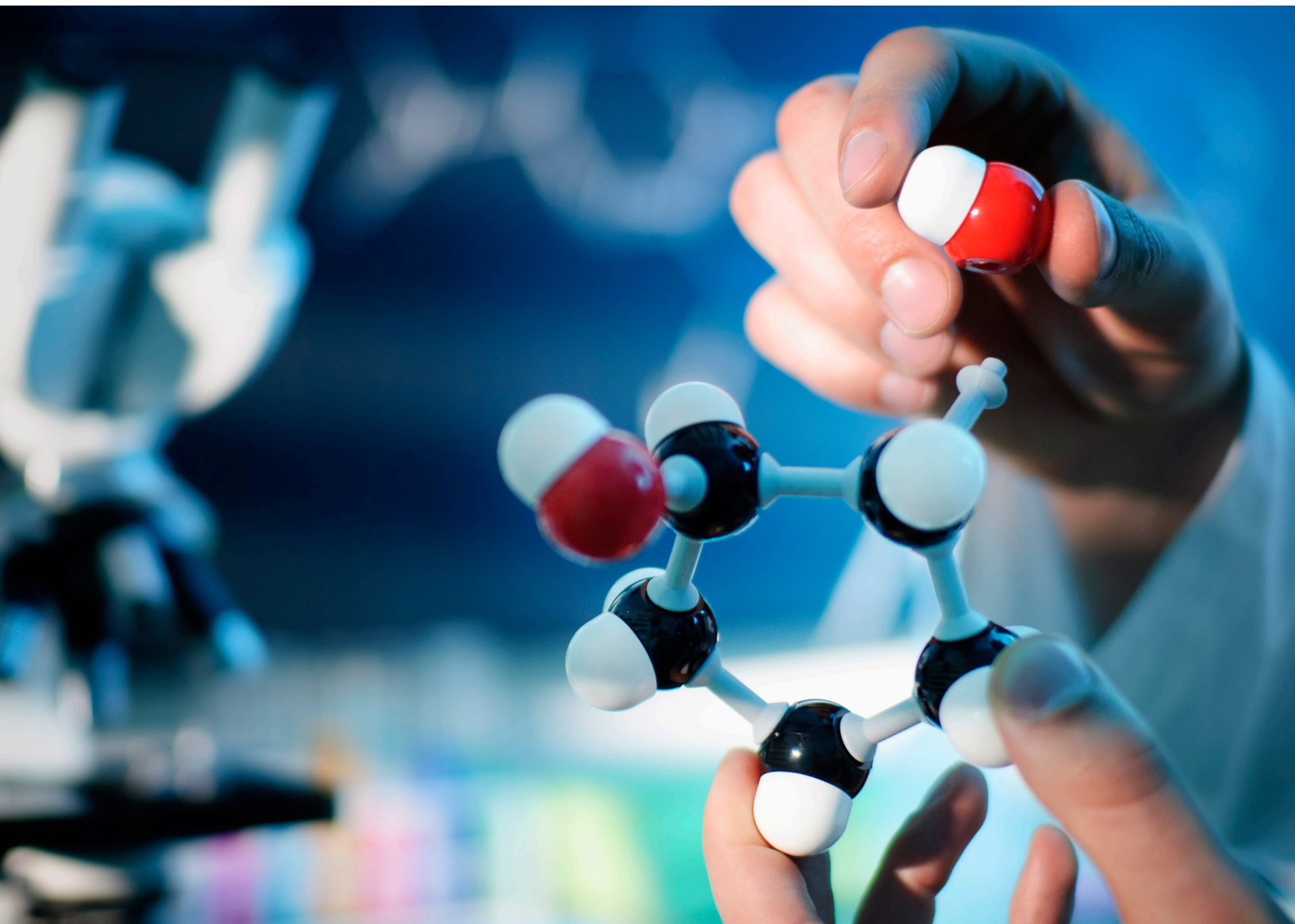


WILEY



KnowItAll DEA制御物質規制システム

Michelle D'Souza博士

Graeme Whitley

Keith Kunitsky

Gabrielle Bethancourt-Hughes

Wiley サイエンスソリューション

2021年10月1日

目次

はじめに.....	3
方法	4
結果と考察	6
テスト.....	6
テスト構造	6
Wiley市販のデータベース.....	6
まとめ.....	7
参考資料	7

