

IOSUD – Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Școala doctorală de Inginerie mecanică și industrială



TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

METODE MATEMATICE

MULTIVARIATE DE DEPISTARE A

DROGURILOR

Doctorand,

Iulia-Florentina DARIE

Conducător științific,

Prof univ.dr. Mirela PRAISLER

Seria 14: Inginerie industrială Nr. 95

GALAȚI

2024

**IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS”
DIN GALAȚI**

Școala doctorală de Inginerie mecanică și industrială



TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

**METODE MATEMATICE MULTIVARIATE
DE DEPISTARE A DROGURILOR**

Doctorand,

Iulia-Florentina DARIE

Președinte	Prof. univ. dr. ing. Cătălin FETECĂU
Conducător științific	Prof univ.dr. Mirela PRAISLER
Referenți științifici	Prof univ.dr.ing. Remus ZĂGAN Prof univ.dr.ing. Gheorghe NAGÎȚ Conf. univ. dr. Steluța GOSAV

Seria I4: Inginerie industrială Nr. 95

GALAȚI

2024

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

Domeniul fundamental ȘTIINTE 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 ȘTIINTE SOCIALE

Seria E 1: **Economie**
Seria E 2: **Management**
Seria E 3: **Marketing**
Seria SSEF: **Știința sportului și educației fizice**
Seria SJ: **Drept**

Domeniul fundamental ȘTIINTE UMANISTE

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

Domeniul fundamental MATEMATICĂ ȘI ȘTIINTE ALE NATURII

Seria C: **Chimie**

Domeniul fundamental ȘTIINTE BIOMEDICALE

Seria M: **Medicină**
Seria F: **Farmacie**

Cuprins

Introducere	7
Rezumatul și structura lucrării științifice	7
Motivația alegerii temei.....	8
Obiectivele de cercetare urmărite	9
Capitolul I. Prezentarea compușilor 2C-x, DOx și NBOME analizați.....	10
1.1. Noțiuni introductive	10
Capitolul II. Metoda spectrală ATR-FTIR utilizată pentru caracterizarea și identificarea compușilor analizați.....	14
2.2. Spectroscopia în infraroșu	14
2.2.1. Spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier (FTIR)	14
2.2.2. Tehnica de reflexie totală atenuată (ATR)	15
2.4. Analiza vibrațională a compușilor bazată pe spectrele ATR-FTIR ale acestora.....	15
Capitolul III. Metode și abordări matematice aplicabile analizei și identificării apartenenței de clasă a drogurilor vizate.....	16
3.1. Descriptori moleculari și parametri de toxicitate	16
3.3. Metode de analiză exploratorie aplicabile pentru analiza și identificarea apartenenței de clasă a drogurilor	16
3.3.1. Analiza Componentelor Principale (PCA).....	16
3.4. Metode de învățare automată aplicabile pentru analiza și identificarea apartenenței de clasă a drogurilor	17
3.4.1. Support Vector Machine (SVM)	17
3.4.2. Random Forest (RF).....	17
3.4.3. Gradient Boosting (GB)	17
3.4.4. eXtreme Gradient Boosting (XGBoost)	17
3.4.5. K-Nearest Neighbor (KNN).....	17
3.4.6. Evaluarea performanțelor modelelor de clasificare asociate metodelor de învățare automată folosite	18
Capitolul IV. Contribuții proprii privind analiza și recunoașterea identității de clasă a drogurilor din clasele 2C-x, DOx și NBOME bazată pe tehnici specifice și aplicarea unor metode matematice multivariate.....	18

4.1. Analiza și recunoașterea identității de clasă a drogurilor din clasele 2C-x, DOx și NBOMe pe baza spectrelor ATR-FTIR ale acestora.....	18
4.1.1. Sistem de învățare automată de tip KNN pentru depistarea drogurilor ilicite pe baza spectrelor ATR-FTIR	18
4.1.2. Sisteme de învățare automată pentru depistarea drogurilor ilicite pe baza spectrelor ATR-FTIR	20
4.1.3. Analiza vibrațională a unor feniletamine halucinogene din clasele 2C-x și DOx	27
4.2. Analiza și recunoașterea identității de clasă a drogurilor din clasele 2C-x, DOx și NBOMe pe baza descriptorilor moleculari și a parametrilor de toxicitate.	33
4.2.1. Utilizarea descriptorilor geometrici, topologici și a descriptorilor moleculari axați pe identificarea grupărilor funcționale pentru caracterizarea unor compuși din clasele 2C-x și DOx.....	33
4.2.2. Aplicarea metodei PCA pe baza indicilor topologici pentru caracterizarea și evaluarea tendinței de grupare a unor compuși din clasa 2C-x.....	35
4.2.3. Aplicarea metodei PCA pe baza indicilor topologici, a descriptorilor de sarcină și a descriptorilor RDF pentru caracterizarea și evaluarea tendinței de grupare a unor compuși din clasele 2C-x, DOx și NBOMe.....	37
4.2.4. Utilizarea descriptorilor moleculari cuantici și a hărților potențialului electrostatic molecular pentru caracterizarea unor compuși din clasele 2C-x și NBOMe.....	41
4.2.5. Aplicarea metodei PCA pe baza unor descriptori moleculari și parametri de toxicitate pentru caracterizarea și evaluarea tendinței de grupare a unor compuși din clasele DOx și NBOMe	43
Capitolul V. Concluzii generale și direcții viitoare de cercetare și dezvoltare.....	47
Lista lucrărilor publicate și prezentate	49
Bibliografie selectivă	53

Introducere

Contemporaneitatea se confruntă tot mai mult cu o varietate de forme de crimă organizată, o atenție deosebită fiind acordată în ultimul timp fenomenului drogurilor, cu tot ce presupune acesta: producere, transport, distribuție, consum. Traficul de droguri este un pericol recunoscut pentru populație, în special pentru unele categorii de vârstă – adolescenți și tineri în general, ceea ce reprezintă o uriașă amenințare în ceea ce privește sănătatea publică, un fapt ce ține de siguranța națională.

România a trecut relativ ușor de la statutul de țară de tranzit la acela de țară de consumatori de droguri. În prezent există o varietate de căi prin care drogurile pot pătrunde în țară (transport maritim, aerian, terestru). Dincolo de spălarea banilor pe care traficul acestora o presupune, se pune o presiune enormă și pe sistemul de sănătate, mare parte dintre consumatori ajungând să dezvolte diverse afecțiuni medicale.

Pericolul crescând al consumului de droguri este din ce în ce mai mult menționat în diversele rapoarte globale ce încearcă să tragă un semnal de alarmă, să pună în gardă și să mobilizeze lupta împotriva acestui „flagel” teribil. Raportul European privind Drogurile din anul 2023 al Observatorului European pentru Droguri și Toxicomanie (EMCDDA) evidențiază faptul că se capturează cantități record de droguri ilegale și că se observă o nevoie imediată de culegere de date toxicologice care să descifreze concret efectele substanțelor sintetice noi [1].

Creșterea traficului de droguri este favorizată atât de utilizarea tehnologiei moderne de producere a acestora, cât și a unor metode inovative de contrabandă. Astfel, lupta pentru combaterea traficului de droguri presupune utilizarea unor metode moderne de depistare.

Se impune necesitatea detecției nu numai a drogurilor cunoscute, ci și a oricărei noi substanțe cu o structură moleculară asemănătoare. Acest lucru este foarte util: odată ce o substanță este inclusă nominal în lista substanțelor ilicite din legea aferentă, pentru evitarea consecințelor legale, laboratoarele clandestine lansează rapid pe piața neagră compuși noi. Aceste substanțe noi nu se regăsesc pe lista celor interzise, dar, având o structură moleculară asemănătoare unui drog, cel mai adesea au și o activitate biologică (farmacologică și/sau toxicologică) asemănătoare în anumite concentrații.

Rezumatul și structura lucrării științifice

Teza de doctorat cu titlul „Metode matematice multivariate de depistare a drogurilor” este structurată în cinci capitole, însoțite de o introducere în tema studiată.

Lucrarea debutează cu o introducere care prezintă noțiuni generale despre traficul de droguri și accentuează necesitatea utilizării unor metode moderne de

depistare a acestora, în contextul în care piața neagră a drogurilor este în continuă expansiune.

Capitolul I cuprinde prezentarea generală ale substanțelor de abuz analizate din clasele 2C-x, DOx și NBOMe. În cadrul acestui capitol sunt evidențiate rezultatele diferitelor studii și raportări referitoare la substanțele vizate, denumirile IUPAC și alte denumiri ale acestora, împreună cu formulele și structurile moleculare corespunzătoare.

Capitolul II descrie metoda spectrală ATR-FTIR de identificare și caracterizare a substanțelor vizate. În cadrul acestui capitol sunt prezentate conceptele generale care stau la baza metodei ATR-FTIR, spectrele ATR-FTIR ale compușilor analizați, precum și noțiuni generale legate de analiza vibrațională bazată pe aceste spectre.

Capitolul III, intitulat „Metode și abordări matematice aplicabile analizei și identificării apartenenței de clasă a drogurilor vizate”, cuprinde prezentarea conceptelor matematice fundamentale care stau la baza descriptorilor moleculari, măsurătorilor statistice, metodelor de analiză exploratorie (PCA, ICA, Autoencoders), metodelor de învățare automată (SVM, RF, GB, XGBoost, KNN) și indicatorilor de performanță utilizați în cadrul tezei.

Capitolul IV prezintă contribuțiile proprii privind analiza și recunoașterea identității de clasă a drogurilor reprezentative din clasele 2C-x, DOx și NBOMe bazată pe tehnici specifice și aplicarea unor metode matematice multivariate. În cadrul acestui capitol sunt prezentate rezultatele obținute pe baza spectrelor ATR-FTIR ale compușilor, respectiv pe baza descriptorilor moleculari și a parametrilor de toxicitate calculați pentru aceștia.

Capitolul V cuprinde atât concluziile generale, care sintetizează activitatea de cercetare prezentată în cadrul tezei de doctorat evidențiind rezultatele originale obținute pe parcursul acesteia, cât și direcțiile viitoare de cercetare și dezvoltare.

În final este redată lista articolelor științifice publicate, lista lucrărilor științifice prezentate în cadrul unor conferințe naționale și internaționale, participarea în cadrul proiectelor, precum și lista premiilor obținute.

Motivația alegerii temei

În zilele noastre, provocarea pe care o reprezintă consumul de droguri este de necontestat. Acesta pune probleme majore societății actuale și, din păcate, influența lor nefastă se răsfrânge în mare măsură asupra unor categorii de vârstă din ce în ce mai tinere. Concret, segmentul elevilor și studenților a devenit o țintă ușoară, dezvoltarea psiho-socială normală a acestora fiind grav amenințată. Este justificat astfel interesul sporit al prezentei cercetări pentru detectarea cât mai rapidă a acestor substanțe, în vederea anihilării efectelor devastatoare pe care consumul acestora le poate produce.

Identificarea și caracterizarea noilor droguri sintetice cu aparatura clasică de laborator necesită timp și costuri mari de analiză. Pe de altă parte, în cazul identificării unei substanțe potențial ilegale, este important ca decizia de a o confisca sau nu să fie luată cât mai rapid, de exemplu pentru a nu reține nejustificat deținătorul substanței în cauză. De aceea, este necesară dezvoltarea unor aplicații computerizate care să permită detecția rapidă, *in-situ* (la fața locului), deci efectuată cu instrumente portabile. Pentru ca aceste instrumente portabile să poată fi operate și de persoane care nu au o pregătire avansată în chimie analitică și toxicologie, precum polițiștii sau vameșii în general, se impune dezvoltarea unor aplicații computerizate care să proceseze automat informația analitică și să indice ce decizie trebuie luată în privința confiscării.

Aceste aplicații computerizate presupun implementarea unor tehnici specifice ce au la bază un substrat matematic consistent. Se deduce astfel rolul important al matematicii ca structură de bază pentru dezvoltarea modelelor automate de detecție a drogurilor.

Prezenta teză de doctorat pleacă de la ideea posibilității identificării automate a drogurilor din clasele 2C-x, DOx și NBOMe, cu ajutorul unor metode matematice multivariate. Concret, s-a urmărit crearea unor modele care să poată fi utilizate pentru detecția rapidă a drogurilor vizate, conducând astfel la combaterea traficului de droguri. De asemenea, s-a urmărit caracterizarea și evaluarea tendinței de grupare a drogurilor din clasele 2C-x, DOx și NBOMe, în vederea dezvoltării unor modele cu ajutorul cărora să se poată prezice activitatea biologică a acestora.

Obiectivele de cercetare urmărite

În cadrul prezentei teze de doctorat principalele obiective de cercetare urmărite au fost:

- realizarea unui studiu documentar privind stadiul actual al cercetărilor, concretizat în sistematizarea datelor existente în literatura de specialitate cu privire la drogurile reprezentative din clasele 2C-x, DOx și NBOMe;
- descrierea metodei spectrale ATR-FTIR de caracterizare și identificare a drogurilor;
- prezentarea metodelor și abordărilor matematice aplicabile analizei și identificării apartenenței de clasă a drogurilor;
- analiza și recunoașterea identității de clasă a drogurilor bazată pe tehnici specifice și aplicarea unor metode matematice multivariate prin:
 - ✚ dezvoltarea unor sisteme de învățare automată pentru depistarea drogurilor din clasele vizate pe baza spectrelor ATR-FTIR ale acestora;
 - ✚ analiza vibrațională a unor droguri din clasele vizate pe baza spectrelor ATR-FTIR ale acestora;
 - ✚ caracterizarea și evaluarea tendinței de grupare a drogurilor reprezentative din clasele 2C-x, DOx și NBOMe cu ajutorul descriptorilor moleculari și a parametrilor de toxicitate.

Capitolul I. Prezentarea compușilor 2C-x, DOx și NBOMe analizați

1.1. Noțiuni introductive

Piața drogurilor a cunoscut în ultimii ani o expansiune semnificativă la nivel mondial. De-a lungul anilor, tot mai multe substanțe au fost plasate în anumite grupe de risc, consumul acestora fiind interzis [2]. Cu toate acestea, în ultimii ani, numărul drogurilor prezente pe piața neagră a crescut într-un ritm alert. Pe măsură ce anumite droguri sunt interzise, laboratoarele clandestine produc structuri alternative ale acestora, pentru a evita consecințele legale [3].

Feniletilaminele sunt compuși organici care stimulează sistemul nervos central al omului, fiind consumate la nivel global ca droguri recreaționale. Prin înlocuirea unui sau a mai multor atomi de hidrogen din structura nucleului feniletilaminei, se obțin compuși noi, derivați. Aceștia formează clasa feniletilaminelor substituite.

Compușii sintetici aparținând clasei feniletilaminelor substituite au cunoscut o răspândire rapidă pe piața drogurilor de abuz. Dintre aceștia, foarte periculoși pentru sănătatea umană sunt acei analogi care au efecte halucinogene (pe lângă activitatea farmacologică stimulantă), cum ar fi cei aparținând claselor de droguri 2C-x, DOx și NBOMe.

Compușii din clasa 2C-x (Dimetoxifeniletilamine substituite) constituie feniletilamine care conțin grupări metoxi pe pozițiile 2 și 5 ale inelului benzenic. Majoritatea compușilor din clasa 2C-x conțin diferiți substituenți lipofili pe poziția 4 a inelului benzenic. Denumirea de „2C” a fost introdusă de Alexander Shulgin și se referă la cei doi atomi de carbon prezenți între gruparea amino și inelul benzenic [4,5]. Structura chimică generală a compușilor din clasa 2C-x este prezentată în Figura 1.1.

O mare parte din compușii ce aparțin clasei 2C-x au fost sintetizați pentru prima dată de Alexander Shulgin în anii 1970–1980 [6]. În 1991, acesta publică împreună cu soția sa, Ann Shulgin, cartea *PIHKAL (Phenethylamines I Have Known And Loved)*, în care sunt prezentate rezultatele cercetărilor sale. În carte sunt prezentate atât sinteza, cât și efectele secundare asociate consumului a diferiți compuși din clasa 2C-x [5]. După publicarea cărții, interesul față de compușii din clasa 2C-x a crescut [4]. Astfel, numeroase substanțe din clasa 2C-x au devenit cunoscute ca droguri recreaționale la sfârșitul anilor 1990 și începutul anilor 2000 [6,7]. În momentul apariției acestora pe piața drogurilor recreaționale, unele dintre aceste substanțe erau deja încadrate în unele țări ca

droguri de risc și plasate într-una dintre clasele de risc cunoscute, în timp ce alte substanțe din clasa 2C-x au ajuns să fie clasificate mult mai târziu [6].

