

MISE EN ÉVIDENCE ET DIFFÉRENCIATION DE QUELQUES STIMULANTS ET DÉPRESSEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL PAR CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE

A. NOIRFALISE

Laboratoire de Toxicologie,
Faculté de Médecine, Université de Liège (Belgique)*

(Reçu le 11 mars 1965)

Ainsi que le montrent des statistiques probantes¹⁻⁷, la multiplicité et la diffusion dans le public de médicaments nouveaux n'a pas été sans entraîner de graves problèmes pour le toxicologue appelé à mettre en évidence, dans des milieux complexes, des toxiques vis-à-vis desquels il est souvent dépourvu de tout moyen d'investigation.

Bien que de nombreux chercheurs se soient penchés sur ces problèmes, utilisant qui la chromatographie sur papier⁸⁻¹³ qui la chromatographie sur couche mince¹⁴⁻³⁰ ou encore la chromatographie en phase gazeuse³¹⁻³³, rien ne semble encore définitivement résolu. C'est pourquoi nous avons pensé digne d'intérêt de communiquer les premiers résultats d'une étude portant essentiellement sur la mise au point de techniques rapides de séparation et d'identification des principaux toxiques médicamenteux agissant au niveau du système nerveux central que ce soit pour le stimuler ou pour le déprimer. A ceux-ci, nous avons joint quelques analgésiques dérivés naturels ou synthétiques de la morphine.

La technique de chromatographie sur couche mince a été utilisée pour cette étude. L'application actuellement en cours de cette méthode aux milieux biologiques, fera l'objet d'une publication ultérieure.

EXPÉRIMENTATION

Liste des produits médicamenteux étudiés

Notre choix a été guidé avant tout par la fréquence d'utilisation des différents toxiques médicamenteux et secondairement par les besoins qui se sont fait sentir dans notre laboratoire de toxicologie. A dessein, les dérivés barbituriques, pour lesquels nous possédons des moyens valables d'investigation ont été exclus de cette étude.

Parmi les *stimulants du système nerveux central*, nous avons repris trois hydrazides I.M.A.O.: la Nialamide, l'Iproniazide et l'Isocarboxazide; trois amphétamines: l'Amphétamine, la Dexamphétamine et le Méthylphénidate; et enfin l'Imipramine (dérivé de la dibenzoazépine) et l'Amitriptyline (dérivé benzocycloheptadiène) (Tableau I).

Les *dépresseurs du système nerveux central* ont été divisés en deux classes: les dérivés phénothiaziniques (Tableau II) et les dérivés non phénothiaziniques (Tableau III).

* Directeur: Prof. C. HEUSGHEM.

Le groupe des dérivés phénothiaziniques pourrait, par ailleurs, être subdivisé en trois sous-classes en fonction de la nature de leurs substituants en 10: les aliphatiques (type Promazine), les pipéridiniques (type Pipamazine) et les pipéraziniques (type Prochlorpérazine). Telle qu'elle est présentée, la classe des dépresseurs du système nerveux central non phénothiaziniques apparaît être des plus hétérogènes; à côté du Méprobamate et du Méthylpentynol, on y trouve en effet deux dérivés de la butyrophénone, l'Hydroxyzine, la Chlordiazépoxyde et la Chlorprothixène.

Enfin, le groupe des *analgésiques* (Tableau IV) reprend aussi bien des dérivés à noyau morphinique complet comme l'Acétomorphine que des dérivés à noyau incomplet comme la Dextromoramide.

Chromatographie

Préparation des plaques. Vingt grammes de silicagel Camag DF5 sont mis en suspension dans 50 ml d'eau distillée. La suspension homogène de silicagel est ensuite répandue, à l'aide du matériel Desaga, sur des plaques de verre de 20 × 20 cm ou 5 × 20 cm et celles-ci sont séchées durant 60 min à l'étuve à 100°. Les plaques sont conservées dans un exsiccateur à CaCl₂ anhydre. Le silicagel Camag DF5 utilisé renferme un indicateur de fluorescence en lumière ultra-violette.

Solutions de référence. Nous utilisons des solutions alcooliques renfermant 5 mg de produits par ml et nous déposons 5 à 10 µg de ces produits sur la plaque chromatographique.

Phases mobiles. Treize mélanges à base de benzène, chloroforme, acétone, méthanol et ammoniacque ont été testés pour chacun des 36 produits médicamenteux étudiés (Tableau V). Les migrations ont été réalisées dans des cuves tapissées de papier Whatman No. 1, afin de maintenir une saturation plus homogène de celles-ci.

Révélation des spots

La réactivité de chacun des médicaments étudiés vis-à-vis de sept procédés de révélation a été testée au préalable:

(a) *Lumière ultra-violette.* Le silicagel utilisé renfermant un indicateur de fluorescence en lumière ultra-violette, les spots sont localisés sur le chromatogramme par examen de celui-ci en lumière ultra-violette (2537 Å) après migration et séchage de la plaque à la température ambiante.

(b) *Permanganate de potassium.* Solution aqueuse à 0.1 % de KMnO₄.

