Current Cannabis Users”, *Substance Abuse* 35(2), 2014, pp. 184–189.
- [100] J. W. Huffman, K.-S. C. Marriott, „Recent Advances in the Development of Selective Ligands for the Cannabinoid CB2 Receptor”, *Current Topics in Medicinal Chemistry* 8(3), 2008, pp. 187 – 204.
- [101] M. Hermanns-Clausen, S. Kneisel, B. Szabo, V. Auwärter, „Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings”, *Addiction*, 2013.
- [102] <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/logS.html>
- [103] M. M. Coman, M. Praisler, „ATR-FTIR Characterization of Huffman Synthetic Cannabinoids”, *Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II, Year IX (XXXX), 1, 2017, pp. 31-36.*
- [104] <http://www.americanlaboratory.com/914-Application-Notes/1449-FTIR-ATR-Spectroscopy-for-Identification-of-Illicit-Drugs-Seized-From-Clandestine-Laboratories/>

- [105] <http://www.clemson.edu/science/departments/chemistry/people/faculty/huffman.html>
- [106] <http://forendex.safs1966.org/index.php/category/index/cannabinoid>
- [107] <http://www.swgdrug.org/monographs.htm>
- [108] http://www.policija.si/apps/nfl_response_web/seznam.php
- [109] J. Coates, „Interpretation of Infrared Spectra. A Practical Approach”, in R.A. Meyers (Ed.), „Encyclopedia of Analytical Chemistry”, Wiley, 2000.
- [110] S. Gosav, S., M. M. Coman, M. Praisler, „Artificial Neural Networks Applied for the Identification of JWH Cannabinoids Based on Structural Descriptors”, Proceedings of the International Conference of the Balkan Physical Union BPU10, 26-30 august 2018, Sofia, Bulgaria. Mishonov, T. M., Varonov, A.M. (Eds), AIP Conference Proceedings, 2075, 2019, Article number 170013.
- [111] L. Fattore, W. Fratta, „Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs”, *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 5:60, 2011, pp. 1-12.
- [112] R. Kronstrand, M. Roman, M. Andersson, A. Eklund, „Toxicological findings of synthetic cannabinoids in recreational users”, *Journal of Analytical Toxicology* 37, 2013, pp. 534–541.
- [113] K. M. Honorio, E. F. De Lima, M. G. Quiles, R. A. F. Romero, F. A. Molfetta, A. B. F. da Silva, „Artificial neural networks and the study of the psychoactivity of cannabinoid compounds”, *Chemical Biology & Drug Design*, 75, 2010, pp. 632-640.
- [114] S. Gosav, “Relevance of the molecular descriptors for the modeling/discrimination of amphetamines using artificial neural networks”, in „Electromagnetic radiations in analysis and design of organic materials for advanced electronic and bio-technologies”, edited by D. O. Dorohoi et al., CRC Press Taylor&Francis Group, New York, 2017, pp. 59-73.
- [115] S. Gosav, M. Praisler, M. L. Birsa, „Principal Component Analysis Coupled with Artificial Neural Networks—A Combined Technique Classifying Small Molecular Structures Using a Concatenated Spectral Database”, *International Journal of Molecular Sciences*, 12, 2011, pp. 6668-6684.
- [116] S. Selvi, M. Chandrasekaran, „Detection of Drug Abuse Using Rough Set and Neural Network-Based Elevated Mathematical Predictive Modelling”, *Neural Processing Letters*, 2022.
- [117] S. Gosav, M. Praisler, J. Van Bocxlaer, A. P. De Leenheer, D. L. Massart, „Class identity assignment for amphetamines using neural networks and GC–FTIR data”, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 64, 2006, pp. 1110-1117.
- [118] S. Gosav, M. Praisler, D. O. Dorohoi, „ANN expert system screening for illicit amphetamines using molecular descriptors”, *Journal of Molecular Structure*, 834-836, 2007, pp. 188-194.
- [119] S. Gosav, M. Praisler, D.O. Dorohoi, G. Popa, „Structure–activity correlations for illicit amphetamines using ANN and constitutional descriptors”, *Talanta* 70, 2006, pp. 922-928.
- [120] S. Gosav, M. Praisler, D.O. Dorohoi, G. Popa, „Automated identification of novel amphetamines using a pure neural network and neural networks coupled with principal component analysis”, *Journal of Molecular Structure*, 744-747, 2005, pp. 821-825.

- [121] A. Bucinski, A. Nasal and R. Kaliszan, „Pharmacological classification of drugs based on neural network processing of molecular modeling data”, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 3, 2000. pp. 525-533.