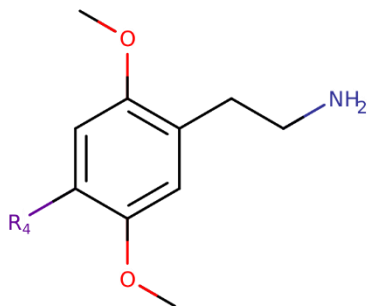


Figura 1.1 Structura chimică generală a unui compus din clasa 2C-x

Diferite studii au indicat că aceste substanțe sunt periculoase și pot crea dependență, ducând la includerea treptată a substanțelor din clasa 2C-x în lista drogurilor de mare risc, în diferite momente, în majoritatea țărilor. De exemplu, în Statele Unite, numeroase substanțe 2C-x, ca de pildă 2C-E (2,5-dimetoxi-4-etilfeniletilamină), au fost încadrate în lista celor mai periculoase droguri (*Schedule I*) în 2012, în timp ce altele, cum ar fi 2C-B (2,5-dimetoxi-4-bromfeniletilamină), au fost introduse încă din anii 1990 [4,8,9]. Consiliul European a instituit măsuri de control și acuzații penale pentru consumul și distribuția drogului 2C-I (2,5-dimetoxi-4-iodofeniletilamină) în 2003, în timp ce în SUA acest lucru s-a întâmplat abia în 2012 [9,10]. Această clasificare se face pe baza utilizării lor medicale aprobate (sau nu), a efectelor secundare și a potențialului lor de a crea dependență [11].

Pe măsură ce compușii din familia 2C-x sunt plasați în categoria drogurilor de risc, furnizorii oferă alternative legale ale acestor substanțe [6]. Drogurile din familia 2C-x pot fi administrate sub diverse forme, precum pe cale orală, pe cale bucală/ sublinguală sau pe cale nazală și pot fi întâlnite sub formă de pudră, sub formă lichidă, ca tablete, capsule sau chiar sub formă de hârtii de tip sugativă (*blotter papers*) [4,6,12,13].

Întrucât utilizarea compușilor 2C-x în preparate farmaceutice legale este interzisă, efectele acestor substanțe asupra oamenilor nu au fost documentate științific sau analizate pe scară largă. Totuși, compușii 2C-x sunt cunoscuți pentru potențialul de a induce efecte halucinogene. Substanțele din clasa 2C-x pot acționa ca agoniști sau ca antagoniști ai receptorului serotoninei 5-HT_{2A} și ai receptorilor alfa adrenergici [6].

Efectele compușilor variază în intensitate. În doze mici, substanțele 2C-x pot juca un rol important în creșterea intensității percepțiilor senzoriale. În doze mari, efectele acestor droguri pot fi periculoase, declanșând halucinații, tahicardie, convulsii, hipertensiune arterială sau chiar moarte [4,6].

Compușii DOx (Dimetoxiamfetamine substituie) sunt derivați ai amfetaminei care conțin grupări metoxi în pozițiile 2 și 5 ale inelului aromatic. Majoritatea compușilor din clasa DOx conțin diferiți substituenți lipofili pe poziția 4 a inelului aromatic. Amfetaminele sunt o clasă importantă de feniletilamine substituie. Structura chimică de bază a compușilor din clasa DOx este prezentată în Figura 1.2.

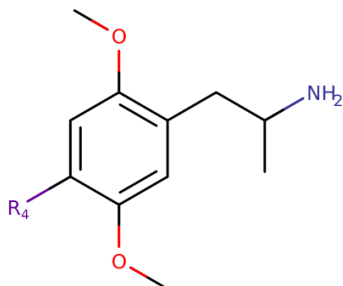


Figura 1.2 Structura chimică generală a unui compus din clasa DOx

Compușii din familia DOx sunt droguri psihedelice care au un efect de lungă durată. Acești compuși acționează ca agoniști parțiali, selectivi ai receptorilor 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} [6]. Primul care a sintetizat acești compuși este Alexander Shulgin. Sinteza și efectele secundare asociate substanțelor din clasa DOx au fost de asemenea prezentate în cartea *PIHKAL* [5].

Alexander Shulgin a sintetizat pentru prima dată compusul DOM (2,5-dimetoxi-4-metilamfetamină) în 1964. Au urmat apoi alți analogi precum DOB (2,5-dimetoxi-4-bromoamfetamină), DOC (2,5-dimetoxi-4-cloroamfetamină) sau DOI (2,5-dimetoxi-4-iodoamfetamină) [6]. Deși unii compuși DOx au fost întâlniți pe piața drogurilor ilegale de câteva decenii, aceștia au devenit extrem de populari în rândul consumatorilor abia în secolul XXI [6].

Pe lângă efectele halucinogene produse, administrarea substanțelor din familia DOx poate avea efecte negative asupra sănătății. Consumate în doze mari acestea pot afecta sistemul cardiovascular [6,14]. Compușii DOx pot fi întâlniți sub formă lichidă, sub formă de pudră, în tablete, capsule sau sub formă de hârtie de tip sugativă și sunt cel mai adesea administrate pe cale orală [15–17].

Compușii din clasa NBOMe (N-(2-metoxibenzil)feniletilamine) sunt analogi ai compușilor familiei 2C-x, care conțin un substituent N-(2-metoxi)benzil. Structura chimică generală a compușilor din clasa NBOMe este reprezentată în Figura 1.3.

Asemenea compușilor din familia 2C-x, compușii din clasa NBOMe s-au dovedit a fi agoniști ai receptorului serotoninei 5-HT_{2A}, fiind astfel înzestrați cu

proprietăți halucionogene [18–20]. De asemenea, datorită interacțiunii cu receptorii alfa-adrenergici, compușii NBOME pot produce efecte stimulente [18].

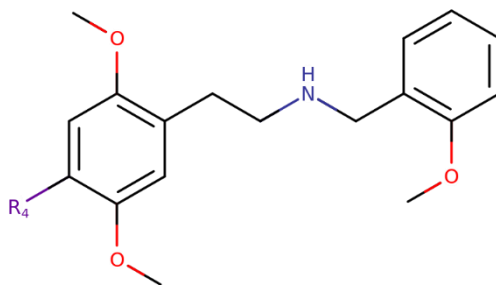


Figura 1.3 Structura chimică generală a unui compus din clasa NBOME

Cercetările efectuate de Richard Glennon și colaboratorii, urmate de studiile realizate de Ralph Heim și Martin Hansel au dus la sintetizarea și caracterizarea compușilor din clasa NBOME [21–24]. În 2010, compușii din clasa NBOME apar pe piața drogurilor ilicite [25,26].

Compușii NBOME pot fi administrați pe diverse căi, precum pe cale sublinguală/bucală, pe cale intravenoasă, prin insuflații nazale sau prin fumat [25]. Aceștia pot fi întâlniți în probe sub mai multe forme ca, de exemplu, sub formă de pulbere, soluție lichidă, pastile sau hârtii sugative [25,27]. Dintre acestea, cel mai adesea, compușii NBOME sunt întâlniți sub formă de hârtii de tip sugativă inscripționate cu diverse modele colorate, lucrări de artă, ilustrații ale unor personaje din desene animate sau postere de muzică sau film [25,28,29].

Alegerea hârtiilor de tip sugativă pentru distribuirea drogurilor este întâlnită frecvent în cazul drogurilor pentru care doza obișnuită administrată este mică [30]. În cazul unei probe lichide sau sub formă de pudră, limitarea dozei administrate este mai dificil de realizat, iar consecințele administrării unei supradoze pot fi foarte grave [31]. Compușii din clasa NBOME pot produce efecte precum halucinații vizuale și auditive, convulsii, agitație, panică, hipertensiune arterială, tahicardie, midriază (dilatarea pupilelor) ș.a.m.d [25,29,32].

Conform unei analize asupra drogurilor deținute de participanții la un festival de muzică și cultură psihedelică din Portugalia, prezența mai multor compuși din clasele DOx și NBOME a fost identificată în probe vândute ca LSD (dietilamida acidului lisergic) [33]. Consumul involuntar de droguri din categoriile DOx și NBOME poate crește riscul intoxicației cu aceste substanțe, având efecte periculoase asupra organismului [33]. O analiză asupra hârtiilor comerciale de tip sugativă impregnate cu diferite substanțe din clasa NBOME a scos în evidență

faptul că, în unele situații, concentrațiile substanțelor pot fi semnificativ mai mari decât cele menționate de furnizor, ceea ce poate duce la consecințe nefaste [30].

Capitolul II. Metoda spectrală ATR-FTIR utilizată pentru caracterizarea și identificarea compușilor analizați

2.2. Spectroscopia în infraroșu

2.2.1. Spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier (FTIR)

Primele spectrometre în infraroșu au fost de tip dispersiv. Acestea utilizează elemente de dispersie, precum prisme sau rețele de difracție, pentru a separa semnalele individuale emise de sursă. Fiecare spectrometru în infraroșu de tip dispersiv este dotat cu un detector care măsoară cantitatea de energie la fiecare frecvență separat, rezultând în final spectrul probei analizate [34].

În ultimii ani, un nou tip de spectrometre în infraroșu, numite spectrometre în infraroșu cu transformată Fourier, și-au câștigat popularitatea datorită avantajelor pe care utilizarea acestora le aduce. Spre deosebire de spectrometrele în infraroșu de tip dispersiv, aceste noi spectrometre analizează toate frecvențele infraroșii simultan, devenind astfel instrumente de analiză mai rapide și mai precise [34].

Spectrometrele cu transformată Fourier au în componență trei elemente de bază: o sursă de radiație, un interferometru și un detector. Principala componentă a acestora este interferometrul, cel mai des întâlnit fiind interferometrul Michelson [34,35].

Interferometrul Michelson este alcătuit din două oglinzi plane perpendiculare una pe cealaltă, una dintre acestea fiind fixă, iar cealaltă mobilă și dintr-un divizor de fascicule (instrument semitransparent). Divizorul de fascicule împarte radiația provenită de la sursă în două fascicule identice, astfel încât fiecare fascicul să aibă un traseu diferit. Unul dintre fascicule este transmis, în timp ce celălalt este reflectat. Astfel, unul dintre fascicule ajunge la oglinda mobilă, iar celălalt, la oglinda fixă. În momentul în care cele două fascicule sunt reflectate înapoi de către oglinzi, acestea sunt recombinate la divizorul de radiație, după ce între ele a fost introdusă o diferență de drum optic, cu ajutorul oglinzii mobile (vezi Figura 2.1). Semnalul este ulterior transmis către detector sub forma unei interferograme, care este apoi prelucrată printr-un procedeu matematic, denumit transformata Fourier, care asigură trecerea în domeniul frecvenței, rezultatul obținut fiind un spectru [34,35].

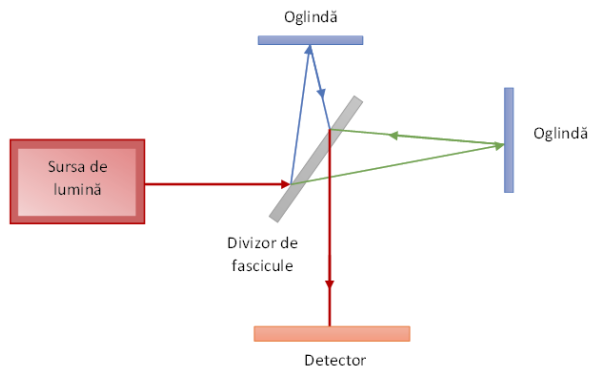


Figura 2.1 Schema de funcționare a interferometrului Michelson ca parte componentă a unui spectrometru FTIR

2.2.2. Tehnica de reflexie totală atenuată (ATR)

Accesoriu ATR este un instrument care poate fi folosit în componența spectrometrelor FTIR. Acesta are rolul de a măsura modificările care apar într-un fascicul infraroșu reflectat intern atunci când acesta intră în contact cu o probă. Fasciculul este direcționat către un cristal optic dens, care are un indice de refracție ridicat, la un anumit unghi. Se creează astfel o undă evanescentă care se extinde dincolo de suprafața cristalului în proba menținută în contact cu acesta. Această undă evanescentă este atenuată în zonele din spectrul infraroșu în care energia este absorbită de probă. Fasciculul atenuat iese prin capătul opus al cristalului și este direcționat către detectorul din spectrometru. Principalul avantaj al utilizării accesoriului ATR constă în faptul că acesta permite analizarea probelor în starea lor naturală, fără a necesita o pregătire prealabilă complexă a acestora [36].

2.4. Analiza vibrațională a compușilor bazată pe spectrele ATR-FTIR ale acestora

Spectroscopia vibrațională este o metodă de identificare și caracterizare nedistructivă cu ajutorul căreia se pot identifica legăturile chimice specifice ale atomilor, compușii chimici sau grupărilor funcționale prezente într-o anumită probă. Tehnica este bazată pe mișcările de vibrație ale moleculelor și permite analizarea atât a probelor lichide, cât și a probelor solide sau gazoase [37,38].

Un tip important de spectroscopie vibrațională se referă la spectroscopia în infraroșu. În general, aproape orice substanță cu legături covalente absoarbe radiația electromagnetică din regiunea infraroșie a spectrului electromagnetic la frecvențe diferite. Prin absorbția radiației infraroșii de către molecule, energia vibrațională a lianților dintre atomi se schimbă. Astfel, este posibilă identificarea legăturilor chimice specifice ale atomilor, a compușilor chimici sau a grupărilor funcționale prezente în structura chimică a substanțelor analizate [37]. Există

două grupuri importante de vibrații: vibrațiile de întindere și vibrații de îndoire. Vibrațiile de întindere corespund unei schimbări continue a distanței interatomice de-a lungul axei legăturii dintre doi atomi. Vibrațiile de îndoire corespund unei schimbări a unghiului format între două legături atomice [39].

Capitolul III. Metode și abordări matematice aplicabile analizei și identificării apartenenței de clasă a drogurilor vizate

3.1. Descriptori moleculari și parametri de toxicitate

Descriptorii moleculari sunt reprezentări matematice ale proprietăților unei molecule, fiind utilizați pe scară largă în ultimele decenii. Aceștia convertesc informațiile fizico-chimice și structurale ale moleculelor în format numeric, devenind astfel un instrument util în aplicarea diferitelor metode de analiză computațională [40–43]. Un rol important al acestei abordări matematice este de a caracteriza și oferi o identificare mai ușoară a compușilor moleculari înrudiți. În prezent există numeroase categorii de descriptori moleculari care pot fi utilizați în acest sens, precum descriptori de sarcină, descriptori bazați pe funcția de distribuție radială (RDF), descriptori geometrici ai gradului de delocalizare, descriptori (indici) topologici, descriptori axați pe identificarea grupărilor funcționale, descriptori moleculari cuantici și descriptori moleculari de toxicitate. Descriptorii moleculari de toxicitate sunt estimări ale caracterului toxicologic al moleculelor. Toxicitatea poate fi evaluată, de asemenea, și pe baza estimării unor parametri de toxicitate, precum doza letală 50, notată LD50, carcinogenitatea și imunotoxicitatea. În ultimii ani s-au dezvoltat diverse aplicații informatice cu ajutorul cărora descriptorii moleculari și parametrii de toxicitate pot fi rapid determinați.

3.3. Metode de analiză exploratorie aplicabile pentru analiza și identificarea apartenenței de clasă a drogurilor

3.3.1. Analiza Componentelor Principale (PCA)

Analiza Componentelor Principale (eng. *Principal Component Analysis*, PCA) este o metodă matematică multivariată utilizată pentru a reduce dimensiunea unui set de date, prin transformarea variabilelor inițiale în noi variabile ortogonale, numite componente principale. Acestea reprezintă combinații liniare ale variabilelor inițiale și sunt determinate astfel încât să încapsuleze varianța maximă care poate fi păstrată din setul de date inițial [44]. Altfel spus, PCA vizează reducerea dimensiunilor unui set de date, păstrând în același timp cantitatea maximă de informații ale acestuia. De asemenea, PCA este utilizată cu succes și ca metodă de analiză exploratorie, fiind un instrument util pentru evidențierea tendinței de grupare a drogurilor analizate și pentru identificarea variabilelor care contribuie în cea mai mare măsură la modelarea claselor vizate [45,46].

3.4. Metode de învățare automată aplicabile pentru analiza și identificarea apartenenței de clasă a drogurilor

3.4.1. Support Vector Machine (SVM)

Support Vector Machine (SVM) este o metodă de învățare automată care poate fi utilizată cu succes în probleme de clasificare. Inițial, această metodă a fost concepută pentru tratarea problemelor de clasificare binară (care presupun existența a două clase distincte), însă, în prezent, aceasta poate fi extinsă și pentru tratarea problemelor în care sunt implicate mai mult de două clase. Aplicarea SVM este eficientă atât pentru analizarea unor probleme liniare simple, cât și a unor probleme neliniare complexe [44].

3.4.2. Random Forest (RF)

Random Forest (RF) este o metodă de învățare automată aplicabilă în rezolvarea problemelor de clasificare. Pentru determinarea apartenenței unei probe la o anumită clasă, metoda folosește o colecție de arbori de decizie, fiecare dintre acești arbori oferind o predicție în acest sens. În final, proba este atribuită acelei clase care a fost prezisă de cei mai mulți arbori de decizie, fiecare arbore votând pentru o singură clasă. Alternativ, prezicerea apartenenței unei probe la o anumită clasă poate fi realizată făcând media predicțiilor probabilistice, calculate pe baza fiecărui arbore de decizie [47].

3.4.3. Gradient Boosting (GB)

Gradient Boosting (GB) este o metodă de învățare automată care poate fi implementată cu succes pentru rezolvarea problemelor de clasificare. Metoda combină mai multe modele slabe, numite *weak learners* (arbori, în general), pentru a crea un model predictiv puternic, această tehnică fiind cunoscută sub denumirea de *boosting*. Această abordare presupune antrenarea secvențială a modelelor, fiecare nou model încercând să corecteze erorile făcute de modelele anterioare [48,49].