(c) *Réactif de Dragendorff.* Carbonate basique de bismuth 1.78 g; iodure de potassium, 14.30 g; acide chlorhydrique, 3.50 g; eau distillée, 50 ml.

(d) *Iodoplatinate*¹¹. Iodure de potassium sol. aq. 10 %, 45 ml; chlorure de platine sol. aq. 5 %, 5 ml; eau distillée, 100 ml.

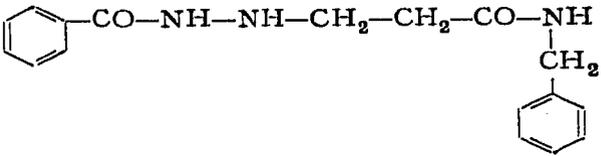
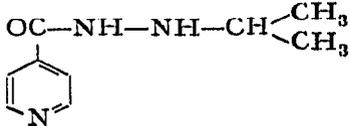
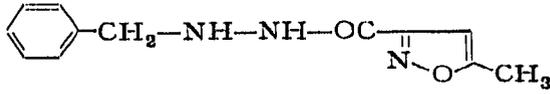
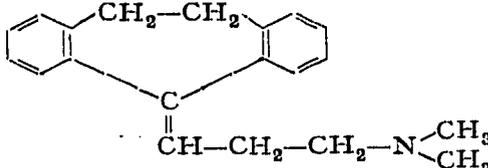
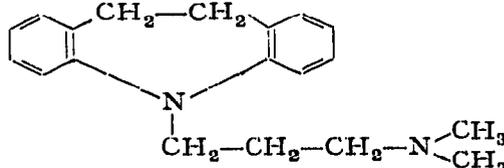
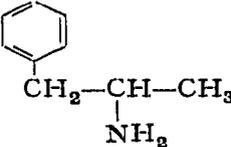
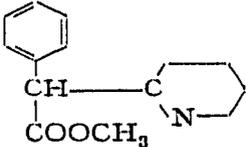
(e) *p-Diméthylaminobenzaldéhyde (p.D.M.B.).* Solution à 5 % dans H₂SO₄ 18 N.

(f) *Réactif de Forrest*³⁴. Chlorure ferrique sol. aq. 5 %, 5 ml; acide perchlorique 20 %, 45 ml; acide nitrique 50 %, 50 ml.

(g) *Furfurol sulfurique*^{35, 36}. *Solution 1.* Solution 1 % furfurol dans l'acétone. *Solution 2.* Solution 4 % H₂SO₄ dans l'acétone (à préparer extemporanément en refroidissant).

Pulvériser les solution 1 puis 2 sur la plaque chromatographique.

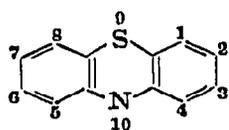
TABLEAU I
STIMULANTS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Noms communs	Synonymes	Formules
<i>Hydrazides I.M.A.O.</i>		
Nialamide	Niamid	
Iproniazide	Ipronin Marsilid	
Isocarboxazide	Marplan	
<i>Dibenzocycloheptadiène thymoléptique</i>		
Amitriptyline	Elavil Laroxyl Saroten Tryptizol Rédomex	
<i>Dibenzoazépine thymoléptique</i>		
Imipramine	Tofranil	
<i>Amphétamines</i>		
Amphétamine	Benzédrine	
Dexamphétamine	Dextroamphétamine Dexédrine	
Méthylphénidate	Ritalin Ritaline	

* D'après PODLINGER ET SCHMIDLIN³⁷.

TABLEAU II

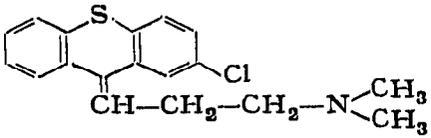
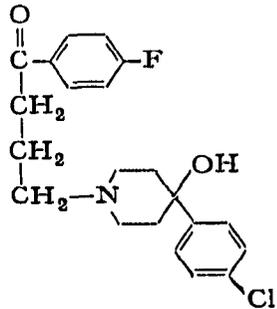
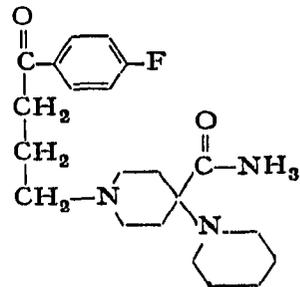
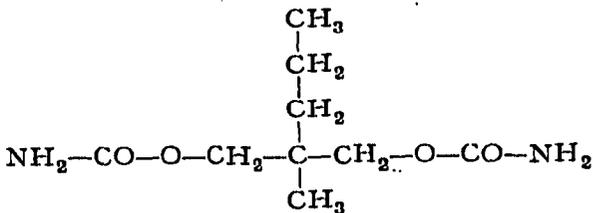
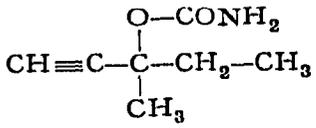
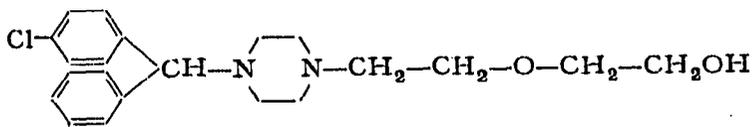
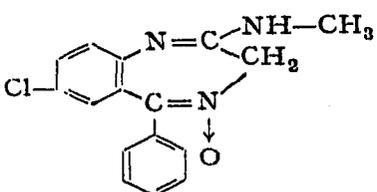
DÉPRESSEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL: DÉRIVÉS PHÉNOTHIAZINIQUES