- [122] J. Zupan, J. Gasteiger, „Neural Networks for Chemists - An Introduction”, Wiley-VCH, 1993.
- [123] V. G. Maltarollo, K. M. Honório, A. B. Ferreira da Silva, “Applications of artificial neural networks in chemical problems”, in „Artificial Neural Networks – Architectures and Applications”, K. Suzuki (eds), Intech, 2013, pp. 203-223.
- [124] Hyperchem software, Version 8.0.3. Hyper Co., USA, 2007.
- [125] Dragon software, Evaluation Version 5.5. Talete Srl., Italy, 2007.
- [126] R. Todeschini, V. Consonni, „Handbook of molecular descriptors”, Wiley-VCH, 2000.
- [127] EasyNNplus 3.0i, Neural Planner Software Ltd., England, UK.
- [128] S. Ciochina, M. Praisler, M. M. Coman, „Choosing Between Quantum Cascade Lasers (QCL) Equipping a New Hollow Fiber Infrared Scanner Designed to Detect New Psychoactive Substances (NPS)”, *Proceedings of the International Conference of the Balkan Physical Union BPU10*, 26-30 august 2018, Sofia, Bulgaria. Mishonov, T. M., Varonov, A.M. (Eds), AIP Conference Proceedings, 2075, 2019, Article number 170025.
- [129] S. Karch, „Drug of Abuse Handbook”, 2nd ed., CRC Press, 2007.
- [130] J. Herbst, B. Scherer, A. Ruf, J. Erb and A. Lambrecht, “Hollow fiber based quantum cascade laser spectrometer for fast and sensitive drug identification”, *The International Society for Optical Engineering SPIE 8268*, 82681Q (2012).
- [131] S. Mengali, N. Liberatore, D. Luciani, R. Viola, G. C. Cardinali, I. Elmi, A. Poggi, S. Zampolli, E. Biavardi, E. Dalcanale, F. Bonadio, O. Delemont, P. Esseiva and F. S. Romolo, “Rapid screening and identification of illicit drugs by IR absorption spectroscopy and gas chromatography”, *The International Society for Optical Engineering SPIE 8631*, Quantum Sensing and Nanophotonic Devices X, 86312F (2013).
- [132] I. T. Jollie, „Principal Component Analysis”, 2nd ed., Springer, 2002.
- [133] S. Ciochina, M. Praisler, C. Negoita, „Cluster Analysis Evaluating the Automated Detection of Drugs of Abuse with a New Hollow Fiber based Quantum Cascade Laser Infrared Spectrometer”, in *2017 E-Health and Bioengineering Conference EHB IEEE Conference Proceedings, IEEE, Sinaia, Romania, 2017*, pp.237-240.
- [134] A. Starczewski, A. KrzyÅak, “Performance Evaluation of the Silhouette Index” in *Artificial Intelligence and Soft Computing ICAISC 2015, Lecture Notes in Computer Science 9120*, L. Rutkowski et al. (eds), Springer, 2015, pp. 49-58.
- [135] D. Mullner, “Modern hierarchical agglomerative clustering algoritms”, arXiv:1109.2378v1, 2011.
- [136] L. Kaufman, P. J. Rousseeuw, „Finding Groups in Data. An Introduction to Cluster Analysis”, Willey, 2005.
- [137] S. Gosav, M. Praisler, „Artificial neural networks built for the recognition of illicit amphetamines using a concatenated database”, *Romanian Reports in Physics*, 54:9/10, 2009, pp. 929-935.
- [138] M. Praisler, S. Ciochina, „Global Clustering Quality Coefficient Assessing the Efficiency of PCA Class Assignment”, *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2014, Article ID 342497.

- [139] A. H. Ashok, Y. Mizuno, N. D. Volkow, O. D. Howes, „Association of Stimulant Use With Dopaminergic Alterations in Users of Cocaine, Amphetamine, or Methamphetamine: A Systematic Review and Meta-analysis”, *JAMA Psychiatry* 74, 2017, pp. 511-519.
- [140] A. Turcant, M. Deguigne, S. Ferec, C. Bruneau, I. Leborgne, B. Lelievre, C. Gegu, F. Jegou, C. Abbara, G. Le Roux and D. Boels, „A 6-year review of new psychoactive substances at the Centre antipoison Grand-Ouest d'Angers: clinical and biological data”, *Toxicologie Analytique et Clinique*, 29, 2017, pp. 18-33.
- [141] R. Laing (Ed.), „Hallucinogens. A Forensic Drug Handbook”, Academic Press, 2003.