3.4.4. eXtreme Gradient Boosting (XGBoost)

Metoda eXtreme Gradient Boosting (XGBoost) este o metodă de învățare automată care se remarcă prin rezultatele bune obținute în rezolvarea problemelor de clasificare atât binare, cât și a problemelor de clasificare în care sunt implicate mai multe clase. Algoritmul asociat metodei XGBoost este bazat pe algoritmul asociat metodei GB și este cunoscut ca un algoritm puternic, optimizat și scalabil, preferat pentru dezvoltarea unor modele predictive, grație gradului mare de eficiență, acuratețe și adaptabilitate [50,51].

3.4.5. K-Nearest Neighbor (KNN)

K-Nearest Neighbor (KNN) este o metodă de învățare automată care rezolvă probleme de clasificare pe baza unui algoritm relativ simplu. Acesta atribuie eticheta de clasă a unui obiect de test pe baza clasei predominante din grupul celor K obiecte (vecini) din setul de date de antrenament care se află cel mai aproape de obiectul de test [52].

3.4.6. Evaluarea performanțelor modelelor de clasificare asociate metodelor de învățare automată folosite

Așa cum a fost prezentat și în subcapitolele anterioare, există diverse metode de învățare automată care pot fi aplicate pentru dezvoltarea unor modele de clasificare. Evaluarea calității modelelor obținute poate fi realizată folosind diferiți indicatori de performanță. Analiza acestora permite compararea performanțelor modelelor de clasificare obținute, ducând astfel la alegerea celui mai bun model în contextul problemei date.

Unii dintre cei mai utilizați indicatori de performanță sunt matricea de confuzie, sensibilitatea, specificitatea, acuratețea, acuratețea echilibrată, coeficientul de corelație Matthews (MCC) și aria de sub curba ROC (eng. *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*, ROC AUC).

Capitolul IV. Contribuții proprii privind analiza și recunoașterea identității de clasă a drogurilor din clasele 2C-x, DOx și NBOMe bazată pe tehnici specifice și aplicarea unor metode matematice multivariate

4.1. Analiza și recunoașterea identității de clasă a drogurilor din clasele 2C-x, DOx și NBOMe pe baza spectrelor ATR-FTIR ale acestora

În contextul în care pe piața neagră numărul drogurilor noi, derivate ale drogurilor deja existente, este în continuă creștere, se impune necesitatea găsirii unor instrumente cu ajutorul cărora să se poată realiza atribuirea identității de clasă a acestora. Astfel, devine esențială dezvoltarea urgentă a unor instrumente care să detecteze eficient atât drogurile deja cunoscute, cât și noi droguri, ce adesea reprezintă derivate ale primelor substanțe menționate. O abordare utilă în acest sens este utilizarea spectrelor ATR-FTIR ale drogurilor vizate. În continuare sunt prezentate rezultatele obținute în ceea ce privește analiza și recunoașterea identității de clasă a drogurilor din clasele 2C-x, DOx și NBOMe pe baza spectrelor lor ATR-FTIR.

4.1.1. Sistem de învățare automată de tip KNN pentru depistarea drogurilor ilicite pe baza spectrelor ATR-FTIR [53]

Metodele de învățare automată au fost aplicate cu succes în ultimii ani pentru tratarea diferitelor probleme de clasificare din domenii variate. În cadrul acestui subcapitol sunt prezentate rezultatele obținute pe baza implementării algoritmului KNN, care a fost aplicat pentru a depista substanțe consumate în scop recreațional aparținând clasei NBOMe sau clasei opioidelor [53]. Opioidele reprezintă o clasă de droguri de abuz cu rol important în tratarea durerii, utilizate în scopuri medicale, dar și ilicite [54,55].

Pentru detectarea drogurilor din aceste clase, a fost dezvoltat un model de clasificare de tip KNN, folosind ca bază de date 68 de spectre ATR-FTIR selectate din biblioteca publică spectrală SWGDRUG [56]. Baza de date spectrală a fost împărțită în trei clase diferite: clasa 1 – clasa NBOMe, clasa 2 – clasa opioidelor și clasa 3 – clasa negativelor. Prima clasă cuprinde spectrele a 12 compuși NBOMe, a doua clasă include spectrele a 30 de opioide, iar clasa a treia este formată din spectrele a 26 de substanțe diferite, care nu aparțin celorlalte două clase modelate de substanțe.

Modelul KNN a fost dezvoltat în programul informatic *Python*. În acest sens, baza de date a fost divizată aleatoriu în două părți, 70% din spectre formând setul de date antrenament și 30% formând setul de date de testare. Pentru o mai bună estimare a acurateței, sesiunea de instruire a fost repetată de 10 ori. A fost obținută o acuratețe medie de 79,99% pentru setul de antrenament și 70,17% pentru setul de testare, fiind astfel pus în evidență potențialul substanțial al modelului.

Matricea de confuzie corespunzătoare acurateței având cea mai apropiată valoare de acuratețe medie este prezentată în Figura 4.1. Aceasta indică faptul că modelul KNN a clasificat corect toți compușii NBOMe (100%), în timp ce numai 70% din opioide au fost clasificate corect. Restul opioidelor au fost clasificate greșit ca NBOMe (10%) sau negative (20%).

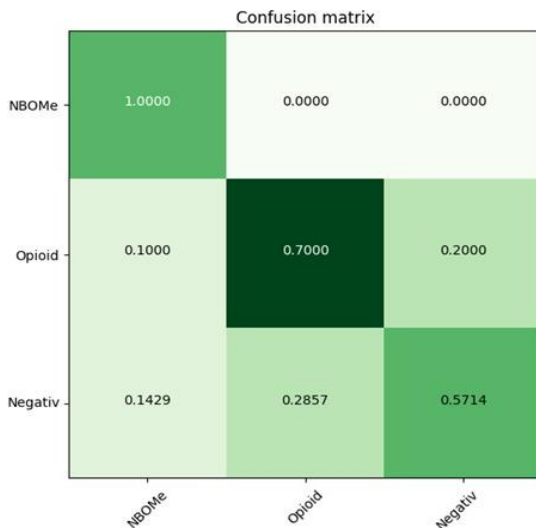


Figura 4.1 Matricea de confuzie pentru modelul KNN construit pentru a detecta compușii din clasa NBOMe și compușii din clasa opioidelor [53]

Algoritmul KNN analizat în acest studiu a furnizat rezultate promițătoare pentru clasificarea și detectarea drogurilor de tip NBOMe și a opioidelor pe baza datelor spectrale ATR-FTIR. Un rezultat notabil al acestei cercetări este capacitatea modelului de a identifica cu exactitate 100% din compușii NBOMe, care sunt notorii pentru potențialul ridicat al acestora de potență și abuz. Opiioidele, pe de altă parte, au fost clasificate corect în 70% din cazuri. Restul clasificărilor greșite au avut loc în principal între opioide și clasa negativă, indicând necesitatea perfecționării în continuare a modelului pentru a îmbunătăți diferențierea dintre aceste clase.

În ciuda limitărilor, acest studiu prezintă potențialul metodei KNN de a detecta și clasifica droguri din cele două clasele analizate. Aceste rezultate constituie o bază care poate contribui în cele din urmă la dezvoltarea unor metode rapide, precise și noninvazive de detectare a drogurilor, cruciale pentru gestionarea problemei globale a abuzului de droguri.

4.1.2. Sisteme de învățare automată pentru depistarea drogurilor ilicite pe baza spectrelor ATR-FTIR [46]

Rezultatele obținute în cadrul subcapitolului anterior au determinat extinderea cercetării prin analizarea mai multor clase de droguri și diversificarea metodelor de învățare automată aplicate pentru detecția drogurilor aparținând respectivelor clase.

În cadrul acestui subcapitol este prezentat un studiu comparativ care vizează determinarea celui mai eficient model multivariat care să poată fi utilizat pentru depistarea unor clase importante de droguri de abuz pe baza spectrelor ATR-FTIR ale acestora. Substanțele cuprinse în analiză au fost împărțite în patru clase: clasa feniletilaminelor halucinogene (alcătuită în principal din compuși din clasele 2C-x, DOx și NBOMe), clasa canabinoizilor, clasa opioidelor și clasa negativelor, care cuprinde diverse alte substanțe de interes criminalistic [46]. Canabinoizii reprezintă o clasă de droguri alcătuită atât din compuși naturali, cât și sintetici sau semisintetici care interacționează cu receptorii canabinoizi [57]. Odată cu extinderea accesibilității canabinoizilor, în special a celor sintetici, interesul public cu privire la acești compuși a crescut semnificativ [58].

Astfel de droguri ilicite care apar constant pe piața neagră reprezintă o problemă reală a zilelor noastre. Din acest punct de vedere, este important să se dezvolte modele care să poată detecta automat apartenența la clasă a acestor noi compuși.

Scopul prezentului studiului este dezvoltarea un sistem de învățare automată care să poată fi utilizat pentru depistarea feniletilaminelor halucinogene (în principal a compușilor 2C-x, DOx și NBOMe), a opioidelor și a canabinoizilor, pe baza spectrelor ATR-FTIR ale acestora.

Spectrometrele ATR-FTIR sunt utilizate din ce în ce mai mult pentru screening-ul în teren al drogurilor ilicite, întrucât acestea sunt instrumente portabile și nu necesită pregătirea probelor [59]. Spectrele ATR-FTIR utilizate în

acest studiu au fost extrase din biblioteca publică spectrală SWGDRUG [56]. Baza de date spectrală cuprinde 95 de spectre corespunzătoare drogurilor ilicite vizate și negativelor (substanțe diferite de interes criminalistic, selectate aleatoriu).

Baza de date spectrală a fost împărțită în patru clase: clasa 1 – clasa feniletilaminelor halucinogene (incluzând în principal spectrele unor compuși din clasele 2C-x, DOx și NBOMe), clasa 2 – clasa opioidelor, clasa 3 – clasa canabinoizilor și clasa 4 – clasa negativelor. Clasa feniletilaminelor halucinogene cuprinde 25 de spectre, clasa opioidelor este formată din 34 de spectre, clasa canabinoizilor conține 18 spectre, iar clasa negativelor este formată din 18 spectre corespunzătoare unor compuși diferiți selectați aleatoriu. Modelele de învățare automată au fost realizate cu ajutorul programului informatic *Python*.

Inițial, pentru analizarea tendinței de grupare a datelor, a fost aplicată metoda PCA considerând două componente principale. Figura 4.2 prezintă graficul scorurilor obținut pe baza celor două componente principale. Acesta arată faptul că feniletilaminele halucinogene formează cel mai compact grup. Punctele asociate opioidelor și canabinoizilor sunt mult mai răspândite decât cele corespunzătoare substanțelor ce aparțin clasei feniletilaminelor halucinogene. Multe dintre punctele asociate negativelor se suprapun peste grupurile formate din pozitive, în special peste grupul opioidelor.

În continuare, au fost dezvoltate cinci modele de învățare automată pentru detecția drogurilor vizate, și anume SVM, XGBoost, RF, GB și KNN [50,60–63]. Aceste modele au fost alese datorită eficienței, simplității și implementării lor rapide.

Pentru dezvoltarea fiecărui model, setul de date a fost divizat aleatoriu în două părți: 60% din totalul spectrelor au fost folosite pentru etapa de antrenament și restul 40% au fost utilizate pentru testare. Fiecare model a fost apoi instruit pe setul de antrenament și evaluat pe setul de testare. Modelul, seturile de date de antrenare și testare au fost apoi șterse. Definim acest proces ca o sesiune de instruire. Deși setul inițial de date pentru fiecare sesiune a fost același, seturile de instruire și testare au fost diferite la fiecare iterație, deoarece intrările au fost selectate aleatoriu de fiecare dată. Cu alte cuvinte, modelele au fost instruite și evaluate de fiecare dată pe diferite selecții ale aceluiași set de date. Fiecare sesiune de antrenament a fost repetată de 10 ori.

Pentru a determina și compara performanțele modelelor obținute, au fost determinate matricele de confuzie ale acestora, dar și o serie de indicatori de performanță, și anume acuratețea echilibrată, sensibilitatea, specificitatea, coeficientul de corelație Matthews și aria de sub curba ROC.

Matricele de confuzie determinate pentru fiecare model sunt prezentate în Figura 4.3, Figura 4.4, Figura 4.5, Figura 4.6 și Figura 4.7. Tabelul 4.1 prezintă valorile medii ale indicatorilor de performanță utilizați, obținute după cele 10 runde, corespunzătoare celor cinci modele dezvoltate.

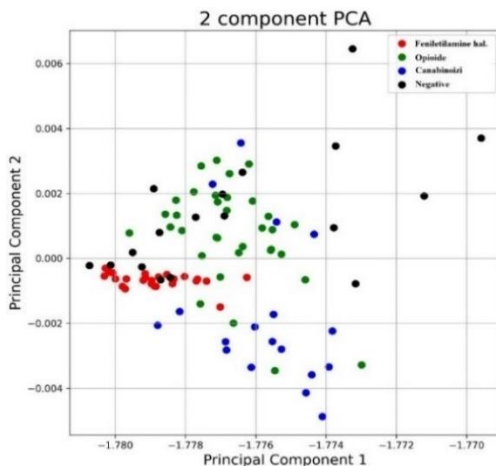


Figura 4.2 Graficul scorurilor asociat celor două componente principale corespunzătoare metodei PCA ilustrând clasa feniletilaminelor halucinogene (roșu), clasa opioidelor (verde), clasa canabinoizilor (albastru) și clasa negativelor (negru) [46]

Tabelul 4.1 indică faptul că modelele SVM și XGBoost au cea mai mare acuratețe echilibrată. Totodată, modelul SVM are cea mai mare specificitate, în timp ce XGBoost este cel mai sensibil model. Modelele SVM și XGBoost au cel mai bun (și comparabil) coeficient de corelație Matthews, în timp ce coeficientul determinat pentru celelalte modele este semnificativ mai mic. Valoarea acestui coeficient este pozitivă pentru toate modelele, ceea ce indică corelații pozitive în toate cazurile. Modelele SVM și XGBoost au, de asemenea, cea mai mare scor ROC AUC, având aproape aceeași valoare pentru ambele modele. Cum și scorul ROC AUC fiind foarte mare (aproape de 1) putem concluziona că aceste două modele au o rată de predicție foarte bună.

Dacă luăm în considerare faptul că modelele testate sunt modele bazate pe arbori (XGBoost, RF și GB), modele cu granițe de decizie (SVM) și modele non-parametrice (KNN), putem concluziona că modelele cu granițe de decizie au avut cele mai bune rezultate, urmate de modelele bazate pe arbori și modelele non-parametrice.

Matricele de confuzie (Figura 4.3, Figura 4.4, Figura 4.5, Figura 4.6 și Figura 4.7) indică faptul că, exceptând modelul GB, toate modelele clasifică feniletilaminele halucinogene cu o precizie de 100%. Modelul GB nu este cu mult mai puțin performant, acesta având o precizie de 80% în ceea ce privește clasificarea feniletilaminelor halucinogene. Principala diferență între modele în ceea ce privește clasa feniletilaminelor halucinogene este legată de rata fals pozitivelor, care este de 20% pentru modelul GB, 25% pentru modelul RF,

32,14% pentru modelul SVM, 33,33% pentru modelul XGBoost și 53,33% pentru modelul KNN.

Tabelul 4.1 Valorile medii ale indicatorilor de performanță corespunzătoare modelelor de clasificare dezvoltate [46]

Modelul	Acuratețea echilibrată (%)	Senzitivitatea (%)	Specificitatea (%)	Coefficientul de corelație Matthews	ROC AUC
Support Vector Machines (SVM)	93,1 ± 5,54	89,41 ± 4,16	96,79 ± 3,66	0,89 ± 0,04	0,92
eXtreme Gradient Boosting (XGBoost)	89,66 ± 8,42	94,66 ± 7,95	84,66 ± 6,74	0,86 ± 0,5	0,91
Random Forest (RF)	82,76 ± 8,14	71,86 ± 6,93	93,66 ± 7,62	0,69 ± 0,09	0,82
Gradient Boosting (GB)	75,86 ± 5,21	65,62 ± 5,27	86,10 ± 4,98	0,61 ± 0,05	0,76
K-Nearest Neighbors (KNN)	65,52 ± 9,23	61,25 ± 10,35	91,12 ± 8,33	0,56 ± 0,09	0,75

Opioidele sunt clasificate corect 100% de modelul XGBoost. A doua cea mai bună rată de clasificare corectă (92,86%) este înregistrată pentru modelul SVM, 7,14% dintre opioide fiind clasificate greșit ca feniletilamine halucinogene. De remarcat însă faptul că rata fals pozitivelor este de 66,67% în cazul modelului XGBoost și de 0% în cazul modelului SVM. Celelalte modele au performanțe mai slabe în atribuirea corectă a identității de clasă a opioidelor.

Canabinoizii sunt recunoscuți ca atare cu o precizie de 100% de modelele SVM și XGBoost, ambele având o rată a fals pozitivelor de 0%. Restul modelelor au performanțe semnificativ mai mici în acest sens.