Noms communs	Synonymes	Substituants en 10	Substituants en 3
<i>Aliphatiques</i>			
Promazine	Prazine	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	—
Chlorpromazine	Largactil	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-Cl
Alimémazine	Théralene	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	—
Lévomépromazine	Nozinam Mi-nozinam Sinogan	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-OCH ₃
Prométhazine	Phénergan	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	—
Aminopromazine	Lispamol	$-\text{CH}_2-\underset{\text{H}_3\text{C}-\text{N}-\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	—
Thiazinamine	Multergan	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	—
<i>Pipéridiniques</i>			
Pipamazine	Mornidine	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{C}=\text{O}-\text{NH}_2$	—
Thioridazine	Melleril	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-SCH ₃
<i>Pipéraziniques</i>			
Prochlorpérazine	Stémétil Compazine	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{N}-\text{CH}_3$	-Cl
Perphénazine	Trilafon	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	-Cl
Fluphénazine	Moditen	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	-CF ₃
Dixyrazine	Esucos	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	—

TABLEAU III

DÉPRESSEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL: DÉRIVÉS NON PHÉNOTHIAZINIQUES

<i>Noms communs</i>	<i>Synonymes</i>	<i>Formules</i>
Chlorprothixène	Taractan Truxal	
--	Halopéridol	
--	Dipipéron	
Méprobamate	Aneural Equanil Oasil Pertranquil Probamyl Quaname	
Méthylpentynol	Dormison Oblivon C	
Hydroxyzine	Atarax Fénarol	
Chlordiazépoxyde	Librium	

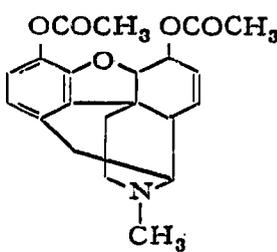
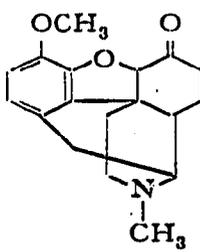
* D'après PODLINGER ET SCHMIDLIN³⁷.

TABLEAU IV

ANALGÉSIFIQUES: DÉRIVÉS NATURELS OU SYNTHÉTIQUES DE LA MORPHINE

Noms communs	Synonymes	Formules
<i>dl</i> -Méthadone	Physeptone Polamidon	
Dextromoramide	Palfium R 875	
Mépéridine	Péthidine Dolantine Piridosal	
Morphine	—	
Codéine (Méthylmorphine)	—	
Éthomorphine (Éthylmorphine)	Dionine	

TABLEAU IV (suite)

Noms communs	Synonymes	Formules
Acétomorphine (Diacetylmorphine)	Héroïne	
Dihydrooxycodéine	Eucodal Stupénone	

RÉSULTATS

Essais de révélation des spots (Tableau VI)

Afin de faciliter la consultation du tableau de résultats, nous avons groupé les 36 produits médicamenteux étudiés par ordre alphabétique.

L'examen du chromatogramme en *lumière ultra-violette* et les révélations par le *permanganate* et le *Dragendorff* ne permettent aucune différenciation.

Le Méprobamate et le Méthylpentynol ne réagissent pas avec l'*iodoplatinate* qui, par ailleurs, ne présente guère d'intérêt pour les hydrazides I.M.A.O. Par contre, la coloration bleue donnée par certains médicaments avec ce réactif permet une différenciation valable de la Morphine et de la Codéine, de l'Halopéridol® et du Dipipéron®

TABLEAU V

LISTE DES PHASES MOBILES UTILISÉES

	Benzène	Chloroforme	Acétone	Méthanol	Ammoniaque (25 % NH ₃)
A	100	—	—	—	—
B	50	50	—	—	—
C	—	95	5	—	—
D	95	—	—	5	—
E	—	99	—	1	—
F	90	—	—	10	—
G	—	90	10	—	—
H	—	90	—	10	—
I	—	—	100	—	—
J	—	—	99	—	1
K	—	—	—	100	—
L	—	—	—	99	1
M	—	50	—	50	—