はじめに

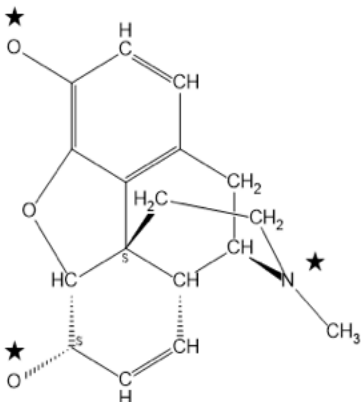


米国で化学物質を扱う組織にとって、規制物質に関するDEAの規制を遵守することは非常に重要です¹。何百もの規制を手動または電子的に記録し、認識することは、特に規制が変更されたり、時間の経過とともに新しい規制が導入されたりする場合には困難です。さらに複雑なのは、ほとんどの規制が、1つの明確な化学構造ではなく、化合物のクラス(異性体、塩、エーテル、エステル、誘導体、すべての言及の塩、例外)に適用されることです。したがって、電子「ファジー」な化学構造によって規制を正確に表現することは理想的な方法です。

Wiley KnowItAll SpectroscopyおよびChemWindowソフトウェアでは、Mineltアプリケーションの特性予測を使用して、制限物質の化学構造を分類することができます。この予測モデルは、DEA規制規則のデータベースを使用して、構造を分類します。

方法

ファジー構造を用いてDEA規制を化学物質クラスと関連付けるために、KnowItAllシステム内に、分類データベースを構築しました。DEA規制の中には、構造で単純に表せるものもありました。例えば、これはモルヒネ³の構造表現です。図1のファジー構造は、引用文献「1308.12(b)(1)(ix)」に対する裁定を表しています。



The chemical structure of morphine is shown with several asterisks (★) placed near specific atoms: one on the oxygen atom at the top left, one on the nitrogen atom on the right, and one on the oxygen atom at the bottom left. These asterisks indicate that these atoms are 'locked' in the fuzzy structure, meaning only the salt form is accepted.

All Properties	Attachments	Preferred Properties	Substructs	Sel. Substructs	Original Data Files
Name		Value			
Name		Morphine			
CAS Registry Number		57-27-2			
Comments		Substances, vegetable origin or chemical synthesis. Unless specifically excepted or unlisted in another schedule, any of the following substances whether produced directly or indirectly by extraction from substances of vegetable origin, or independently by mechanical chemical synthesis, or by a combination of extraction and chemical synthesis			
Controlled Drug Sample Type		Salts			
DEA Citation		21 CFR §1308.12 (b) (1) (ix)			
DEA Controlled Substances Code Number		9300			
DEA Schedule		Schedule II			

図1.モルヒネ。原子の隣にある星印は「ロック」で、塩(荷電)の形だけが受け入れられることを意味します。C原子に結合したH原子は、他の共有結合を形成するのを防ぎます。立体化学的一致は、下部構造の一致で強制できます。

しかし、ほとんどの裁定は、構造的な変化や例外を組み込むために、かなりの解釈を必要とします。例えば、「1308.11(b)(2)」にはAcetylmethadol⁴が掲載されています。ただし、「1308.11(b)」は「鎮痛剤」に適用されます。特に除外されていないか、他のスケジュールに記載されていない限り、すべての鎮痛剤に適用されます。特定の化学命名法において、これらが存在する可能性がある場合は、それらの異性体、エステル、エーテル、塩、および異性体/エステル/エーテルの塩が含まれます(3-メチルチオフェンタニルの場合のみ、異性体という用語には光学異性体および幾何異性体が含まれます)。