Luând în considerare atât acuratețea, cât și ratele de clasificare greșită, negativele par a fi cel mai greu de clasificat corect pentru toate modelele, cel mai probabil din cauza varietății mari de substanțe care formează această clasă.

Disponibilitatea instrumentelor de screening capabile să detecteze substanțele ilicite dăunătoare oamenilor într-un mod rapid și fiabil este esențială pentru siguranța publică. Modelele prezentate în această teză pot funcționa în armonie cu metodologia recomandată în prezent pentru detectarea drogurilor proiectate.

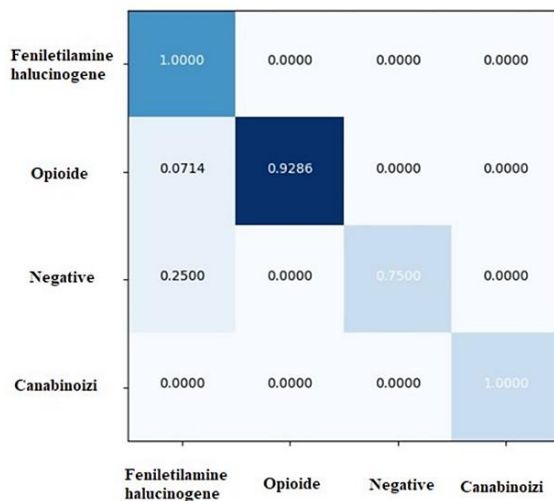


Figura 4.3 Matricea de confuzie corespunzătoare modelului SVM

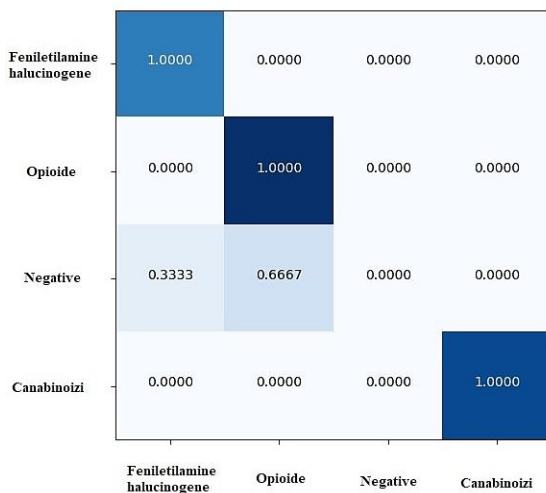


Figura 4.4 Matricea de confuzie corespunzătoare modelului XGBoost

Feniletilamine halucinogene	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Opioide	0.0000	0.8000	0.0000	0.2000
Negative	0.2500	0.2500	0.5000	0.0000
Canabinoizi	0.0000	0.1667	0.0000	0.8333
	Feniletilamine halucinogene	Opioide	Negative	Canabinoizi

Figura 4.5 Matricea de confuzie corespunzătoare modelului RF

Feniletilamine halucinogene	0.8000	0.2000	0.0000	0.0000
Opioide	0.0000	0.7143	0.0000	0.2857
Negative	0.2000	0.2000	0.6000	0.0000
Canabinoizi	0.0000	0.0000	0.1429	0.8571
	Feniletilamine halucinogene	Opioide	Negative	Canabinoizi

Figura 4.6 Matricea de confuzie corespunzătoare modelului GB

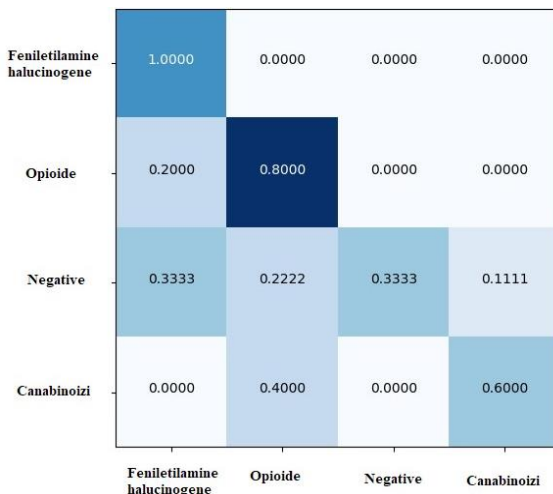


Figura 4.7 Matricea de confuzie corespunzătoare modelului KNN

Din punctul de vedere al acurateții generale, cel mai performant model este SVM. Ca sisteme criminalistice de screening concepute pentru a opera instrumente analitice de teren (portabile) ATR-FTIR, modelele dezvoltate ar trebui să poată efectua teste rentabile, nedistructive, directe, în timp real, la fața locului. Cu toate acestea, obiectivul principal al acestor modele este de a restrânge numărul de probe supuse în continuare analizei aprofundate cu instrumente analitice staționare mai sofisticate în laborator. Numai probele testate la fața locului și cărora li s-a atribuit o identitate de clasă pozitivă (feniletilamine halucinozene, canabinoizi și opioide) vor fi analizate în laborator pentru a determina identitatea lor individuală (nu numai apartenența la clasă).

Prin urmare, o caracteristică esențială a unui astfel de sistem de screening este eficiența sa în detectarea pozitivelor. În cazul de față, niciun compus de tipul feniletilamină halucinoză, canabinoid sau opioid nu trebuie clasificat greșit ca fals negativ. Din acest motiv, XGBoost este cel puțin la fel de potrivit pentru acest scop decât SVM, deoarece XGBoost nu produce fals negative. În timp ce 7,14% dintre opioide sunt clasificate în mod eronat ca feniletilamine halucinozene de către SVM, niciun compus de tip feniletilamină halucinoză, opioid sau canabinoid nu este clasificat greșit de către XGBoost.

Este adevărat că XGBoost are o rată mai mare de clasificare eronată decât modelul SVM. XGBoost nu reușește să clasifice corect compușii din clasa negativelor, în timp ce SVM clasifică greșit doar 7,14% din opioide ca feniletilamine halucinozene și 25% din negative ca feniletilamine halucinozene. Cu toate acestea, rezultatele fals pozitive (feniletilamine halucinozene sau opioide false), deși nu sunt de dorit, sunt mai puțin importante. Așa cum am

menționat anterior, identitatea lor individuală (structura moleculară) va fi determinată în timpul testelor efectuate ulterior în laborator, pe baza unei serii de metode analitice care sunt recomandate pentru fiecare clasă de droguri de abuz de către agențiile internaționale specializate, cum ar fi Biroul Națiunilor Unite pentru Droguri și Criminalitate [64,65]. În concluzie, SVM funcționează cel mai bine dintre toate modelele testate, însă XGBoost este o alegere cel puțin la fel de bună din punct de vedere criminalistic.

Acuratețea înaltă de clasificare a modelelor prezentate indică faptul că strategiile bazate pe inteligența artificială reprezintă o cale importantă de urmat în contextul automatizării procesării spectrelor ATR-FTIR în timpul operațiunilor de teren. Modelul care funcționează cel mai bine în cadrul strategiei de clasificare care ia în considerare doar precizia generală este SVM. Cu toate acestea, deoarece acestea sunt instrumente criminalistice, strategia de clasificare ar trebui să ia în considerare și rata fals negativelor. Din acest motiv, modelul XGBoost este o alegere cel puțin la fel de bună, iar acuratețea sa generală este comparabilă cu cea a SVM.

4.1.3. Analiza vibrațională a unor feniletilamine halucinogene din clasele 2C-x și DOx [38]

Spectroscopia vibrațională reprezintă o tehnică utilă, nedistructivă, care poate fi folosită pentru investigarea și identificarea compușilor chimici, determinând grupările funcționale ale acestora. În cadrul acestui subcapitol este prezentată analiza vibrațională a substanțelor 2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)etanamină (2C-I), 2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)etanamină (2C-B), și 1-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)propan-2-amină (DOB), pe baza spectrelor ATR-FTIR ale acestora [38]. Spectrele substanțelor analizate (în funcție de numărul de undă și absorbanta), obținute pe baza datelor spectrale furnizate de SWGDRUG, sunt prezentate în Figura 4.8, Figura 4.9 și Figura 4.10 [56].

Grupările funcționale și modurile de vibrație identificate corespunzătoare celor mai importante vârfuri prezente în spectrele compușilor 2C-x și DOx vizați sunt prezentate în Tabelul 4.2, Tabelul 4.3 și Tabelul 4.4 [66,67].

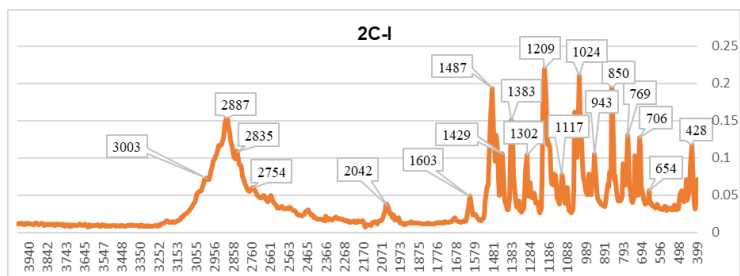


Figura 4.8 Spectrul ATR-FTIR (în funcție de numărul de undă și absorbanta) al compusului 2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)etanamină (2C-I) [38]

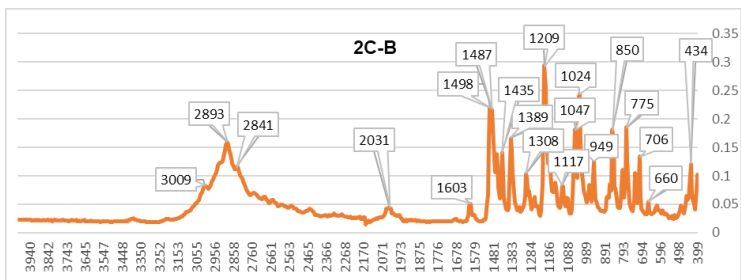


Figura 4.9 Spectrul ATR-FTIR (în funcție de numărul de undă și absorbantă) al compusului 2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)etanamină (2C-B) [38]

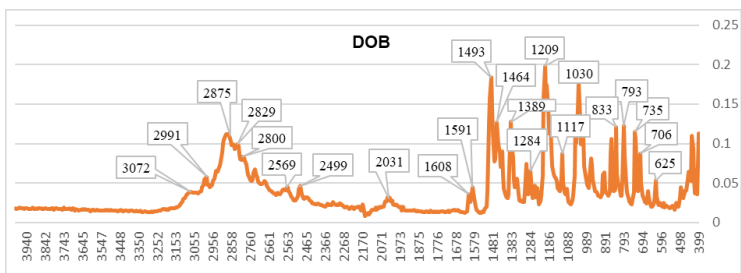


Figura 4.10 Spectrul ATR-FTIR (în funcție de numărul de undă și absorbantă) al compusului 1-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)propan-2-amină (DOB) [38]

Tabelul 4.2 Analiza vibrațională a compusului 2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)etanamină [38]

2C-I	Grupare funcțională	Mod de vibrație
3003	C-H (în inelul aromatic)	întindere
2887	C-H (alcan)	întindere
	N-H (amină)	întindere
2835	N-H (amină)	întindere
2754		
2042		
1603	C-C (în inelul aromatic)	întindere

	N-H (amină)	îndoire
1487	C-C (în inelul aromatic)	întindere
1429	C-C (în inelul aromatic)	întindere
	C-H (alcan - grup metil)	îndoire
1383	C-H (alcan - grup metil)	îndoire
1302		
1209	C-O (alchil aril eter)	întindere
1117	C-N (amină)	întindere
1024	C-N (amină)	întindere
943		
850	C-H	îndoire
769	C-H	îndoire
706	C-H	îndoire
654	C-I	întindere
428		

Tabelul 4.3 Analiza vibrațională a compusului 2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)etanamină [38]

2C-B	Grupare funcțională	Mod de vibrație
3009	C-H (în inelul aromatic)	întindere
2893	C-H (alcan)	întindere
	N-H (amină)	întindere
2841	N-H (amină)	întindere
2031		
1603	C-C (în inelul aromatic)	întindere

	N-H (amină)	îndoire
1498	C-C (în inelul aromatic)	întindere
1487	C-C (în inelul aromatic)	întindere
1435	C-C (în inelul aromatic)	întindere
	C-H (alcan - grup metil)	îndoire
1389	C-H (alcan - grup metil)	îndoire
1308		
1209	C-O (alchil aril eter)	întindere
1117	C-N (amină)	întindere
1047	C-N (amină)	întindere
1024	C-N (amină)	întindere
949		
850	C-H	îndoire
798	C-H	îndoire
775	C-H	îndoire
706	C-H	îndoire
660	C-Br	întindere
434		

Tabelul 4.4 Analiza vibrațională a compusului 1-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)propan-2-amină [38]

DOB	Grupare funcțională	Mod de vibrație
3072	C-H (în inelul aromatic)	întindere
2991	C-H (alcan)	întindere
	N-H (amină)	întindere
2875	C-H (alcan)	întindere
	N-H (amină)	întindere
2829	C-H (alcan)	întindere
	N-H (amină)	întindere
2800	N-H (amină)	întindere
2737		
2569		
2499		
2031		
1608	N-H (amină)	îndoire
1591	N-H (amină)	îndoire
	C-C (în inelul aromatic)	întindere
1493	C-C (în inelul aromatic)	întindere
1464	C-C (în inelul aromatic)	întindere
	C-H (alcan - grup metil)	îndoire
1389	C-H (alcan - grup metil)	îndoire
1354		
1308		

1284		
1209	C-O (alchil aril eter)	întindere
1198	C-N (amină)	întindere
1117	C-N (amină)	întindere
1030	C-N (amină)	întindere
966		
897	C-H	îndoire
856	C-H	îndoire
833	C-H	îndoire
793	C-H	îndoire
735	C-H	îndoire
706	C-H	îndoire
625	C-Br	întindere
492		
451		
434		
399		

Analiza vibrațională a spectrelor ATR-FTIR indică faptul că cele trei substanțe au cele mai importante vârfuri în aproximativ aceleași regiuni, și anume în regiunile spectrale 3010-2500 cm^{-1} , 1600-700 cm^{-1} și 690-500 cm^{-1} . Se remarcă astfel existența a trei domenii spectrale principale. Primul domeniu spectral corespunde intervalului 3010-2500 cm^{-1} și relevă prezența grupărilor N-H și C-H, sugerând totodată și prezența inelului aromatic. Al doilea domeniu spectral, corespunzător intervalului 1600-700 cm^{-1} , cuprinde cel mai mare număr de vârfuri ale spectrelor și arată prezența grupărilor C-H, N-H, C-C, C-O și C-N. A treia regiune spectrală este cuprinsă între 690 și 500 cm^{-1} și sugerează prezența grupărilor C-I și C-Br, specifice compușilor analizați. Analiza vibrațională a spectrelor pune în evidență similitudinile existente între compușii analizați, fiind o metodă eficientă, selectivă de caracterizare.

4.2. Analiza și recunoașterea identității de clasă a drogurilor din clasele 2C-x, DOx și NBOMe pe baza descriptorilor moleculari și a parametrilor de toxicitate

Descriptorii moleculari transpun informațiile chimice și structurale ale substanțelor în limbaj matematic. Cu ajutorul acestora, proprietăților fizice și chimice ale substanțelor pot fi redată în format numeric. Un rol important al acestei transformări este de a caracteriza și a oferi o identificare mai ușoară a substanțelor înrudite [40–43]. În acest sens, au fost analizați diferiți descriptorii moleculari calculați pentru unele dintre cele mai reprezentative feniletilamine substituite aparținând claselor 2C-x DOx și NBOMe.

4.2.1. Utilizarea descriptorilor geometrici, topologici și a descriptorilor moleculari axați pe identificarea grupărilor funcționale pentru caracterizarea unor compuși din clasele 2C-x și DOx [43]

Descriptorii geometrici, descriptorii (indicii) topologici și descriptorii moleculari axați pe identificarea grupărilor funcționale sunt trei categorii importante de descriptorii moleculari pot fi utilizați cu succes pentru caracterizarea drogurilor vizate [43]. O serie importantă de descriptorii din aceste categorii au fost determinați pentru șase droguri reprezentative din clasele 2C-x și DOx. Denumirile compușilor analizați sunt prezentate în Tabelul 4.5.

Tabelul 4.5 Lista compușilor 2C-x și DOx analizați [43]

Denumirea compusului	Clasa
2,5-dimetoxi-4-etiltiofeniletilamină (2C-T-2)	2C-x
2,5-dimetoxi-4-propiltiofeniletilamină (2C-T-7)	2C-x
2,5-dimetoxi-4-bromfeniletilamină (2C-B)	2C-x
2,5-dimetoxi-4-etilamfetamină (DOET)	DOx
2,5-dimetoxi-4-bromoamfetamină (DOB)	DOx
2,5-dimetoxi-4-metilamfetamină (DOM)	DOx

Din categoria descriptorilor geometrici, au fost calculați pentru fiecare compus trei descriptorii geometrici ai gradului de delocalizare: indicele modelului oscilator armonic al aromaticității (*HOMA*), indicele de aromaticitate (*AROM*) și indicele *HOMA* total (*HOMT*). Din categoria descriptorilor topologici au fost determinați primul indice Zagreb (*ZM1*), al doilea indice Zagreb (*ZM2*), indicele pătratic (*Qindex*), indicele topologic simplu Narumi (*SNar*) și indicele topologic geometric Narumi (*Gnar*).