TABLEAU VI

MISE EN ÉVIDENCE DIFFÉRENTIELLE DES SPOTS

	U.V.	KMnO ₄	Dragendorff	Iodoplatinate	Diméthylamino- benzaldéhyde	Réactif de Forrest	Furfurol sulfurique
Acétomorphine	+	jaune	brun	bleu	rose	—	—
Aliméazine	+	jaune	brun	violet	vieux rose	vieux rose	vieux rose
Aminopromazine	+	jaune	brun	violet	rose	rose	rose
Anitriptyline	+	jaune	brun	violet	blanc	—	—
Amphétamine	+	jaune	brun	bleu	—	—	—
Chlordiazépoxide	+	jaune	brun	violet	—	—	—
Chlorpromazine	+	jaune	brun	violet	rouge pourpre	rouge pourpre	rouge pourpre
Chlorprothixène	+	jaune	brun	violet	orange	orange	orange
Codéine	+	jaune	brun	violet	rose	—	—
Dexamphétamine	+	jaune	brun	bleu	—	—	—
Dextromoramide	+	jaune	brun	violet	blanc	—	—
Dihydrooxycodéinone	+	jaune	brun	violet	—	—	—
Dipipéron®	+	jaune	brun	violet	—	—	—
Dixyrazine	+	jaune	brun	violet	—	rose	rose
Éthomorphine	+	jaune	brun	violet	rose	—	—
Fluphénazine	+	jaune	brun	violet	rose	saumon	rose
Halopéridol®	+	jaune	brun	bleu	—	—	—
Hydroxyzine	+	jaune	brun	violet	—	—	—
Imipramine	+	jaune	brun	violet	bleu	bleu	bleu
Iproniazide	+	jaune	brun	blanc	—	—	—
Isocarboxazide	+	jaune	brun	blanc	—	—	—
Lévomépromazine	+	jaune	brun	violet	violet	violet	violet
Mépidine	+	jaune	brun	violet	blanc	—	—
Méprobamate	—	jaune	(brun)	—	jaune	—	violet pourpre
dL-Méthadone	+	jaune	brun	violet	blanc	—	—
Méthylpentynol	—	jaune	gris-vert → brun	—	jaune fugace	—	violet pourpre
Méthylphénidate	+	jaune	brun	violet	blanc	—	—
Morphine	+	jaune	brun	bleu	rose	—	—
Nialamide	+	jaune	brun	blanc	—	—	—
Perphénazine	+	jaune	brun	violet	rouge pourpre	rouge pourpre	rouge pourpre
Pipamazine	+	jaune	brun	violet	rose	rose	rose
Prochlorpérazine	+	jaune	brun	violet	rouge pourpre	rouge pourpre	rouge pourpre
Promazine	+	jaune	brun	violet	rouge pourpre	rouge pourpre	rouge pourpre
Prométhazine	+	jaune	brun	violet	rose crevette	rose crevette	rose crevette
Thiazinamine	+	jaune	brun	violet	rose	rose	rose
Thioridazine	+	jaune	brun	violet	rose	rose	rose
	+	jaune	brun	violet	turquoise	turquoise	turquoise

TABLEAU VII
 R_F STIMULANTS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Noms	Systèmes solvants						Agents révélateurs		
	J		L		M		R_X^*	R_F	R_X^*
	R_F	R_X^*	R_F	R_X^*	R_F	R_X^*			
Nialamide	0.21 (0.19-0.28)	0.55	0.54 (0.52-0.59)	1.80	0.62 (0.58-0.68)	5.64	1.2.3(4)		
Iproniazide	0.46 (0.40-0.59)	1.21	0.62 (0.60-0.65)	2.06	0.69 (0.65-0.73)	6.27	1.2.3(4)		
Isocarboxazide	0.74 (0.68-0.89)	1.95	0.69 (0.67-0.72)	2.27	0.81 (0.73-0.84)	7.36	1.2.3(4)		
Amiripityline	0.40 (0.35-0.47)	1.05	0.45 (0.44-0.46)	1.50	0.37 (0.36-0.38)	3.36	1.2.3.4(5)		
Imipramine	0.35 (0.30-0.43)	0.92	0.35 (0.31-0.38)	1.17	0.34 (0.32-0.35)	3.09	1.2.3.4.5.6.7		
Amphétamine	0.38 (0.36-0.40)	1.00	0.30 (0.28-0.35)	1.00	0.11 (0.09-0.12)	1.00	1.2.3.4.		
Dexamphétamine	0.39 (0.38-0.39)	1.02	0.30 (0.27-0.36)	1.00	0.11 (0.09-0.13)	1.00	1.2.3.4.		
Méthylphénidate	0.46 (0.44-0.49)	1.21	0.56 (0.52-0.60)	1.87	0.54 (0.48-0.60)	4.91	1.2.3.4(5)		

* $R_X = R_F/R_{Fst}$ (St = Amphétamine).

tandis que l'Amphétamine traduit une nuance qu'il n'est pas aisé de reproduire par des mots.

Le F.N.P. préconisé jadis par FORREST pour la mise en évidence qualitative des phénothiazines dans l'urine, peut être considéré comme un réactif quasi spécifique des dérivés phénothiaziniques; seuls la Chlorprothixène et l'Imipramine réagissent positivement à celui-ci bien que beaucoup plus lentement que les phénothiazines. Ainsi que nous l'avons signalé précédemment⁸⁰, la présence ou l'absence d'un substituant en 3 et la nature même de ce substituant semblent conditionner le type de coloration obtenue.