アセチルメタドールのすべての立体異性体をスケジュールの分類として扱う場合、これは正しくありません。これらのクラスの立体異性体は、他の引用文献で規制されているため、除外しなければなりません：S,S-異性体のレボアセチルメタドール「1308.12(c)(11)」(スケジュールII)、R,R-異性体の α -アセチルメタドール「1308.11(b)(7)」(スケジュールI)、S,R-異性体の β -アセチルメタドール「1308.11(b)(13)」(スケジュールI)。この複雑さを管理して正確な分類を行うために、DEA分類データベースが構築されました。(図2を参照)。

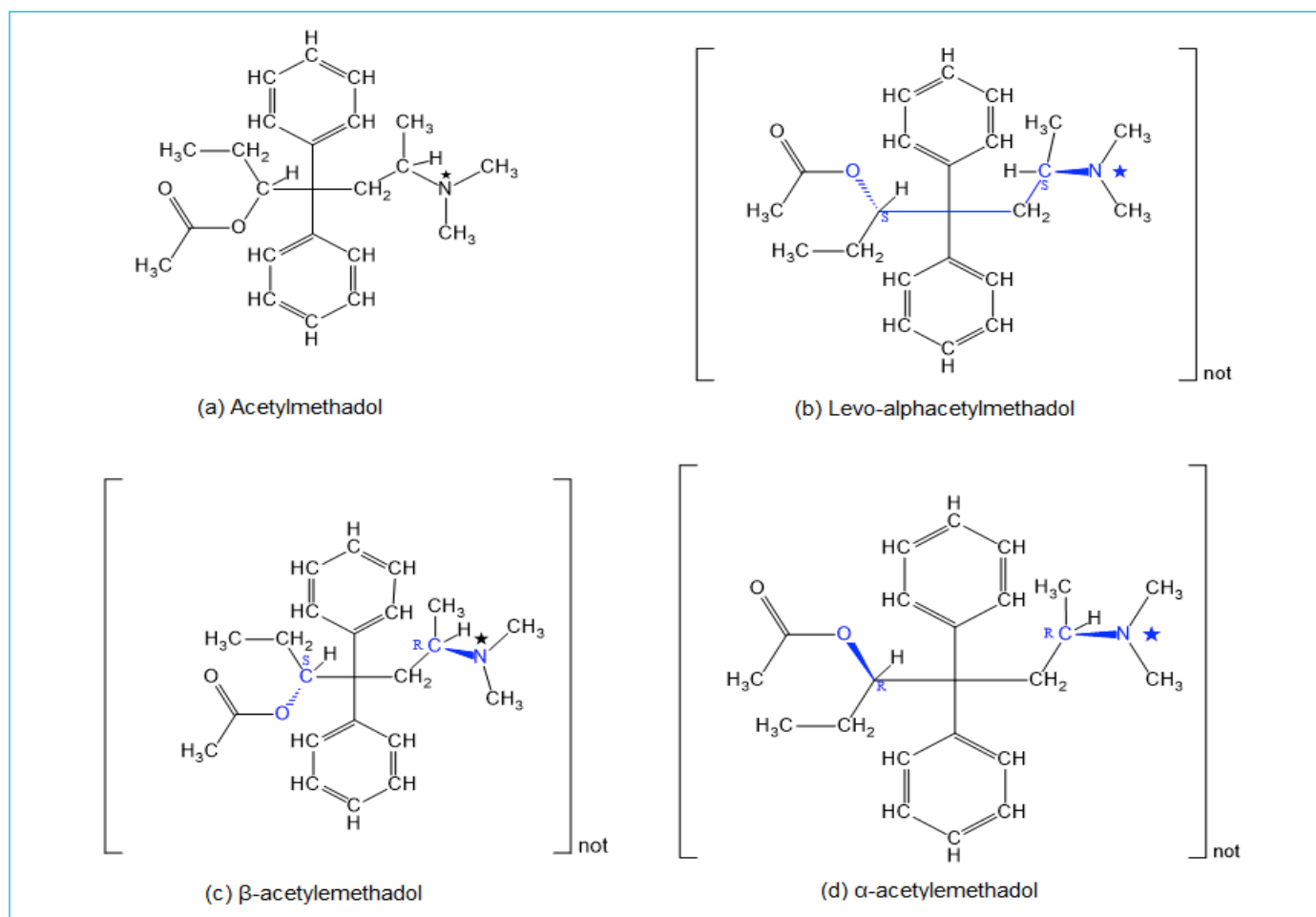


図2.アセチルメタドールに関する裁定。(a) アセチルメタドールには、不特定の立法化学異性体、窒素上の可能な塩、どの炭素にも置換基がないものが含まれます。(b) S,S-異性体のレボアセチルメタドール、(c) S,R-異性体の β -アセチルメタドール、および (d) R,R-異性体の α -アセチルメタドールは除外されます。除外は「[]not」のように表されます。

化学構造だけでは表現できない規制もあります。この種のものほとんどないため、一時的にKnowItAll制御物質規制予測システムの対象外となっています。例えば、「1308.11(d)(58)」マリファナ抽出物⁴など。