Dintre descriptorii moleculari axați pe identificarea grupărilor funcționale au fost selectați pentru analiză următorii descriptori: numărul de atomi de carbon din cadrul compușilor aromatici (cu hibridizare sp^2) ($nCar$), numărul de atomi de carbon nesubstituiți din cadrul compușilor aromatici (cu hibridizare sp^2) ($nCbH$), numărul de atomi de carbon substituiți din cadrul compușilor aromatici (cu hibridizare sp^2) ($nCb-$) și numărul de atomi acceptori în legăturile cu hidrogenul (N, O, F) ($nHAcc$).

Descriptorii moleculari din cele trei categorii au fost calculați folosind programul informatic *Dragon 5.5* [68]. Rezultatele (rotunjite la miimi) sunt prezentate în Tabelul 4.6, Tabelul 4.7 și Tabelul 4.8.

Tabelul 4.6 Valorile indicilor topologici calculați pentru compușii 2C-x și DOx analizați

	Indici topologici				
	<i>ZM1</i>	<i>ZM2</i>	<i>Qindex</i>	<i>SNar</i>	<i>GNar</i>
2C-T-2	72	82	7	9,94	1,852
2C-T-7	76	86	7	10,633	1,869
2C-B	64	73	7	8,553	1,842
DOET	74	84	8	9,652	1,828
DOB	70	79	8	8,959	1,817
DOM	70	79	8	8,959	1,817

Tabelul 4.7 Valorile descriptorilor geometrici calculați pentru compușii 2C-x și DOx analizați

	Descriptori geometrici		
	<i>HOMA</i>	<i>AROM</i>	<i>HOMT</i>
2C-T-2	0,935	0,986	5,611
2C-T-7	0,935	0,986	5,611
2C-B	0,938	0,984	5,628
DOET	0,94	0,987	5,643
DOB	0,94	0,987	5,642
DOM	0,94	0,987	5,643

Tabelul 4.8 Valorile descriptorilor moleculari axați pe identificarea grupărilor funcționale calculați pentru compușii 2C-x și DOx analizați

	Descriptorii moleculari axați pe identificarea grupărilor funcționale			
	<i>nCar</i>	<i>nCbH</i>	<i>nCb –</i>	<i>nHAcc</i>
2C-T-2	6	2	4	3
2C-T-7	6	2	4	3
2C-B	6	2	4	3
DOET	6	2	4	3
DOB	6	2	4	3
DOM	6	2	4	3

Rezultatele obținute evidențiază asemănările și diferențele dintre compușii analizați. Dintre descriptorii moleculari cuprinși în analiză, cei mai relevanți pentru realizarea unei discriminări minuțioase între cele două clase vizate (2C-x și DOx) s-au dovedit a fi cei aparținând categoriei de descriptori geometrici, și anume *HOMA*, *AROM* și *HOMT*, dar și descriptorii topologici *Qindex* și *GNar*. Pe de altă parte, descriptorii moleculari axați pe identificarea grupărilor funcționale ar putea fi relevanți pentru discriminarea între compușii analizați și compușii ce aparțin altor clase de droguri. Astfel, descriptorii moleculari cuprinși în analiză pot fi considerați instrumente utile pentru identificarea apartenenței de clasă a drogurilor vizate.

4.2.2. Aplicarea metodei PCA pe baza indicilor topologici pentru caracterizarea și evaluarea tendinței de grupare a unor compuși din clasa 2C-x [69]

În cadrul acestui subcapitol sunt prezentate rezultatele obținute în urma aplicării metodei PCA, având ca scop principal evaluarea tendinței de grupare a unor compuși din clasa 2C-x pe baza indicilor topologici [69]. Baza de date implicată în analiză a cuprins 6 compuși reprezentativi din clasa 2C-x (denumită clasa pozitivelor) și 10 compuși diferiți de interes criminalistic (denumiți generic clasa negativelor). Tabelul 4.9 prezintă lista completă a acestora. Pentru fiecare dintre acești compuși au fost calculați 79 de indici topologici, reprezentând numărul total actual de descriptori din această categorie care pot fi determinați folosind programul informatic *alvaDesc*, program folosit pentru calculul acestora [70]. Pentru aplicarea metodei PCA a fost utilizat programul informatic *The Unscrambler X 10.4* [71].

Tabelul 4.9 Lista compușilor de tip 2C-x și a celor aparținând clasei negativelor incluși în analiză [69]

Denumirea compusului	Tipul compusului
2C-B	2C-x
2C-E	2C-x
2C-H	2C-x
2C-I	2C-x
2C-T-2	2C-x
2C-T-7	2C-x
Butilonă	Negativ
Catină	Negativ
Ciprofloxacina	Negativ
Januvia	Negativ
JWH 018 adamantil-carboxamidă	Negativ
JWH 019	Negativ
JWH-200	Negativ
JWH-250	Negativ
LSD	Negativ
Nitroaspirină	Negativ

Figura 4.11 prezintă graficul scorurilor în format 2D obținut în urma PCA, raportat la primele două componente principale. Astfel, se poate observa că substanțele aparținând clasei 2C-x formează un cluster dens, în timp ce substanțele din clasa negativelor sunt împrăștiate pe toată suprafața graficului. De asemenea, au fost identificate două fals pozitive, și anume butilonă și catină. Acestea au fost clasificate incorect probabil din cauza structurilor lor moleculare, care sunt relativ similare cu structurile substanțelor din clasa 2C-x.

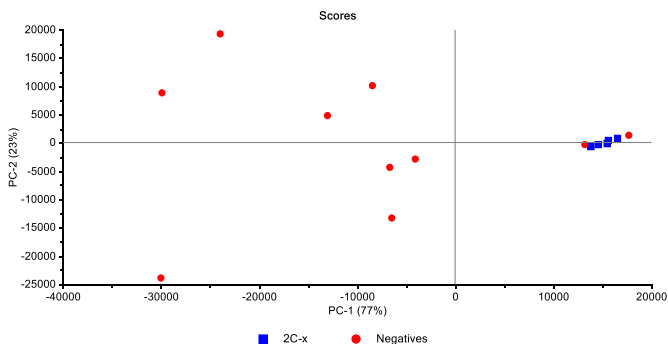


Figura 4.11 Graficul scorurilor în format 2D pune în evidență grupul format de substanțele din clasa 2C-x (albastru), prin comparație cu substanțele din clasa negativelor (roșu) [69]

Figura 4.12 prezintă graficul ponderilor, raportat la primele două componente principale, care evidențiază contribuția fiecărei variabile la formarea și discriminarea diverselor clustere formate. Analizând acest grafic se poate observa că variabilele de intrare cu puterea de discriminare cea mai mare sunt: indicele Wiener al tuturor drumurilor *Wap*, indicele topologic molecular Gutman *GMTI*, indicele topologic molecular Schultz *SMTI*, indicele topologic molecular Gutman după gradele de valență ale vârfurilor *GMTIV* și indicele topologic molecular Schultz după gradele de valență ale vârfurilor *SMTIV*.

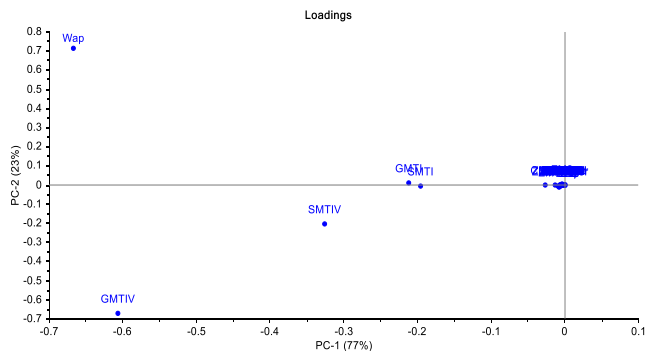


Figura 4.12 Graficul ponderilor ilustrează contribuția indicilor topologici la formarea grupului determinat de compușii din clasa 2C-x [69]

Analiza efectuată indică faptul că indicii topologici pot fi utilizați pentru atribuirea identității de clasă a drogurilor din clasa 2C-x, putând fi folosiți ca date de intrare pentru dezvoltarea unor sisteme avansate utilizate pentru clasificarea și precizarea activității biologice a acestora.

4.2.3. Aplicarea metodei PCA pe baza indicilor topologici, a descriptorilor de sarcină și a descriptorilor RDF pentru caracterizarea și evaluarea tendinței de grupare a unor compuși din clasele 2C-x, DOx și NBOMe [45]

Rezultatele prezentate în subcapitolul 4.2.2. au încurajat extinderea analizei prin adăugarea în baza de date a unor compuși din clasele DOx și NBOMe, dar și extinderea clasei negativelor. De asemenea, pentru aplicarea metodei PCA au fost incluși în analiză, pe lângă indicii topologici, alți descriptori, reprezentând descriptori de sarcină sau descriptori RDF [45]. Astfel, în cadrul analizei au fost calculați 304 descriptori moleculari, 79 dintre aceștia fiind indici topologici, 15 dintre aceștia fiind descriptori de sarcină, iar restul de 210 descriptori fiind descriptori RDF, reprezentând numărul total actual de descriptori din aceste categorii care pot fi determinați folosind programul informatic *alvaDesc*, utilizat în analiză [70].

Pentru realizarea analizei au fost considerate trei clase. Prima clasă a fost formată din drogurile de tip 2C-x și DOx, care au fost tratate ca o singură clasă, grație similarităților existente între membrii acestora. Clasa a doua a cuprins drogurile NBOMe, iar cea de-a treia clasă a fost formată cu substanțe diferite de interes criminalistic și a fost denumită clasa negativelor. Mai exact, baza de date a constat în 10 compuși din clasele 2C-x sau DOx (clasa 1), 10 compuși din clasa NBOMe (clasa 2) și 14 compuși cu structuri moleculare diferite (clasa 3). Lista compușilor incluși în baza de date este prezentată în Tabelul 4.10.

Scopul analizei a fost acela de a evalua în ce măsură descriptorii moleculari din cele trei grupuri (topologici, de sarcină și RDF) pot fi utilizați pentru o atribuire cu succes a identității de clasă a compușilor 2C-x, DOx și NBOMe și, prin urmare, pentru predicția activității psihedelice a unui drog necunoscut de acest tip.

Evaluarea a fost realizată aplicând metoda PCA, care a avut ca scop:

- evaluarea formării în mod natural (nesupravegheat) a clusterelor asociate cu drogurile din clasele 2C-x / DOx și NBOMe;
- relevanța descriptorilor moleculari pentru modelarea acestor clase și diferențierea lor de cele negative (orice alt compus);
- identificarea descriptorilor care au cea mai mare importanță pentru modelarea sau discriminarea fiecăreia dintre grupele de substanțe analizate.

Tabelul 4.10 Lista compușilor de tip 2C-x/DOx, NBOMe și a celor aparținând clasei negativelor incluși în analiză (© 2022 IEEE) [45]

Clasa compușilor 2C-x/DOx	Clasa compușilor NBOMe	Clasa negativelor
2C-B	25C-NBOMe	Bufedronă
2C-E	25D-NBOMe	Butilonă
2C-H	25E-NBOMe	Ciprofloxacina
2C-I	25H-NBOMe	EGFR/ErbB-2 Inhibitor
2C-T-2	25I-N3BOMe	Januvia
2C-T-7	25I-N4BOMe	JWH-018 adamantil-carboxamidă
DOB	25I-NBOMe	JWH-019
DOC	25B-NBOMe	JWH-200
DOET	25C-NB3OMe	JWH-250
2,5-DMA (DOH)	25C-NB4OMe	L amoxicilină
		LSD
		Nitroaspirină
		Penicilină v
		Xanax

Pentru aplicarea metodei PCA a fost utilizat programul informatic *The Unscrambler X 10.4* [71]. Pentru aceasta, blocurile de variabile au fost centrate

În jurul mediei, realizându-se apoi împărțirea prin deviația standard. Algoritmul asociat a presupus utilizarea metodei SVD pentru determinarea componentelor principale.

Graficul varianței explicate, prezentat în Figura 4.13, indică faptul că primele două componente principale sunt responsabile pentru cea mai mare parte a varianței explicate a datelor. PC1 și PC2 reprezintă 78%, respectiv 21% din varianța explicată. Prin urmare, cele 304 variabile inițiale pot fi reduse la doar două variabile (primele două componente principale). Reducerea numărului de variabile permite o interpretare mai ușoară a grupării datelor, fără a pierde o cantitate mare de informație.

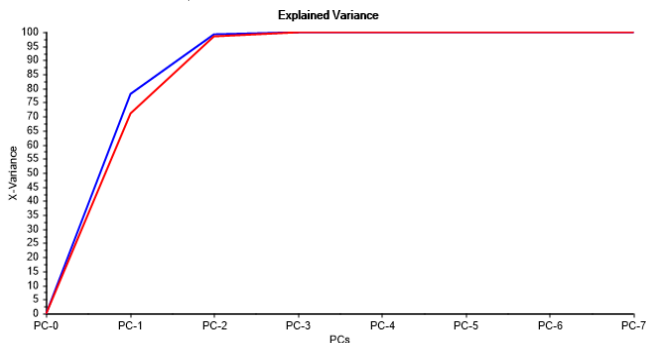


Figura 4.13 Graficul varianței explicate asociate setului de calibrare (albastru) și setului de validare (roșu) (© 2022 IEEE) [45]

Graficul 2D al scorurilor, raportat la primele două componente principale, este prezentat în Figura 4.14. Acesta indică faptul că primele două clase modelate de droguri (clasa 2C-x / DOx și clasa NBOMe) formează grupuri bine definite. Compușii 2C-x și DOx formează cel mai dens grup, care poate fi identificat prin scoruri PC1 pozitive mari și scoruri PC2 negative aproape de zero. Au fost identificate două fals pozitive, și anume butilona și bufedrona, care au fost clasificate greșit, probabil din cauza faptului că structurile chimice ale acestora sunt relativ similare cu cele ale substanțelor 2C-x sau DOx. Compușii NBOMe formează un grup caracterizat prin scoruri PC1 relativ apropiate de zero și scoruri PC2 pozitive. Întrucât structurile moleculare ale acestora sunt foarte diferite, negativele formează un nor difuz, care este situat în cadranele II și III. Negativele pot fi ușor distinse de pozitive datorită scorurilor PC1.

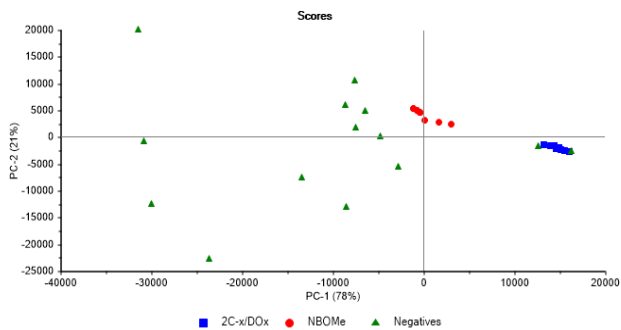


Figura 4.14 Graficul scorurilor în format 2D pune în evidență grupurile formate de substanțele din clasele 2C-x/DOx (albastru) și NBOMe (roșu) prin comparație cu substanțele din clasa negativelor (verde) (© 2022 IEEE) [45]

Deși varianța încapsulată de cea de-a treia componentă principală este semnificativ mai mică decât cea corespunzătoare componentelor PC1 și PC2, Graficul scorurilor în format 3D poate fi util pentru o vizualizare mai bună, așa cum se poate vedea în Figura 4.15.

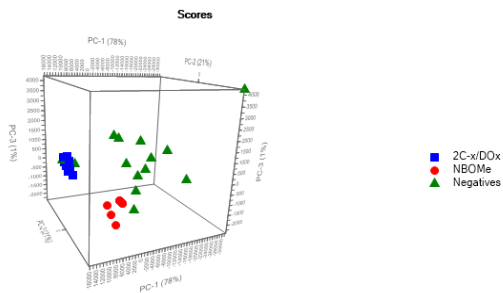


Figura 4.15 Graficul scorurilor în format 3D prezintă clusterele formate de substanțele din clasele 2C-x/DOx (albastru) și NBOMe (roșu) prin comparație cu substanțele din clasa negativelor (verde) (© 2022 IEEE) [45]

Graficul ponderilor, prezentat în Figura 4.16, arată contribuția fiecărei variabile la modelarea și discriminarea fiecărui grup considerat. Pe baza analizei acestui grafic putem identifica variabilele de intrare cu cea mai mare putere de discriminare a clusterelor. Acestea sunt: indicele Wiener al tuturor drumurilor *Wap*, indicele topologic molecular Gutman *GMTI*, indicele topologic molecular Schultz *SMTI*, indicele topologic molecular Gutman după gradele de valență ale

vârfurilor *GMTIV* și indicele topologic molecular Schultz după gradele de valență ale vârfurilor *SMTIV*.