La *p*-diméthylaminobenzaldehyde (p.D.M.B.) réagit vis-à-vis des phénothiazines d'une façon similaire au F.N.P. mais présente moins de spécificité. Elle permet la mise en évidence du Méprobamate et du Méthylpentynol; elle réagit lentement avec les dérivés de la morphine.

TABLEAU VIII

SCHEMA DE SEPARATION DE MELANGES BINAIRES DE STIMULANTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

	Nialamide	Iproniazide	Isocarboxazide	Amitriptyline	Imipramine	Amphétamine	Dexamphétamine	Méthylphénidate
Nialamide	—	J	J	M	M	M	M	M
Iproniazide	J	—	J	M	M	M	M	M
Isocarboxazide	J	J	—	M	M	M	M	M
Amitriptyline	M	M	M	—	L	M	M	M
Imipramine	M	M	M	L	—	M	M	M
Amphétamine	M	M	M	M	M	—	—	M
Dexamphétamine	M	M	M	M	M	—	—	M
Méthylphénidate	M	M	M	M	M	M	M	—

TABLEAU IX

 R_F DÉPRESSEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL PHÉNOTHIAZINIQUE

Noms	Systèmes solvants				Agents révélateurs
	J		M		
	R_F	R_X^*	R_F	R_X^*	
Promazine	0.18 (0.17-0.19)	0.37	0.33 (0.31-0.38)	0.88	1.2.3.4.5.6.7
Chlorpromazine	0.49 (0.44-0.55)	1.00	0.37 (0.36-0.40)	1.00	1.2.3.4.5.6.7
Alimémazine	0.64 (0.59-0.68)	1.30	0.39 (0.38-0.42)	1.06	1.2.3.4.5.6.7
Lévomépromazine	0.64 (0.59-0.68)	1.30	0.42 (0.41-0.45)	1.15	1.2.3.4.5.6.7
Prométhazine	0.44 (0.37-0.50)	0.89	0.44 (0.41-0.46)	1.17	1.2.3.4.5.6.7
Aminopromazine	0.41 (0.37-0.46)	0.83	0.14 (0.11-0.18)	0.39	1.2.3.4.5.6.7
Thiazinamine	0.03 (0.02-0.05)	0.05	0.03 (0.02-0.05)	0.08	1.2.3.4.5.6.7
Pipamazine	0.43 (0.40-0.48)	0.86	0.34 (0.30-0.38)	0.92	1.2.3.4.5.6.7
Thioridazine	0.43 (0.37-0.50)	0.86	0.32 (0.30-0.34)	0.86	1.2.3.4.5.6.7
Prochlorpérazine	0.23 (0.21-0.26)	0.47	0.44 (0.42-0.48)	1.20	1.2.3.4.5.6.7
Perphénazine	0.28 (0.24-0.32)	0.56	0.55 (0.53-0.58)	1.43	1.2.3.4.5.6.7
Fluphénazine	0.33 (0.29-0.38)	0.67	0.59 (0.58-0.62)	1.60	1.2.3.4.5.6.7
Dixyrazine	0.39 (0.36-0.49)	0.79	0.61 (0.60-0.64)	1.65	1.2.3.4.5.6.7

* $R_X = R_F/R_{Fst}$ (St = Chlorpromazine).

TABLEAU X

SCHEMA DE SEPARATION DE MELANGES BINAIRES DE DÉPRESSEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL PHÉNOTHIAZINIQUES

	Proma- zine	Chlorpro- mazine	Alimé- mazine	Lévomé- proma- zine	Promé- thaxine	Amino- pro- mazine	Thiaz- namine	Pipa- mazine	Thiori- dazine	Prochlor- pérazine	Perphé- nazine	Pluphé- nazine	Diryra- zine
Promazine	—												
Chlorpromazine	J	J	—	J	J*	J	M	J	J	J	J	M	M
Alimémazine	J	J	*	J	J	M	M	J	J	J	J	J	J
Lévomépromazine	J	J		—	J	M	M	J	J	J	J	J	J
Prométhazine	J	J*		J	—	M	M	M	M	M	M	M	M
Aminopromazine	J	J		J	M	—	J	M	M	M	M	M	M
Thiazinamine	J	M		M	M	J	—	M	M	M	M	M	M
Pipamazine	J	M		M	M	—	M	M	M	M	M	M	M
Thioridazine	J	(J)		(J)	(J)	—	*	—	—	—	—	—	—
Prochlorpérazine	J	(J)		J	J								
Perphénazine	J	J		J	J								
Pluphénazine	J	J		J	J								
Diryrazine	M	M		J	M								

* La différenciation ne peut guère se faire qu'à l'aide du réactif F.N.P.