テスト

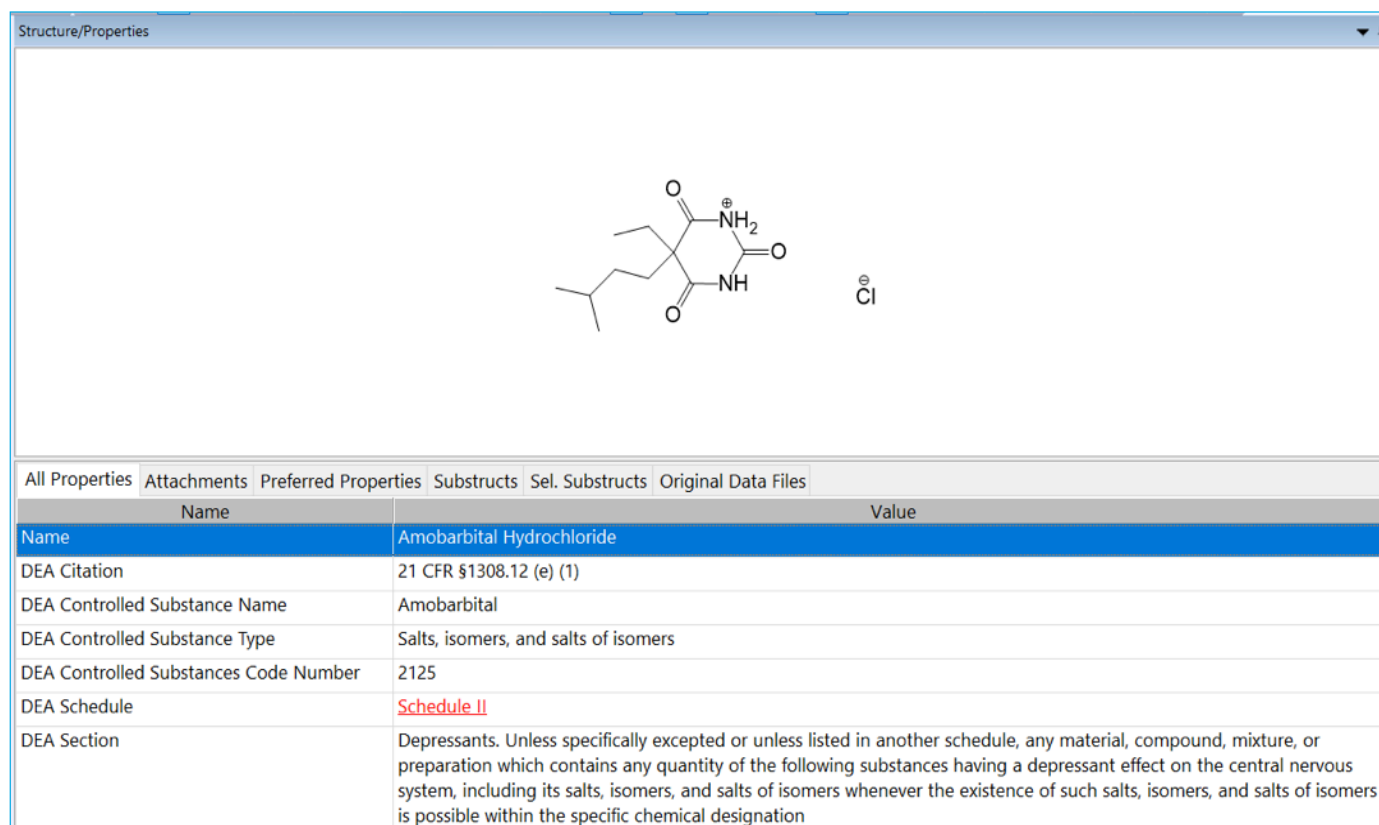
テスト構造

ファジー構造を構築する際に、KnowItAllがそれらの化学構造を確実に分類できることを証明するために、ポジティブとネガティブのシナリオの、曖昧さのない化学構造を列挙したテストデータベースも一緒に作成しました。

テストデータベース:Wiley市販のデータベース

選択的なWileyのデータベースには、専門家が手動で入力した規制物質のスケジュールや、商用化学製品の提供者やPubchem⁵のような公共のウェブサイトから取得した規制物質のスケジュールが含まれています。これらのデータベースは、KnowItAll DEA制御物質規制システムのテストに使用され、誤ったポジティブおよびネガティブが見つかりました。これらの不一致は手作業で調査され、KnowItAll DEA制御物質規制システムの正確性と信頼性がさらに確認されました。

一括計算ルーチンにより、KnowItAllユーザーは、KnowItAllのMineltアプリケーションから一括予測機能を使用して、ユーザーデータベースにKnowItAll DEA制御物質規制システムを適用することができます。構造が裁定と一致した場合、DEA引用、DEA規制物質名、DEA規制物質タイプ、DEA規制物質コード番号、DEAセクションが入力されます(図3)。



The screenshot displays the chemical structure of Amobarbital Hydrochloride, which is a barbiturate derivative. The structure shows a central carbon atom bonded to two ethyl groups, a propyl group, and a nitrogen atom that is part of a five-membered imidazole-like ring system. The nitrogen atom is protonated (NH₂⁺), and the counterion is a chloride ion (Cl⁻).

All Properties		Attachments	Preferred Properties	Substructs	Sel. Substructs	Original Data Files
Name	Value					
Name	Amobarbital Hydrochloride					
DEA Citation	21 CFR §1308.12 (e) (1)					
DEA Controlled Substance Name	Amobarbital					
DEA Controlled Substance Type	Salts, isomers, and salts of isomers					