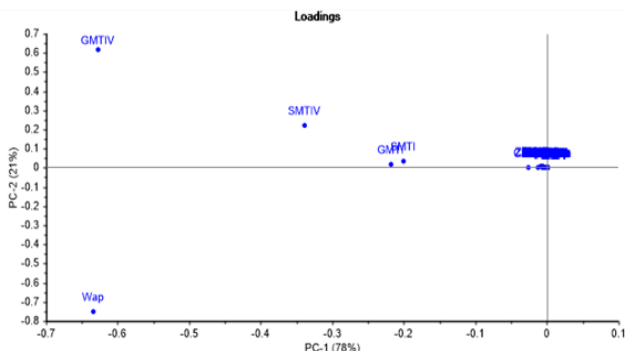


Figura 4.16 Graficul ponderilor care ilustrează contribuția descriptorilor moleculari la formarea grupurilor alcătuite din compuși 2C-x / DOx, respectiv NBOMe (© 2022 IEEE) [45]

Analiza efectuată pe baza indicilor topologici, a descriptorilor de sarcină și a descriptorilor RDF arată faptul că aceștia pot fi utilizați cu succes pentru atribuirea identității de clasă a drogurilor din clasele 2C-x / DOx și NBOMe. Primele două clase modelate de droguri (clasa 2C-x / DOx și clasa NBOMe) formează cluster bine definite. Cu toate acestea, rezultatele indică faptul că pot fi așteptate unele clasificări greșite, adică negative clasificate în mod eronat ca 2C-x / DOx. Dar, din punct de vedere criminalistic, cel mai important aspect este că niciun pozitiv (compus de tipul 2C-x / DOx sau NBOMe) nu a fost clasificat greșit ca negativ.

În concluzie, descriptorii moleculari selectați pot fi folosiți cu succes ca date de intrare în cadrul unor sisteme avansate utilizate pentru clasificarea drogurilor din clasele vizate, inclusiv a unor noi compuși, și pentru precizarea activității biologice a acestora.

4.2.4. Utilizarea descriptorilor moleculari cuantici și a hărților potențialului electrostatic molecular pentru caracterizarea unor compuși din clasele 2C-x și NBOMe [72]

Descriptorii moleculari cuantici și hărțile potențialului electrostatic molecular (MEP) reprezintă instrumente utile pentru caracterizarea fizico-chimică a compușilor. Pentru caracterizarea unor compuși reprezentativi aparținând claselor de droguri 2C-x și NBOMe, au fost determinate hărțile potențialului electrostatic molecular, împreună cu zece descriptori moleculari cuantici: momentul de dipol (DM), energia minimă (E_{min}), energia orbitalului molecular ocupat cu cel mai înalt nivel de energie (E_{HOMO}), energia orbitalului molecular

neocupat cu cel mai scăzut nivel de energie (E_{LUMO}), diferența energetică (E_{gap}), duritatea (rigiditatea) chimică (η), flexibilitatea chimică (σ), electronegativitatea (χ), potențialul chimic (μ) și indicele de electrofilicitate (ω) [72].

Lista compușilor cuprinși în analiză este formată din 2-(2,5-dimetoxifenil)etanamină (2C-H), 2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)etanamină (2C-B), 2-(4-etil-2,5-dimetoxifenil)etanamină (2C-E), 2-(2,5-dimetoxifenil) -N -[(2-metoxifenil)metil]etanamină (25H-NBOMe), 2-(4-brom-2,5-dimetoxifenil) -N -[(2-metoxifenil)metil]etanamină (25B-NBOMe) și 2-(4-etil-2,5-dimetoxifenil) -N -[(2-metoxifenil)metil]etanamină (25E-NBOMe).

Folosind programul informatic *HyperChem 8.0*, au fost determinați o serie de descriptori moleculari cuantici, și anume momentul de dipol (DM), energia minimă (E_{min}), energia orbitalul molecular ocupat cu cel mai înalt nivel de energie (E_{HOMO}) și energia orbitalului molecular neocupat cu cel mai scăzut nivel de energie (E_{LUMO}) [73]. Cealți descriptori moleculari cuantici au fost determinați pe baza formulelor prezentate în cadrul subcapitolului 3.1. Valorile descriptorilor moleculari cuantici (rotunjite la sutimi) corespunzătoare compușilor analizați sunt prezentate în Tabelul 4.11 și Tabelul 4.12.

Tabelul 4.11 Valorile descriptorilor moleculari cuantici corespunzătoare compușilor 2C-x și NBOMe vizați [72]

	E_{min} (kcal/mol)	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	E_{gap} (eV)	η (eV)
2C-H	-2783,23	-8,86	0,29	9,15	4,57
2C-B	-2752,17	-9,00	-0,16	8,85	4,42
2C-E	-3346,64	-8,46	0,31	8,77	4,39
25H-NBOMe	-4634,84	-8,51	0,35	8,86	4,43
25B-NBOMe	-4601,15	-8,97	-0,07	8,90	4,45
25E-NBOMe	-5197,14	-8,41	0,34	8,75	4,38

Tabelul 4.12 Valorile descriptorilor moleculari cuantici corespunzătoare compușilor 2C-x și NBOMe vizați [72]

	σ (eV) ⁻¹	χ (eV)	μ (eV)	ω (eV)	DM (debye)
2C-H	0,11	4,29	-4,29	2,01	2,17
2C-B	0,11	4,58	-4,58	2,37	3,06
2C-E	0,11	4,07	-4,07	1,89	1,46
25H-NBOMe	0,11	4,08	-4,08	1,88	1,70
25B-NBOMe	0,11	4,52	-4,52	2,30	3,26
25E-NBOMe	0,11	4,03	-4,03	1,86	0,73

Duritatea chimică variază între 4,38 și 4,57 eV, în timp ce flexibilitatea chimică are o valoare aproximativă de 0,11 (eV)⁻¹ pentru toți compușii, indicând stabilitatea chimică bună a acestora. Această proprietate este evidențiată și de

valorile diferenței energetice, care variază de la 8,75 la 9,15 eV. Valorile indicelui de electrofilicitate sunt cuprinse între 1,86 și 2,37 eV, ceea ce indică faptul că toți compușii analizați sunt puternic electrofilii [74].

În continuare, programul informatic *HyperChem 8.0* a fost utilizat pentru generarea hărților potențialului electrostatic molecular (MEP) corespunzătoare substanțelor vizate. Harta MEP corespunzătoare compusului 2C-B este prezentată în Figura 4.17 [73]. Analizând hărțile MEP pot fi identificate posibilele situsuri active pentru atacul electrofil, corespunzătoare regiunilor cu potențial electrostatic negativ.

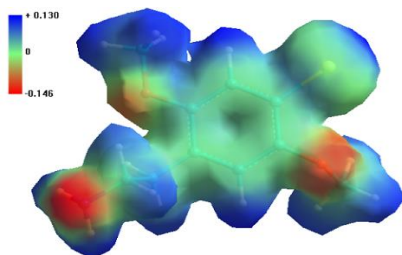


Figura 4.17 Harta potențialului electrostatic molecular corespunzătoare compusului 2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)etanamină (2C-B) [72]

În concluzie, descriptorii moleculari cuantici și hărțile potențialului electrostatic molecular (MEP) furnizează informații relevante despre proprietățile fizico-chimice ale compușilor analizați din clasele 2C-x și NBOMe, reprezentând astfel instrumente utile pentru caracterizarea acestora.

4.2.5. Aplicarea metodei PCA pe baza unor descriptorii moleculari și parametri de toxicitate pentru caracterizarea și evaluarea tendinței de grupare a unor compuși din clasele DOx și NBOMe [75]

În cadrul acestui subcapitol sunt prezentate aspecte importante toxicologice corespunzătoare unor droguri reprezentative din clasele DOx și NBOMe. Mai precis, au fost determinați trei descriptorii moleculari de toxicitate, și anume toxicitatea de referință a lui Verhaar pentru pești (*BLTF96*), toxicitatea de referință a lui Verhaar pentru *Daphnia* (*BLTD48*) și toxicitatea de referință a lui Verhaar pentru Algae (*BLTA96*), împreună cu trei parametri de toxicitate, și anume doza letală 50 (*LD50*), carcinogenitatea și imunotoxicitatea. Acești indicatori de toxicitate au fost apoi supuși PCA pentru a evalua tendința de grupare și discriminarea potențială între clasele analizate de compuși [75]. Denumirile compușilor cuprinși în baza de date sunt prezentate în Tabelul 4.13.

Primii trei indicatori de toxicitate, și anume descriptorii *BLTF96*, *BLTD48* și *BLTA96*, au fost determinați utilizând programul informatic *alvaDesc* [70]. Valorile

BLTF96, *BLTD48* și *BLTA96* corespunzătoare compușilor vizați sunt prezentate în Tabelul 4.14.

Tabelul 4.13 Lista compușilor DOx și NBOMe analizați [75]

Denumirea compusului	Clasa compusului
2,5-dimetoxiamfetamină (2,5-DMA)	DOx
2,5-dimetoxi-4-bromoamfetamină (DOB)	DOx
2,5-dimetoxi-4-cloroamfetamină (DOC)	DOx
2,5-dimetoxi-4-etilamfetamină (DOET)	DOx
2,5-dimetoxi-4-metilamfetamină (DOM)	DOx
25B-NBOMe	NBOMe
25C-NBOMe	NBOMe
25C-NB3OMe	NBOMe
25C-NB4OMe	NBOMe
25D-NBOMe	NBOMe

Tabelul 4.14 Valorile *BLTF96*, *BLTD48* și *BLTA96* corespunzătoare compușilor analizați [75]

	Denumirea compusului	BLTF96	BLTD48	BLTA96
1	2,5-DMA	-2,8	-2,89	-2,89
2	DOC	-3,26	-3,41	-3,44
3	DOET	-3,27	-3,42	-3,44
4	DOM	-3,04	-3,16	-3,17
5	DOB	-3,38	-3,55	-3,57
6	25B-NBOMe	-4,17	-4,43	-4,5
7	25C-NBOMe	-4,08	-4,32	-4,39
8	25C-NB3OMe	-4,08	-4,32	-4,39
9	25C-NB4OMe	-4,08	-4,32	-4,39
10	25D-NBOMe	-3,85	-4,07	-4,12
11	25E-NBOMe	-4,04	-4,28	-4,35
12	25H-NBOMe	-3,65	-3,85	-3,89

Următorii indicatori de toxicitate, doza letală 50 (*LD50*), carcinogenitatea și imunotoxicitatea au fost prezinți utilizând programul informatic *ProTox-II* [76].

Reprezentările canonice SMILES (eng. *Simplified Molecular Input Line Entry System*), cu ajutorul cărora structurile moleculare ale compușilor sunt redade sub forma unor șiruri de caractere, au fost colectate de pe site-ul *PubChem* și folosite apoi ca date de intrare pentru programul informatic *ProTox-II* [76,77]. Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 4.15. În cazul imunotoxicității și carcinogenității, un răspuns de tip „activ” a fost codat ca „1”, în timp ce un răspuns de tip „inactiv” a primit codul „0”.

Tabelul 4.15 Valorile precise ale LD50, imunotoxicității și carcinogenității corespunzătoare compușilor analizați [75]

	Denumirea compusului	LD50 (mg/kg)	Imunotoxicitate	Carcinogenitate
1	2,5-DMA	171	0	1
2	DOC	330	0	0
3	DOET	330	0	1
4	DOM	330	0	1
5	DOB	400	0	1
6	25B-NBOMe	400	1	0
7	25C-NBOMe	300	1	0
8	25C-NB3OMe	800	1	0
9	25C-NB4OMe	940	1	0
10	25D-NBOMe	300	1	0
11	25E-NBOMe	300	1	0
12	25H-NBOMe	300	1	0

În continuare, pe baza indicatorilor de toxicitate determinați (*BLTF96*, *BLTD48*, *BLTA96*, *LD50*, imunotoxicitatea și carcinogenitatea), a fost aplicată metoda PCA folosind programul informatic *Minitab 19*, cu setările implicite ale acestuia [78]. Graficul de tip „scree plot” obținut este prezentat în Figura 4.18. Aceasta indică faptul că primele două componente principale (PC) sunt suficiente pentru analize viitoare, deoarece acestea încapsulează o varianță explicată cumulată de 94% (din care 81,10% corespunde primei componente principale).

Graficul scorurilor, prezentat în Figura 4.19, indică faptul că drogurile din clasa NBOMe sunt caracterizate de scoruri PC1 negative, în timp ce drogurile din clasa DOx au scoruri PC1 pozitive. Prin urmare, cele două clase de droguri pot fi discriminate în mod clar, pe baza scorurilor PC1. Graficul scorurilor indică, de asemenea, că a doua componentă principală are un rol important în discriminarea între compușii NBOMe. Majoritatea compușilor NBOMe au scoruri PC2 pozitive, dar există și două excepții, și anume compușii 25C-NB3OMe și 25C-NB4OMe, caracterizați de scoruri PC2 negative.

Graficul ponderilor, prezentat în Figura 4.20, indică cele mai importante variabile care contribuie la discriminarea drogurilor de abuz din clasele DOx și NBOMe. Compușii DOx se grupează în principal datorită carcinogenității lor și a descriptorilor *BLT*. Pe de altă parte, compușii NBOMe pot fi clar distinși de compușii DOx, în special datorită scorurilor PC1 negative generate de

imunotoxicitate și $LD50$. Ceea ce distinge substanțele NBOMe caracterizate prin scoruri PC2 negative de cele care formează grupul situat în cadranul II este $LD50$. Valorile $LD50$ corespunzătoare compușilor 25C-NB3OMe și 25C-NB4OMe sunt mult (aproape trei ori) mai mari decât valorile $LD50$ obținute pentru compușii NBOMe grupați în cadranul II.

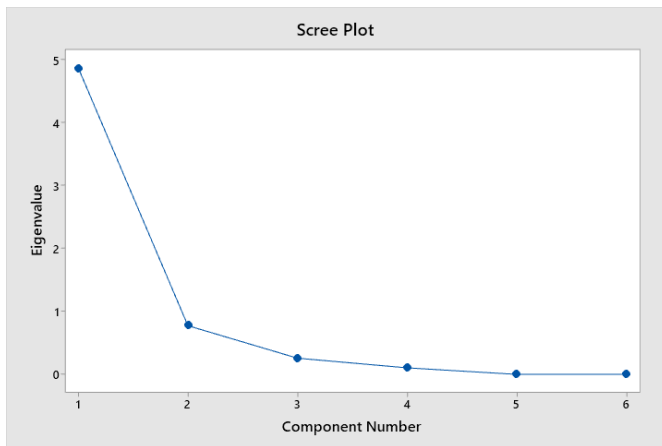


Figura 4.18 Graficul de tip „scree plot” obținut pe baza indicatorilor de toxicitate calculați [75]

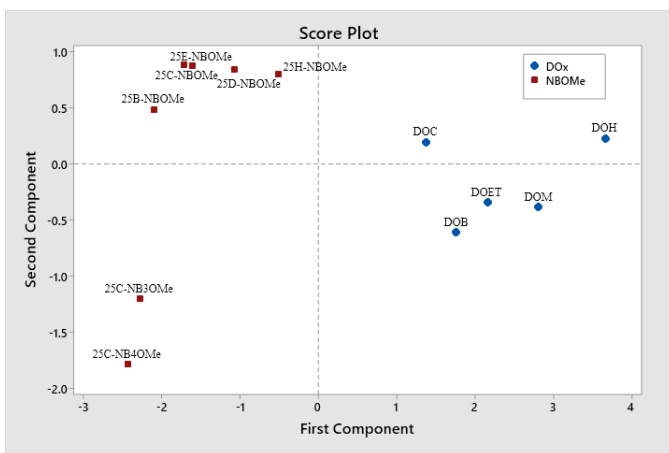


Figura 4.19 Graficul scorurilor în format 2D evidențiază discriminarea compușilor DOx și NBOMe pe baza indicatorilor de toxicitate determinați [75]

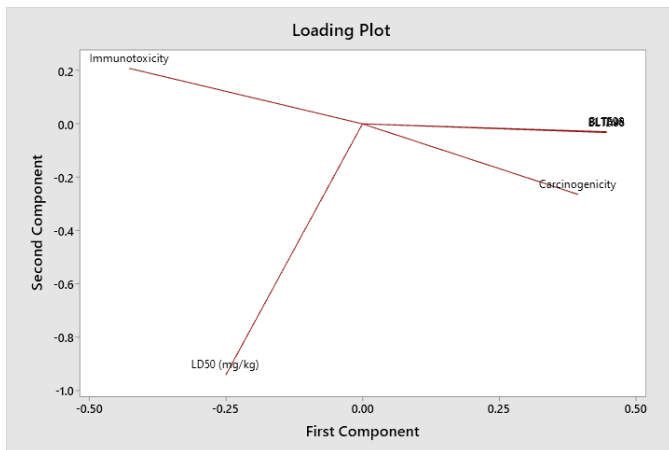


Figura 4.20 Graficul ponderilor ilustrează contribuția indicatorilor de toxicitate determinați la formarea grupurilor alcătuite din compuși DOx, respectiv NBOMe [75]

Evaluarea computațională a toxicității compușilor este foarte importantă, deoarece indică, într-un mod rapid și eficient din punct de vedere al costurilor, care noi droguri de abuz reprezintă o amenințare mai mare din punctul de vedere al sănătății publice. Rezultatele prezentate arată că parametrii toxicologici aleși pentru caracterizarea celor două clase de droguri de abuz sunt relevanți pentru o discriminare clară a substanțelor ilicite din clasele DOx și NBOMe. Metoda PCA s-a dovedit, de asemenea, utilă pentru evaluarea indicatorilor de toxicitate (și a afecțiunilor medicale asociate) care asigură această discriminare.