TABLEAU XI
 R_F DÉPRESSEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL NON PHÉNOTHIAZINIQUES

Noms	Systèmes solvants				Agents révélateurs			
	H		J		M			
	R_F	R_X^*	R_F	R_X^*	R_F	R_X^*	R_F	R_X^*
Chlorprothixène	0.36 (0.35-0.37)	1.00	0.49 (0.47-0.52)	1.00	0.44 (0.36-0.53)	1.00	0.44 (0.36-0.53)	1.00
Halopéridol®	0.21 (0.20-0.23)	0.58	0.60 (0.59-0.62)	1.22	0.51 (0.46-0.56)	1.16	0.51 (0.46-0.56)	1.16
Dipipéron®	0.09 (0.08-0.09)	0.25	0.16 (0.11-0.19)	0.33	0.29 (0.25-0.32)	0.66	0.29 (0.25-0.32)	0.66
Méprobamate	0.30 (0.26-0.34)	0.83	0.66 (0.64-0.68)	1.35	0.68 (0.55-0.77)	1.55	0.68 (0.55-0.77)	1.55
Méthylpentynol	0.56 (0.53-0.59)	1.55	0.73 (0.71-0.75)	1.49	0.69 (0.61-0.81)	1.57	0.69 (0.61-0.81)	1.57
Hydroxyzine	0.41 (0.43-0.49)	1.14	0.43 (0.40-0.47)	0.88	0.66 (0.63-0.72)	1.50	0.66 (0.63-0.72)	1.50
Chlordiazépoxide	0.47 (0.47-0.47)	1.30	0.53 (0.41-0.55)	1.08	0.75 (0.69-0.80)	1.70	0.75 (0.69-0.80)	1.70

* $R_X = R_F/R_{Fst}$ (St = Chlorprothixène).

Le furfurol sulfurique enfin, semble être le réactif de choix pour le Méprobamate et le Méthylpentynol tandis qu'il fournit avec les phénothiazines, le Chlorprothixène et l'Imipramine des colorations semblables à celles données par ces produits avec le F.N.P.

Fractionnements

Nous ne donnerons les R_F , que pour les systèmes ayant permis une séparation valable des produits d'un même groupe. Nous signalons cependant que les systèmes A-F n'ont jamais présenté le moindre intérêt et qu'ils sont donc à rejeter a priori. Pour chacun des quatre groupes étudiés, nous donnons dans un premier Tableau, les deux ou trois systèmes qui permettent de séparer les différents médicaments du groupe et dans un deuxième Tableau, un schéma qui facilite le choix rapide du meilleur solvant permettant de séparer deux constituants du groupe.

(a) *Stimulants du système nerveux central* (Tableaux VII et VIII).

(b) *Dépresseurs du système nerveux central*. Dérivés phénothiaziniques (Tableaux IX et X).

(c) *Dépresseurs du système nerveux central*. Dérivés non phénothiaziniques (Tableaux XI et XII).

(d) *Analgésiques du groupe de la morphine*. (Tableaux XIII et XIV).

TABLEAU XII

SCHÉMA DE SÉPARATION DE MÉLANGES BINAIRES DE DÉPRESSEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL NON PHÉNOTHIAZINIQUES

	<i>Chlorprothixène</i>	<i>Halopéridol</i> [®]	<i>Dipipéron</i> [®]	<i>Méprobamate</i>	<i>Méthylpentynol</i>	<i>Hydroxyzine</i>	<i>Chlordiazépoxide</i>
Chlorprothixène	—	H	H	M	M	M	M
Halopéridol [®]	H	—	J	M	H	H	H
Dipipéron [®]	H	J	—	M	H	H	H
Méprobamate	M	M	M	—	H	J	J
Méthylpentynol	M	H	H	H	—	H	J
Hydroxyzine	M	H	H	J	H	—	J
Chlordiazépoxide	M	H	H	J	J	J	—

DISCUSSION

Sauf dans les cas de mélanges binaires (Tableaux VIII, X, XII, XIV), il n'est pratiquement jamais possible de différencier un mélange de toxiques médicamenteux sur une seule plaque avec une seule phase mobile et un seul réactif de révélation.

Stimulants du système nerveux central

Quel que soit le système envisagé, Amphétamine et Dexamphétamine ne sont pas séparés. Les hydrazides I.M.A.O. sont très bien séparés dans le système J. Le système L est préférable pour la séparation de l'Amitriptyline et de l'Imipramine mais la différenciation ne sera parfaite que si, après examen de la plaque chromatographique à la lumière ultra-violette et localisation des spots, on pulvérise sur celle-ci le réactif F.N.P. qui ne révèle que l'Imipramine. Le Méthylphénidate sera correcte-