DEA Controlled Substances Code Number	2125					
DEA Schedule	Schedule II					
DEA Section	Depressants. Unless specifically excepted or unless listed in another schedule, any material, compound, mixture, or preparation which contains any quantity of the following substances having a depressant effect on the central nervous system, including its salts, isomers, and salts of isomers whenever the existence of such salts, isomers, and salts of isomers is possible within the specific chemical designation					

図3.アモバルビタール塩酸塩のために作成されたDEA判決。

DEA制御物質規制は、KnowItAllの包括的なファジー構造機能を使って電子的に表現することができます。一括予測は、社内の化学物質在庫データベースの健全性チェックや、ドラッグデザインにも応用できます。コンプライアンスは、社内の専門知識に依存するのではなく、体系的に保証されているため、誤ってDEA規則に違反するリスクを最小限に抑えることができます。

参考資料

1. [PART 1308 - SCHEDULES OF CONTROLLED SUBSTANCES \(usdoj.gov\) Accessed on September 29, 2021.](#)
2. [KnowItAll Software \(version 2021\). John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ \(2021\). \[Computer Software\]](#)
3. [PART 1308 - Section 1308.12 Schedule II \(usdoj.gov\) Accessed on September 29, 2021.](#)
4. [PART 1308 - Section 1308.11 Schedule I \(usdoj.gov\) Accessed on September 29, 2021.](#)
5. [PubChem \(nih.gov\) Accessed on September 29, 2021.](#)

www.sciencesolutions.wiley.com