Capitolul V. Concluzii generale și direcții viitoare de cercetare și dezvoltare

Concluzii generale

Activitatea de cercetare din cadrul acestei teze de doctorat s-a desfășurat în două direcții:

- cercetare desfășurată pe baza spectrelor ATR-FTIR ale drogurilor analizate din clasele 2C-x, DOx și NBOMe
- cercetare desfășurată pe baza unor descriptori moleculari și parametri de toxicitate determinați pentru drogurile analizate din clasele 2C-x, DOx și NBOMe.

Cercetarea bazată pe spectrele ATR-FTIR s-a concretizat în primul rând în dezvoltarea unor sisteme de învățare automată care vizează atât depistarea

drogurilor din clasele 2C-x, DOx și NBOMe, cât și în depistarea drogurilor din alte clase de interes criminalistic, precum opioidele și canabinoizii. Pentru dezvoltarea acestor sisteme de învățare automată au fost utilizate următoarele metode: SVM, XGBoost, RF, GB și KNN. Dintre acestea, cele mai bune rezultate au obținut sistemele de învățare automată bazate pe metodele SVM, respectiv XGBoost. De asemenea, în cadrul acestei direcții de cercetare a fost realizată analiza vibrațională a spectrelor ATR-FTIR ale unor droguri aparținând claselor vizate.

Cercetarea bazată pe descriptorii moleculari și parametrii de toxicitate a constat în caracterizarea și evaluarea tendinței de grupare a drogurilor reprezentative din clasele 2C-x, DOx și NBOMe. Rezultatele au indicat că descriptorii moleculari și parametrii de toxicitate utilizați au o putere mare de discriminare în ceea ce privește compușii din cele trei clase de droguri vizate, aceștia putând fi folosiți ca date de intrare în cadrul cercetărilor viitoare.

Direcții viitoare de cercetare și dezvoltare

În ceea ce privește direcțiile viitoare de cercetare și dezvoltare, se au în vedere următoarele:

- dezvoltarea bazei de date spectrale actuale prin adăugarea spectrelor ATR-FTIR ale altor compuși cunoscuți din clasele 2C-x, DOx și NBOMe, pe măsură ce acestea sunt furnizate de laboratoarele specifice avizate;
- dezvoltarea bazei de date spectrale actuale prin adăugarea spectrelor ATR-FTIR ale unor noi compuși din clasele 2C-x, DOx și NBOMe, pe măsură ce aceștia sunt produși în laboratoarele clandestine și ulterior identificați, iar spectrele acestora sunt furnizate de laboratoarele specifice avizate;
- dezvoltarea bazei de date concepute pe baza descriptorilor moleculari și a parametrilor de toxicitate prin calcularea acestora pentru alți compuși din clasele 2C-x, DOx și NBOMe, atât cunoscuți, cât și noi compuși produși în laboratoarele clandestine și identificați ulterior;
- aplicarea altor metode de matematică multivariată pentru depistarea drogurilor din clasele 2C-x, DOx și NBOMe, precum ANN sau Regresia Logistică;
- dezvoltarea unor modele QSAR pe baza descriptorilor moleculari analizați pentru a prezice proprietățile farmacologice și/sau toxicologice ale compușilor din clasele 2C-x, DOx și NBOMe;
- extinderea cercetării prin dezvoltarea unor modele de clasificare care să vizeze și alte tipuri de droguri.

Lista lucrărilor publicate și prezentate

Lucrări publicate ISI

- **Lucrări indexate/cotate ISI (Web of Science)**

1. **Darie, I.-F.**, Anton S. R., Praisler, M., Machine learning systems detecting illicit drugs based on their ATR-FTIR spectra, *Inventions* 8 (2023) Art. no. 56. DOI: 10.3390/inventions8020056 **WOS:000978413800001 Impact Factor: 3,4**
<https://www.mdpi.com/2411-5134/8/2/56>

- **Lucrări în curs de indexare ISI (Web of Science)**

1. **Darie, I.-F.**, Gosav, S., Praisler, M., Characterisation of novel illicit drugs based on computational toxicology, 2023 International Conference on E-Health and Bioengineering (EHB 2023), 11th Edition, 2023, SpringerLink, *in press* <http://www.ehbconference.ro/Home.aspx>

2. **Darie, I.-F.**, Praisler, M., Principal Component Analysis Assessing the Potential Clustering of 2C-x and DOx amphetamines, 2022 International Conference on E-Health and Bioengineering (EHB 2022), 10th Edition, 2022, IEEE, pp. 1-4, DOI: 10.1109/EHB55594.2022.9991592, Electronic ISBN:978-1-6654-8557-9 Print on Demand(PoD) ISBN:978-1-6654-8558-6, Electronic ISSN: 2575-5145, Print on Demand(PoD) ISSN: 2575-5137
<https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9991592>
<http://www.ehbconference.ro/2022/Home.aspx>

Lucrări publicate în reviste BDI

1. **Darie, I.-F.**, Gosav, S., Praisler, M., Evaluation of physico-chemical parameters of some psychoactive compounds using molecular modeling, *Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II, Year XV (XLVI) 2023, No. 1*, pp. 1 - 4. DOI: 35219/ann-ugal-math-phys-mec.2023.1.01 ISSN 2067-2071
<https://www.gup.ugal.ro/ugaljournals/index.php/math/article/view/6232>

2. **Darie, I.-F.**, Praisler, M., Vibrational analysis of 2C-x and DOx hallucinogenic amphetamines, *Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II, Year XIV (XLV) 2022, 45(1)*, pp. 5 – 10. DOI: 10.35219/ann-ugal-math-phys-mec.2022.1.02 ISSN 2067-2071
<https://www.gup.ugal.ro/ugaljournals/index.php/math/article/view/5508>

3. **Darie, I.-F.**, Praisler, M., Molecular descriptors - a mathematical approach to characterize psychedelic substances, Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II, Year XIV (XLV) 2022, 45(1), pp. 1 – 4. DOI: 10.35219/ann-ugal-math-phys-mec.2022.1.01 ISSN 2067-2071

<https://www.gup.ugal.ro/ugaljournals/index.php/math/article/view/5507>

4. Negoită, C., Praisler, M., **Darie, I.-F.**, Automatic identification of haluginogenic amphetamines based on their ATR-FTIR spectra processed with Convolutional Neural Networks, 9th International Multidisciplinary Symposium "UNIVERSITARIA SIMPRO", 27 – 28 May 2021, Petrosani, Romania, MATEC Web of Conferences 342 (2021) 05003. DOI: 10.1051/mateconf/202134205003

[https://www.matec-](https://www.matec-conferences.org/articles/mateconf/abs/2021/11/mateconf_simpro21_05003/mateconf_simpro21_05003.html)

[conferences.org/articles/mateconf/abs/2021/11/mateconf_simpro21_05003/mateconf_simpro21_05003.html](https://www.matec-conferences.org/articles/mateconf/abs/2021/11/mateconf_simpro21_05003/mateconf_simpro21_05003.html)

<https://www.upet.ro/simpro/2021/>

5. **Darie, I.-F.**, Praisler, M., Negoită, C., 2C-x and DOx hallucinogens: a systematic review, Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II, Year XIII (XLIV) 2021, No. 1, pp. 46-52. DOI: 10.35219/ann-ugal-math-phys-mec.2021.1.07 ISSN 2067-2071

<https://gup.ugal.ro/ugaljournals/index.php/math/article/view/4925>

Lucrări comunicate la conferințe internaționale

1. **Darie, I.-F.**, Gosav, S., Praisler, M., Characterisation of novel illicit drugs based on computational toxicology, 2023 International Conference on E-Health and Bioengineering (EHB 2023), 11th Edition, 9-10 Noiembrie 2023, București

<http://www.ehbconference.ro/Home.aspx>

2. **Darie, I.-F.**, Gosav, S., Praisler, M., Computational assessment of the toxicity of new psychoactive controlled substances, International Conference and Workshop "Interdisciplinary applications of advanced analytical and control techniques in environment, health and materials science - INTERVENT", 19-20 Octombrie 2023, Galați

[https://www.researchgate.net/publication/375548506_Abstract_Book -](https://www.researchgate.net/publication/375548506_Abstract_Book_-_International_Conference_and_Workshop_Interdisciplinary_applications_of_advanced_analytical_and_control_techniques_in_environment_health_and_materials_science_-_INTERVENT_19-20_October)

[_International_Conference_and_Workshop_Interdisciplinary_applications_of_advanced_analytical_and_control_techniques_in_environment_health_and_materials_science_-_INTERVENT_19-20_October](https://www.researchgate.net/publication/375548506_Abstract_Book_-_International_Conference_and_Workshop_Interdisciplinary_applications_of_advanced_analytical_and_control_techniques_in_environment_health_and_materials_science_-_INTERVENT_19-20_October)

https://www.researchgate.net/publication/373217117_Interdisciplinary_applications_of_advanced_analytical_and_control_techniques_in_environment_health_and_materials_science_-_INTERVENT

3. **Darie, I.-F.**, Anton, S. R., Praisler, M., Drug detection using K-Nearest Neighbors algorithm, International Symposium & International Student Workshop on Interdisciplinary Mathematics in the CiTi areas, *ISIM & ISWIM 2023*, 26-29 Iunie 2023, București
https://www.researchgate.net/publication/377160085_isim2023_Book_of_Abstracts
<https://www.isimconference.eu/>
4. **Darie, I.-F.**, Praisler, M., Principal Component Analysis Assessing the Potential Clustering of 2C-x and DOx amphetamines, 2022 International Conference on E-Health and Bioengineering (EHB 2022), 10th Edition, 17-19 Noiembrie 2022, Iași
<https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9991592>
<http://www.ehbconference.ro/2022/Home.aspx>
5. **Darie, I.-F.**, Praisler, M., S. Gosav, Topological indices – application of graph theory in chemistry, International Symposium & International Student Workshop on Interdisciplinary Mathematics in the CiTi areas, *ISIM & ISWIM 2022*, 26-29 Iunie 2022, București
https://www.researchgate.net/publication/367008968_1st_International_Symposium_International_Student_Workshop_on_Interdisciplinary_Mathematics_in_the_CiTi_areas_ISIM_ISWIM_2022
<https://www.isimconference.eu/index.php>
6. Negoită, C., Praisler, M., **Darie, I.-F.**, Automatic identification of haluginogenic amphetamines based on their ATR-FTIR spectra processed with Convolutional Neural Networks, 9th International Multidisciplinary Symposium "UNIVERSITARIA SIMPRO", 27 – 28 Mai 2021, Petroșani
https://www.matec-conferences.org/articles/mateconf/abs/2021/11/mateconf_simpro21_05003/mateconf_simpro21_05003.html
<https://www.upet.ro/simpro/2021/>

Lucrări comunicate la conferințe naționale

1. **Darie, I.-F.**, Gosav, S., Praisler, M., Evaluation of physico-chemical parameters of some psychoactive compounds using molecular modeling, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2023, 11th Edition*, 8 - 9 Iunie 2023, Galați
<http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>
2. **Darie, I.-F.**, Praisler, M., Toxicity assessment of some DOx, 2C-x and NBOMe psychoactive compounds using dedicated models, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2023, 11th Edition*, 8 - 9 Iunie 2023, Galați
<http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>

3. **Darie, I.-F.**, Praisler, M., Vibrational analysis of 2C-x and DOx hallucinogenic amphetamines, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2022, 10th Edition*, 9 - 10 Iunie 2022, Galați

<http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>

4. **Darie, I.-F.**, Praisler, M., Molecular descriptors - a mathematical approach to characterize psychedelic substances, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2022, 10th Edition*, 9 - 10 Iunie 2022, Galați

<http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>

5. **Darie, I.-F.**, Praisler, M., Negoită, C., 2C-x and DOx hallucinogens: a systematic review, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2021, 9th Edition*, 10 - 11 Iunie 2021, Galați

<http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>

6. **Darie, I.-F.**, Gosav, S., Praisler, M., Exploratory analysis of hallucinogenic amphetamines based on their ATR-FTIR spectra and Principal Component Analysis, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2021, 9th Edition*, 10 - 11 Iunie 2021, Galați

<http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>

Premii obținute

1. Premiul I obținut în cadrul *Galei cercetării de excelență - CEREX UDJG* pentru rezultate excelente în activitatea de cercetare în cadrul IOSUD-UDJG, 6 Decembrie 2023, Galați

<https://www.ugal.ro/anunturi/stiri-si-evenimente/12915-gala-cerex-a-ajuns-la-a-patra-editie>

2. Premiul I la Concursul Internațional *Ma thèse en 180 secondes*, Universitatea Politehnică București, pentru prezentarea în 3 minute a tezei de doctorat cu titlul „Les méthodes mathématiques multivariées pour dépister les drogues”, 3 Iunie 2022, București

<https://www.auf.org/europe-centrale-orientale/nouvelles/actualites/iulia-darie-laureate-de-la-finale-nationale-de-ma-en-180-secondes-roumanie-edition-2022/>

3. Premiul III obținut în cadrul Conferinței Științifice organizată de Școlile Doctorale ale Universității „Dunărea de Jos” din Galați (SCDS-UDJG), **Darie, I.-F.**, Gosav, S., Praisler, M., Evaluation of physico-chemical parameters of some psychoactive compounds using molecular modeling, *Book of abstracts SCDS-UDJG 2023, 11th Edition*, 8 - 9 Iunie 2023, Galați

<http://www.cssd-udjg.ugal.ro/>

Participări în cadrul proiectelor

1. Participare în cadrul proiectului *Internaționalizare academică și socială a studenților la Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați - IDEI (UGAL)22, 2022.*

Bibliografie selectivă

- [1] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Situația drogurilor în Europa până în 2023, Publications Office, LU, 2023. <https://data.europa.eu/doi/10.2810/8277> (accesat pe 3 februarie 2024).
- [2] I.-F. Darie, M. Praisler, C. Negoita, 2C-x and DOx hallucinogens: a systematic review, 44 (2021) 46–52. <https://doi.org/10.35219/ann-ugal-math-phys-mec.2021.1.07>.
- [3] S.L. Hill, S.H.L. Thomas, Clinical toxicology of newer recreational drugs, Clin. Toxicol. (Phila) 49 (2011) 705–719. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.615318>.
- [4] B.V. Dean, S.J. Stellpflug, A.M. Burnett, K.M. Engebretsen, 2C or not 2C: phenethylamine designer drug review, J. Med. Toxicol. 9 (2013) 172–178. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0295-x>.
- [5] A. Shulgin, A. Shulgin, PIHKAL: A Chemical Love Story, First Edition, Transform Press, Berkeley, 1990.
- [6] E.S. Herrmann, P.S. Johnson, M.W. Johnson, R. Vandrey, Novel Drugs of Abuse, in: Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse, Elsevier, 2016: pp. 893–902. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800634-4.00088-3>.
- [7] D. de Boer, I. Bosman, A new trend in drugs-of-abuse; the 2C-series of phenethylamine designer drugs, Pharm. World Sci. 26 (2004) 110–113. <https://doi.org/10.1023/b:phar.0000018600.03664.36>.
- [8] National Drug Intelligence Center. Department of Justice. Washington, D.C., Information Bulletin 2C-B (Nexus) Reappears on the Club Drug Scene, (2001). <https://www.justice.gov/archive/ndic/pubs0/665/index.htm> (accesat pe 24 septembrie 2023).
- [9] Sen T. Harkin, Text - S.3187 - 112th Congress (2011-2012): Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, (2012). <https://www.congress.gov/bill/112th-congress/senate-bill/3187/text> (accesat pe 25 octombrie 2023).
- [10] Council Decision on 2C-1, 2C-T-2, 2C-T-7 and TMA-2 | www.emcdda.europa.eu, (n.d.). https://www.emcdda.europa.eu/drugs-library/2003847jha-council-decision-2003847jha-27-november-2003-concerning-control-measures-and-criminal-sanctions-respect-new-synthetic-drugs-2c-i-2c-t-2-2c-t-7-and-tma-2_en (accesat pe 25 octombrie 2023).
- [11] Drug Scheduling, (n.d.). <https://www.dea.gov/drug-information/drug-scheduling> (accesat pe 25 octombrie 2023).
- [12] M. McElwain, #TestIt Alert: Misrepresented 'Beatles Blotter' Sold as 2C-B in Saskatchewan, Canada | DanceSafe, (2019).