TABLEAU XIII
 R_F ANALGÉSQUES DÉRIVÉS DE LA MORPHINE

Noms	Systèmes solvants						Agents révélateurs
	J		L		M		
	R_F	R_X^*	R_F	R_X^*	R_F	R_X^*	
<i>dl</i> -Méthadone	0.64 (0.57-0.68)	7.11	0.52 (0.50-0.56)	1.33	0.57 (0.53-0.60)	2.28	1.2.3.4 (5)
Dextromoramide	0.76 (0.73-0.78)	8.44	0.71 (0.68-0.74)	1.82	0.78 (0.76-0.79)	3.12	1.2.3.4.(5)
Mépidine	0.34 (0.31-0.39)	3.77	0.47 (0.43-0.50)	1.21	0.45 (0.43-0.48)	1.80	1.2.3.4.(5)
Morphine	0.09 (0.08-0.10)	1.00	0.39 (0.37-0.41)	1.00	0.25 (0.22-0.28)	1.00	1.2.3.4.5
Codéine	0.14 (0.12-0.16)	1.55	0.41 (0.36-0.45)	1.05	0.31 (0.28-0.33)	1.24	1.2.3.4.5
Éthomorphine	0.12 (0.10-0.13)	1.33	0.26 (0.21-0.32)	0.66	0.32 (0.30-0.33)	1.28	1.2.3.4.5
Acétomorphine	0.30 (0.27-0.33)	3.33	0.49 (0.45-0.53)	1.26	0.42 (0.39-0.45)	1.68	1.2.3.4.5
Dihydroxycodéinone	0.59 (0.55-0.64)	6.55	0.58 (0.55-0.60)	1.49	0.34 (0.30-0.39)	1.36	1.2.3.4

* $R_X = R_F/R_{Fst}$ (St = Morphine)

TABLEAU XIV

SCHÉMA DE SÉPARATION DE MÉLANGES BINAIRES D'ANALGÉSIIQUES DÉRIVÉS DE LA MORPHINE

	<i>dl</i> -Méthadone	Dextromoramide	Mépidine	Morphine	Codéine	Éthomorphine	Acétomorphine	Dihydrooxycodéinone
<i>dl</i> -Méthadone	—	M	J	(J)M	J	J	J	M
Dextromoramide	M	—	J	(J)M	J	J	J	M
Mépidine	J	J	—	(J)M	J	J	(J)	J
Morphine	(J)M	(J)M	(J)M	—	(J)M	M	(J)M	(J)L
Codéine	J	J	J	(J)M	—	L	J	J
Éthomorphine	J	J	J	M	L	—	L	L
Acétomorphine	J	J	(J)	(J)M	J	L	—	J
Dihydrooxycodéinone	M	M	J	(J)L	J	L	J	—

ment différencié de l'Amphétamine et de la Dexamphétamine que dans les systèmes L ou M. Dans le cas d'une recherche à toutes fins, on ne pourra se passer d'une triple chromatographie dans les systèmes J, L et M; les spots seront localisés par examen de la plaque en lumière ultra-violette et différenciés par le Dragendorff, l'iodoplatinate et le F.N.P.

Dépresseurs du système nerveux central: dérivés phénothiaziniques

La pratique d'une double chromatographie sur deux plaques différentes utilisant l'une le système J, l'autre le système M et l'utilisation du F.N.P. comme agent de différenciation permettent une bonne séparation de treize dérivés étudiés.

Ainsi que l'indique le Tableau X, la Lévomépromazine et l'Alimémazine d'une part et la Perphénazine et la Dixyrazine d'autre part, ne peuvent guère être différenciées que par les colorations que fournissent ces produits avec le F.N.P.

Dépresseurs du système nerveux central: dérivés non phénothiaziniques

Nous remarquerons la bonne séparation des dérivés de la butyrophénone: Halopéridol® et Dipipéron® dans le système J dont on peut améliorer le contraste en utilisant l'iodoplatinate comme réactif de révélation, et du mélange Méprobamate-Méthylpentynol dans le système H avec le furfurol comme agent de différenciation des autres toxiques médicamenteux du groupe.

Analgésiques du groupe de la morphine

Quelle que soit la phase mobile envisagée, il faut noter la bonne séparation de la *dl*-Méthadone et de la Dextromoramide des autres produits du groupe. La Morphine et la Codéine sont généralement mal séparées et seule leur différence de coloration à l'iodoplatinate permet de les distinguer valablement.

REMERCIEMENTS

Nous remercions très vivement les laboratoires Ciba, Janssen, Labaz, Latéma (Herman-Labor), Lepetit, Pfizer, R.I.T., Roche, Spécia, Sandoz, Schering Corporation (Pharbil), Théraplix (de Bournonville) et U.C.B. qui ont mis gracieusement à

notre disposition des quantités suffisantes de la plupart des produits qui ont fait l'objet de cette étude.

RÉSUMÉ

A l'aide de quatre phases mobiles: chloroforme-méthanol (90:10), acétone-ammoniaque (99:1), méthanol-ammoniaque (99:1) et chloroforme-méthanol (50:50) et de sept procédés de révélation des spots, il est possible de différencier significativement 36 toxiques médicamenteux appartenant aux quatre classes suivantes: stimulants du système nerveux central, déprimeurs du système nerveux central phénothiaziniques, déprimeurs du système nerveux central non phénothiaziniques et analgésiques du groupe de la morphine.