- [142] A. Momaya, M. Fawal and R. Estes, „Performance-enhancing substances in sports: a review of the literature”, *Sports Medicine* 45, 2015, pp. 517-531.
- [143] M. Praisler, J. Van Bocxlaer, A. De Leenheer, D. L. Massart, „Automated recognition of ergogenic aids using Soft Independent Modeling of Class Analogy (SIMCA)”, *Turkish Journal of Chemistry*, 26:1, 2002, pp. 45-58.
- [144] M. M. Rîndunică (Coman), S. Gosav, M., Praisler, A. Ion, „QSAR model based on molecular descriptors built to predict the CB1 binding affinity of JWH cannabinoids”, 2019 E-Health and Bioengineering Conference - EHB 2019, 21 - 23 November 2019, Iasi, Romania, Article number 8969920.
- [145] R. Perkins, H. Fang, W. Tong, W.J. Welsh, „Quantitative structure-activity relationship methods: perspectives on drug discovery and toxicology”, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22, 2003, pp. 1666-1679.
- [146] D. Emmett, G. Nice, „Understanding Street Drugs: A Handbook of Substance Abuse for Parents, Teachers and Other Professionals”, a 2-a ed. Londra și Philadelphia: Jessica Kingsley Publishers, 2005.
- [147] M.M. Aung, G. Griffin, J.W. Huffman, M. Wu, C. Keel, B. Yang, V.M. Showalter, M.E. Abood, B.R. Martin, „Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB(1) and CB(2) receptor binding”, *Drug and Alcohol Dependence*, 60, 2000, pp. 133–140.
- [148] C.N. Chin, J.W. Murphy, J.W. Huffman, D.A. Kendall, „The third transmembrane helix of the cannabinoid receptor plays a role in the selectivity of aminoalkylindoles for CB2, peripheral cannabinoid receptor”, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 291, 1999, pp. 837–844.
- [149] O. A. Santos-Filho, A. J. Hopfinger, A. Cherkasov, R. B. de Alencastro, „The Receptor-Dependent QSAR Paradigm: An Overview of the Current State of the Art”, *Medicinal Chemistry*, 5, 2009, pp.359-366 .
- [150] D.J. Livingstone, „The Characterization of Chemical Structures Using Molecular Properties. A Survey”, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 40, 2000, pp. 195-209.
- [151] A.C. Kontogiorgis, A.E. Pontiki, D. Hadjipavlou-Litina, „A review on quantitative structure-activity relationships (QSARs) of natural and synthetic antioxidants compounds”, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 5, 2005, pp. 563-574.
- [152] D. Ami, D. Davidovi-Ami, D. Belo, V. Rastija, B. Lui, N. Trinajsti, „SAR and QSAR of the Antioxidant Activity of Flavonoids”, *Current Medicinal Chemistry*, 14, 2007, pp. 827-845.

- [153] S. Vahdani, Z. Bayat, „A quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of anti-cancer drugs”, *Der Chemica Sinica*, 2, 2011, pp. 235-243.
- [154] J. Ghasemi, S. Saaidpour, S. D. Brown, „QSPR study for estimation of acidity constants of some aromatic acids derivatives using multiple linear regression (MLR) analysis”, *Journal of Molecular Structure* 805, 2007, pp. 27-32.
- [155] S. Gosav, N. Paduraru, M. Praisler, „Modeling of Anticancer Activity of Flavonoids Based on Multiple Linear Regression”, *Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II, Year VII (XXXVIII) 2*, 2015, pp. 200-206.
- [156] J.W. Huffman, G. Zengin, M.J. Wu, J. Lu, G. Hynd, K. Bushell, A.L. Thompson, S. Bushell, C. Tartal, D.P. Hurst, P.H. Reggio, D.E. Selley, M.P. Cassidy, J.L. Wiley, B.R. Martin, „Structure-activity relationships for 1-alkyl-3-(1-naphthoyl)indoles at the cannabinoid CB1 and CB2 receptors: steric and electronic effects of naphthoyl substituents. New highly selective CB2 receptor agonists”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13, 2005, pp. 89-112.
- [157] J.W. Huffman, R. Mabon, M.J. Wu, J. Lu, R. Hart, D.P. Hurst, P.H. Reggio, J.L. Wiley, B.R. Martin, „3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB(1) cannabinoid receptor”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11, 2003, pp. 539-549.
- [158] N. Paduraru, S. Gosav, M. Praisler, „Chemometric Characterisation of Some Flavonoids Active Against HT-29 Human Cancer Cells”, 2015 E-Health and Bioengineering Conference, EHB 2015, Article number 7391429.