- <https://dancesafe.org/testit-alert-misrepresented-beatles-blotter-sold-as-2c-b-in-saskatchewan-canada/> (accesat pe 25 octombrie 2023).
- [13] X.W.S. Chia, M.C. Ong, Y.Y.C. Yeo, Y.J. Ho, E.I. Binte Ahmad Nasir, L.-L.J. Tan, P.Y. Chua, T.W.A. Yap, J.L.W. Lim, Simultaneous analysis of 2Cs, 25-NBOHs, 25-NBOMes and LSD in seized exhibits using liquid chromatography–tandem mass spectrometry: A targeted approach, *Forensic Sci. Int.* 301 (2019) 394–401. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.05.036>.
- [14] L.E. Hollister, M.F. Macnicol, H.K. Gillespie, An hallucinogenic amphetamine analog (DOM) in man, *Psychopharmacologia* 14 (1969) 62–73. <https://doi.org/10.1007/BF00401535>.
- [15] C. Furnari, V. Ottaviano, F. Rosati, [Determination of 4-bromo-2,5-dimethoxyamphetamine (DOB) found in illicit tablets seized in Italy], *Ann. Ist. Super. Sanita* 37 (2001) 297–300.
- [16] L. Burrai, M. Nieddu, M. Palomba, M.A. Pirisi, Identification and quantitation of 4-bromo-2,5-dimethoxyamphetamine in seized blotters, *Leg. Med.* 17 (2015) 56–59. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2014.09.001>.
- [17] 4-Chloro-2,5-dimethoxyamphetamine, (n.d.). <https://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/4-Chloro-2%2C5-dimethoxyamphetamine.html> (accesat pe 25 octombrie 2023).
- [18] A. Rickli, D. Luethi, J. Reinisch, D. Buchy, M.C. Hoener, M.E. Liechti, Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOME) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs), *Neuropharmacology* 99 (2015) 546–553. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.08.034>.
- [19] M.H.Y. Tang, C.K. Ching, M.S.H. Tsui, F.K.C. Chu, T.W.L. Mak, Two cases of severe intoxication associated with analytically confirmed use of the novel psychoactive substances 25B-NBOME and 25C-NBOME, *Clin. Toxicol. (Phila)* 52 (2014) 561–565. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.909932>.
- [20] M.R. Braden, J.C. Parrish, J.C. Naylor, D.E. Nichols, Molecular Interaction of Serotonin 5-HT 2A Receptor Residues Phe339 (6.51) and Phe340 (6.52) with Superpotent N -Benzyl Phenethylamine Agonists, *Mol. Pharmacol.* 70 (2006) 1956–1964. <https://doi.org/10.1124/mol.106.028720>.
- [21] D. Pasin, A. Cawley, S. Bidny, S. Fu, Characterization of hallucinogenic phenethylamines using high-resolution mass spectrometry for non-targeted screening purposes, *Drug Test. Anal.* 9 (2017) 1620–1629. <https://doi.org/10.1002/dta.2171>.
- [22] M. Hansen, Design and Synthesis of Selective Serotonin Receptor Agonists for Positron Emission Tomography Imaging of the Brain (PhD), 2010. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.33671.14245>.
- [23] R. Heim, Synthese und Pharmakologie potenter 5-HT2A-Rezeptoragonisten mit N-2 -Methoxybenzyl-Partialstruktur: Entwicklung eines neuen Struktur-Wirkungskonzepts, (2004). <https://doi.org/10.17169/refubium-16193>.
- [24] R.A. Glennon, M. Dukat, M. el-Bermawy, H. Law, J. De los Angeles, M. Teitler, A. King, K. Herrick-Davis, Influence of amine substituents on 5-HT2A versus 5-HT2C binding of phenylalkyl- and indolylalkylamines, J.

- Med. Chem. 37 (1994) 1929–1935.
<https://doi.org/10.1021/jm00039a004>.
- [25] J.B. Zawilska, M. Kacela, P. Adamowicz, NBOMes—Highly Potent and Toxic Alternatives of LSD, *Front. Neurosci.* 14 (2020).
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00078>
- [26] M. Herian, A. Wojtas, M. Maćkowiak, A. Wawrzczak-Bargiela, A. Solarz, A. Bysiek, K. Madej, K. Golembiowska, Neurotoxicological profile of the hallucinogenic compound 25I-NBOMe, *Sci. Rep.* 12 (2022) 2939.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-07069-8>.
- [27] I. Papoutsis, P. Nikolaou, M. Stefanidou, C. Spiliopoulou, S. Athanaselis, 25B-NBOMe and its precursor 2C-B: modern trends and hidden dangers, *Forensic Toxicol.* 33 (2015) 1–11.
<https://doi.org/10.1007/s11419-014-0242-9>.
- [28] B.P. dos Santos, L. Birk, P. de Souza Schwarz, S. Eller, T.F. de Oliveira, M.D. Arbo, A Comprehensive Analysis of Legislative Strategies for New Psychoactive Substances: The Brazilian Panorama, *Psychoactives* 2 (2023) 242–255. <https://doi.org/10.3390/psychoactives2030016>.
- [29] J. Suzuki, M.A. Dekker, E.S. Valenti, F.A. Arbelo Cruz, A.M. Correa, J.L. Poklis, A. Poklis, Toxicities associated with NBOMe ingestion—a novel class of potent hallucinogens: a review of the literature, *Psychosomatics* 56 (2015) 129–139. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2014.11.002>.
- [30] J.L. Poklis, S.A. Raso, K.N. Alford, A. Poklis, M.R. Peace, Analysis of 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe and Other Dimethoxyphenyl-N-[(2-Methoxyphenyl) Methyl]Ethanamine Derivatives on Blotter Paper, *J. Anal. Toxicol.* 39 (2015) 617–623. <https://doi.org/10.1093/jat/bkv073>.
- [31] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., 25I-NBOMe: report on the risk assessment of 2 (4 iodo 2,5 dimethoxyphenyl) N (2 methoxybenzyl) ethanamine (25I NBOMe) in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances., Publications Office, LU, 2014. <https://data.europa.eu/doi/10.2810/5725> (accesat pe 23 octombrie 2023).
- [32] M.B. Forrester, NBOMe Designer Drug Exposures Reported to Texas Poison Centers, *J. Addict. Dis.* 33 (2014) 196–201.
<https://doi.org/10.1080/10550887.2014.950027>.
- [33] D. Martins, M.J. Barratt, C.V. Pires, H. Carvalho, M.V. Vilamala, I.F. Espinosa, H. Valente, The detection and prevention of unintentional consumption of DOx and 25x-NBOMe at Portugal's Boom Festival, *Hum. Psychopharm. Clin.* 32 (2017) e2608. <https://doi.org/10.1002/hup.2608>.
- [34] A. Dutta, Fourier Transform Infrared Spectroscopy, in: *Spectroscopic Methods for Nanomaterials Characterization*, Elsevier, 2017: pp. 73–93.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46140-5.00004-2>.
- [35] IR spectroscopy Hsu.pdf, (n.d.).
<https://mmrc.caltech.edu/FTIR/Literature/General/IR%20spectroscopy%20Hsu.pdf> (accesat pe 6 noiembrie 2023).
- [36] FTIR Sample Techniques: Attenuated Total Reflection (ATR) - RO, (n.d.).
<https://www.thermofisher.com/tr/en/home/industrial/spectroscopy-elemental-isotope-analysis/spectroscopy-elemental-isotope-analysis-learning-center/molecular-spectroscopy-information/ftir-information/ftir-sample-handling-techniques/ftir-sample-handling->

- techniques-attenuated-total-reflection-atr.html (accesat pe 18 noiembrie 2023).
- [37] A.A. Bunaciu, H. Aboul-Enein, Vibrational Spectroscopy Applications in Drugs Analysis, in: Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering, 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.12214-0>.
- [38] I.-F. Darie, M. Praisler, Vibrational analysis of hallucinogenic amphetamines, *Analele Universității „Dunărea de Jos” Din Galați. Fascicula II, Matematică, Fizică, Mecanică Teoretică / Annals of the “Dunarea de Jos” University of Galati. Fascicle II, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics* 45 (2022) 5–10. <https://doi.org/10.35219/ann-ugal-math-phys-mec.2022.1.02>.
- [39] Infrared Spectroscopy, Chemistry LibreTexts (2013). [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_Chemistry\)/Spectroscopy/Vibrational_Spectroscopy/Infrared_Spectroscopy/Infrared_Spectroscopy](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Spectroscopy/Vibrational_Spectroscopy/Infrared_Spectroscopy/Infrared_Spectroscopy) (accesat pe 4 noiembrie 2023).
- [40] R. Parthasarathi, A. Dhawan, Chapter 5 - In Silico Approaches for Predictive Toxicology, in: A. Dhawan, S. Kwon (Eds.), *In Vitro Toxicology*, Academic Press, 2018: pp. 91–109. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804667-8.00005-5>.
- [41] J.C. Copeland, L.J. Zehr, R.L. Cerny, R. Powers, The Applicability of Molecular Descriptors for Designing an Electrospray Ionization Mass Spectrometry Compatible Library for Drug Discovery, *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 15 (2012) 806–815.
- [42] B. Chandrasekaran, S.N. Abed, O. Al-Attraqchi, K. Kuche, R.K. Tekade, Chapter 21 - Computer-Aided Prediction of Pharmacokinetic (ADMET) Properties, in: R.K. Tekade (Ed.), *Dosage Form Design Parameters*, Academic Press, 2018: pp. 731–755. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814421-3.00021-X>.
- [43] I.-F. Darie, M. Praisler, S. Gosav, Molecular descriptors - a mathematical approach to characterize psychedelic substances, 45 (2022) 1–4. <https://doi.org/10.35219/ann-ugal-math-phys-mec.2022.1.01>.
- [44] E. Deconinck, C. Duchateau, M. Balcaen, L. Gremeaux, P. Courselle, Chemometrics and infrared spectroscopy – A winning team for the analysis of illicit drug products, *Rev. Anal. Chem.* 41 (2022) 228–255. <https://doi.org/10.1515/revac-2022-0046>.
- [45] I.-F. Darie, M. Praisler, Principal Component Analysis Assessing the Potential Clustering of 2C-x and DOx Amphetamines, in: 2022 E-Health and Bioengineering Conference (EHB), 2022: pp. 01–04. <https://doi.org/10.1109/EHB55594.2022.9991592>.
- [46] I.-F. Darie, S.-R. Anton, M. Praisler, Machine Learning Systems Detecting Illicit Drugs Based on Their ATR-FTIR Spectra, *Inventions* 8 (2023) 56. <https://doi.org/10.3390/inventions8020056>.
- [47] 1.11. Ensembles: Gradient boosting, random forests, bagging, voting, stacking, Scikit-Learn (n.d.). <https://scikit-learn.org/stable/modules/ensemble.html> (accesat pe 18 decembrie 2023).
- [48] A. Natekin, A. Knoll, Gradient boosting machines, a tutorial, *Front. neurobot.* 7 (2013). <https://doi.org/10.3389/fnbot.2013.00021>.

- [49] R. Raut, S. Krit, P. Chatterjee, *Machine Vision for Industry 4.0: Applications and Case Studies*, CRC Press, 2022.
- [50] C. Bentéjac, A. Csörgő, G. Martínez-Muñoz, A comparative analysis of gradient boosting algorithms, *Artif. Intell. Rev.* 54 (2021) 1937–1967. <https://doi.org/10.1007/s10462-020-09896-5>.
- [51] D. Tarwidi, S.R. Pudjaprasetya, D. Adytia, M. Apri, An optimized XGBoost-based machine learning method for predicting wave run-up on a sloping beach, *MethodsX* 10 (2023) 102119. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2023.102119>.
- [52] X. Wu, V. Kumar, *The Top Ten Algorithms in Data Mining*, CRC Press, 2009.
- [53] I.-F. Darie, S. R. Anton, M. Praisler, Drug detection using K-Nearest Neighbors algorithm, in: *International Symposium & International Student Workshop on Interdisciplinary Mathematics in the CiTi areas ISIM & ISWIM 2023*, 2023
- [54] S. Kerrigan, B.A. Goldberger, Opioids, in: B.S. Levine, S. KERRIGAN (Eds.), *Principles of Forensic Toxicology*, Springer International Publishing, Cham, 2020: pp. 347–369. https://doi.org/10.1007/978-3-030-42917-1_22.
- [55] C. Zöllner, C. Stein, Opioids, *Handb. Exp. Pharmacol.* (2007) 31–63. https://doi.org/10.1007/978-3-540-33823-9_2.
- [56] SWGDRUG Infrared Library, (n.d.). <https://swgdrug.org/ir.htm> (accesat pe 6 februarie 2024).
- [57] G.J. Harry, Chapter One - Cannabinoids, in: W. Slikker, M. Aschner, L.G. Costa (Eds.), *Advances in Neurotoxicology*, Academic Press, 2022: pp. 1–48. <https://doi.org/10.1016/bs.ant.2022.06.001>.
- [58] V.Y. Shi, J.L. Hsiao, M.A. Lowes, I.H. Hamzavi, *A Comprehensive Guide to Hidradenitis Suppurativa*, Elsevier Health Sciences, 2021.
- [59] K. Piorunska-Sedlak, K. Stypulkowska, Strategy for identification of new psychoactive substances in illicit samples using attenuated total reflectance infrared spectroscopy, *Forensic Sci. Int.* 312 (2020) 110262. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110262>.
- [60] R. Rodríguez-Pérez, J. Bajorath, Evolution of Support Vector Machine and Regression Modeling in Chemoinformatics and Drug Discovery, *J. Comput. Aided Mol. Des.* 36 (2022) 355–362. <https://doi.org/10.1007/s10822-022-00442-9>.
- [61] C. Wade, K. Glynn, *Hands-On Gradient Boosting with XGBoost and scikit-learn: Perform accessible machine learning and extreme gradient boosting with Python*, Packt Publishing Ltd, 2020.
- [62] C. Smith, *Decision Trees and Random Forests: A Visual Introduction for Beginners*, Blue Windmill Media, 2017.
- [63] J. Vitola, F. Pozo, D.A. Tibaduiza, M. Anaya, A Sensor Data Fusion System Based on k-Nearest Neighbor Pattern Classification for Structural Health Monitoring Applications, *Sensors* 17 (2017) 417. <https://doi.org/10.3390/s17020417>.
- [64] Recommended methods for the identification and analysis of amphetamine, methamphetamine and their ring-substituted analogues in seized materials, (n.d.). <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/recommended-methods-for-the-identification-and-analysis-of-amphetamine--methamphetamine->

- and-their-ring-substituted-analogues-in-seized-materials.html (accesat pe 8 februarie 2024).
- [65] Recommended Methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists in Seized Materials, (n.d.). <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/recommended-methods-for-the-identification-and-analysis-of-synthetic-cannabinoid-receptor-agonists-in-seized-materials.html> (accesat pe 8 februarie 2024).
- [66] Infrared Spectroscopy Absorption Table, Chemistry LibreTexts (2014). https://chem.libretexts.org/Ancillary_Materials/Reference/Reference_Tables/Spectroscopic_Reference_Tables/Infrared_Spectroscopy_Absorption_Table (accesat pe 14 februarie 2024).
- [67] IR: aromatics, (n.d.). <https://orgchemboulder.com/Spectroscopy/irtutor/aromaticsir.shtml> (accesat pe 14 februarie 2024).
- [68] Dragon Professional Version 5.5, Talete srl (2007) (<http://www.talete.mi.it/dragon.htm>), (n.d.).
- [69] I.-F. Darie, M. Praisler, S. Gosav, Topological indices - application of graph theory in chemistry, in: 1st International Symposium & International Student Workshop on Interdisciplinary Mathematics in the CiTi Areas ISIM & ISWIM 2022, 2022.
- [70] A. Mauri, alvaDesc: A Tool to Calculate and Analyze Molecular Descriptors and Fingerprints, in: K. Roy (Ed.), Ecotoxicological QSARs, Springer US, New York, NY, 2020: pp. 801–820. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0150-1_32.
- [71] The Unscrambler X, Version 10.4, Camo software., (n.d.).
- [72] I.-F. Darie, S. Gosav, M. Praisler, Evaluation of physico-chemical parameters of some psychoactive compounds based on molecular modeling, Analele Universității „Dunărea de Jos” Din Galați. Fascicula II, Matematică, Fizică, Mecanică Teoretică / Annals of the “Dunarea de Jos” University of Galati. Fascicle II, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics 46 (2023) 1–4. <https://doi.org/10.35219/ann-ugal-math-phys-mec.2023.1.01>.
- [73] The Hyperchem software, Version 8.0.3., Hypercube, Inc, USA., (n.d.).
- [74] P. Pérez, L. Domingo, A. Aizman, R. Contreras, The Electrophilicity Index in Organic Chemistry, *Theor. Comput. Chem.* 19 (2007) 139–201. [https://doi.org/10.1016/S1380-7323\(07\)80010-0](https://doi.org/10.1016/S1380-7323(07)80010-0).
- [75] I.-F. Darie, S. Gosav, M. Praisler, Characterisation of novel illicit drugs based on computational toxicology, in: 2023 E-Health and Bioengineering Conference (EHB), SpringerLink, in press, 2023.
- [76] P. Banerjee, A.O. Eckert, A.K. Schrey, R. Preissner, ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals, *Nucleic Acids Res.* 46 (2018) W257–W263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>.
- [77] S. Kim, J. Chen, T. Cheng, A. Gindulyte, J. He, S. He, Q. Li, B.A. Shoemaker, P.A. Thiessen, B. Yu, L. Zaslavsky, J. Zhang, E.E. Bolton, *PubChem* 2023 update, *Nucleic Acids Res.* 51 (2023) D1373–D1380. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac956>.
- [78] S.A. Lesik, *Applied Statistical Inference with MINITAB®*, Second Edition, CRC Press, 2018.