SUMMARY

By means of four solvents, chloroform-methanol (90:10), acetone-ammonia (99:1), methanol-ammonia (99:1), and chloroform-methanol (50:50) and of seven spot reagents, it is possible to characterize 36 toxic drugs belonging to the four following categories: stimulants of the central nervous system, phenothiazinic depressors of the central nervous system, non-phenothiazinic depressors of the central nervous system, and analgesics of the morphia group.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 L. ROCHE, J. L. MICHAUD ET C. VAUTERIN, *Rev. Lyon. Med.*, 11 (1962) 353.
- 2 A. MYSCHETZKI, *Danish Med. Bull.*, 5, No. 4 (1958) 129.
- 3 F. BONNET, R. MALCHAIR ET L. STAINIER, *Acta Paediat. Belg.*, 15 (1961) 117.
- 4 M. MARGOULIES, R. MARCELLE, R. MAISSE, R. RADERMECKER, A. NIZET ET H. VAN CAUWENBERG, *Acta Clin. Belg.*, 18 (1963) 81.
- 5 C. HEUSGHEM, A. NOIRFALISE ET M. MARGOULIES, *Bull. Cercle Sci. Gilkinet (Liège)*, 11 (1963) 19.
- 6 A. NOIRFALISE, *Bull. Cercle Sci. Gilkinet (Liège)*, 12 (1964) 77.
- 7 C. HEUSGHEM ET A. NOIRFALISE, *Rev. Med. (Liège)*, 29, No. 24 (1964) 833.
- 8 R. FISCHER ET N. OTTERBECK, *Sci. Pharm.*, 26 (1958) 184.
- 9 G. NADEAU ET G. SOBOLEWSKI, *J. Chromatog.*, 2 (1959) 544.
- 10 T. H. LIN, L. W. REYNOLDS, I. M. RONDISH ET E. J. VAN LOON, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 102 (1959) 602.
- 11 R. HILF, F. F. CASTANO ET G. A. LIGHTBOURN, *J. Lab. Clin. Med.*, 54 (1959) 634.
- 12 K. GENEST ET CH. G. FARMILLO, *Bull. Narcotics*, 11, No. 4 (1959) 20.
- 13 L. A. DAL CORTIVO, C. H. WILLUMSEN, S. B. WEINBERG ET W. MATUSIAK, *Anal. Chem.*, 33 (1961) 1218.
- 14 D. A. EAGLESON, *Am. J. Clin. Pathol.*, 39 (1963) 648.
- 15 A. FIORI ET M. MARIGO, *Nature*, 182 (1958) 943.
- 16 G. MACHATA, *Mikrochim. Acta*, 47 (1960) 79.
- 17 J. BÄUMLER ET S. RIPPSTEIN, *Pharm. Acta Helv.*, 36 (1961) 382.
- 18 J. BÄUMLER ET S. RIPPSTEIN, *Helv. Chim. Acta*, 44 (1961) 2208.
- 19 E. VIDIC, *Arch. Toxikol.*, 19 (1961) 254.
- 20 M. FRAHM, A. GOTTESLEBEN ET K. SOEHRING, *Arzneimittel-Forsch.*, 11 (1961) 1008.
- 21 I. SUNSHINE ET E. ROSE, *Clin. Chem.*, 8 (1962) 421.
- 22 M. FERRARI ET C. E. TÓTH, *J. Chromatog.*, 9 (1962) 388.
- 23 *Notes Analytiques des Laboratoires de Recherches Dr. C. Janssen*, 1963.
- 24 I. SUNSHINE, E. ROSE ET J. LEBEAU, *Clin. Chem.*, 9 (1963) 312.
- 25 M. FRAHM, A. GOTTESLEBEN ET K. SOEHRING, *Pharm. Acta Helv.*, 38 (1963) 785.
- 26 M. SARUNOVA ET V. SCHWARZ, *Pharmazie*, 18 (1963) 207.
- 27 J. KELLEHER ET J. G. ROLLASON, *Clin. Chim. Acta*, 10 (1964) 92.
- 28 A. HEYNDRIKX ET A. DE LEENHEER, *IIIe Symp. Intern. Chromatog., Bruxelles*, 1964.

- 29 A. NOIRFALISE ET M. H. GROSJEAN, *J. Chromatog.*, 16 (1964) 236.
- 30 A. NOIRFALISE, *J. Chromatog.*, 19 (1965) 68.
- 31 M. W. ANDERS ET G. J. MANNERING, *J. Chromatog.*, 7 (1962) 258.
- 32 W. J. A. VANDENHEUVEL, E. O. A. HAAHTI ET E. C. HORNING, *Clin. Chem.*, 8 (1962) 351.
- 33 K. D. PARKER, C. R. FONTAN ET P. L. KIRK, *Anal. Chem.*, 35 (1963) 356.
- 34 I. S. FORREST ET F. M. FORREST, *Clin. Chem.*, 6 (1960) 153.
- 35 A. S. CURRY, *Poison Detection in Human Organs*, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1963, p. 44.
- 36 A. VERCRUYSE, communication personnelle.
- 37 W. PODLINGER ET P. SCHMIDLIN, *Index Psychopharmacorum*, Huber, Bern et Stuttgart, 1963.

J. Chromatog., 20 (1965) 61-77