

## KEMIJSKO-TOKSIKOLOŠKA ISTRAŽIVANJA PSIHOTROPNIH LIJEKOVA

M. MARIGO\*

*Istituto di medicina legale e delle assicurazioni dell'Università di Padova,  
Padova*

(Primljeno 28. XI 1962)

Sve veća i nekontrolirana upotreba psihofarmaka ogleda se u povećanoj kazuistici otrovanja tim sredstvima. Da omogući sistematski postupak pri toksikološkoj analizi, autor predlaže farmakološku klasifikaciju psihofarmaka kojih podskupine dijeli dalje prema kemijskoj strukturi. Na kraju daje pregled kromatografskih metoda za identifikaciju psihotropnih lijekova i predlaže da se prihvate i unificiraju one koje daju najviše korisnih podataka.

Od velikog broja novih sintetskih lijekova koji postaju predmet laboratorijskih sudsko-medicinskih pretraga, znatan dio pripada skupini kemijski heterogenih spojeva poznatih pod nazivom »trankvilanti« (engl. »tranquillizers«).

Nova era u primjeni psihofarmakoloških lijekova započela je 1953-1954. u SAD, uvođenjem klorpromazina i alkaloida Rauwolfije. Ta a i mnoga druga sredstva prodrli su ne samo u kliničke ustanove već i u ambulantnu praksu, pa je, mogli bismo reći, postalo moderno posegnuti za trankvilantima pri svakoj tegobi što je donosi dinamika života suvremenom čovjeku. Široka i nekontrolirana upotreba psihofarmaka – od kojih mnogi nisu podvrgnuti prethodnim kliničkim testovima – dovela je do brojnih akcidentalnih otrovanja, a zabilježen je i poneki smrtni slučaj. Da spomenem samo novije radove: *Zbinden i dr.* (1) (22 pokušaja samoubojstva librijem), *Hollister i dr.* (2) (o reakciji apstinencije nakon librija), *Tadeucci i Terreni* (3) (slučaj letalnog suicidalnog otrovanja meprobamatom), *Moraru i dr.* (4) (3 slučaja letalnog otrovanja klorpromazinom), *Im Obersteg i Bäumlner* (5) (suicid tofranilom). Na kraju citiram nedavno objavljeni prikaz *Curryja* (6) u kojem je, od 21 neobičnog slučaja otrovanja, 6 svršilo smrću zbog ingestije spojeva iz skupine trankvilanata.

\* Dr Mario Marigo, asistent, Istituto di medicina legale e delle assicurazioni dell'Università di Padova, održao je ovaj referat na III kongresu sudske medicine FNRJ, Beograd.

Posve je razumljivo da su takva sredstva veoma zanimljiva za sudsku toksikologiju, no veliki broj preparata u prometu, s jedne strane, i nepotpuno poznavanje načina njihova djelovanja, s druge, dovodi često do zabune. Predloženi su mnogi nazivi za ta sredstva (trankvilanti, ataraktici, neuroleptici) pa i različito svrstavanje u skupine. Po najnovijem mišljenju farmakologa [*Weatheral* (7), *Adami* (8)], najsvrsishodnije je svrstati ih na osnovi kemijske strukture.

Ali prema našem mišljenju, s aspekta sudsko-medicinske toksikologije, nije jasna ni korisna podjela isključivo na kemijskoj osnovi. Za nas bi bilo mnogo korisnije da se jasno definira pojam »psihotropnog lijeka«. Time bi se mogle formirati veće, farmakološki srodne skupine, a tek one dalje dijeliti na osnovi kemijske strukture. Držim da klasifikacija, učinjena na temelju podataka što su ih objavili *Delay* (9), *Adami* (8), *Cima* (10), *Kalinowsky i Hoch* (11), pa *Weatherall* (7), daje bazu na kojoj se može izraditi sistematski postupak za toksikološku analizu psihotropnih lijekova (Tablica 1).

Tablica 1.  
Klasifikacija psihotropnih lijekova

## 1. PSIHOLEPTICI

### 1.1 hipnotici

- 1.1.1 barbiturati
- 1.1.2 metiprilon (Noludar)
- 1.1.3 glutarimidi (Glutetimid-Doriden; Talidomid)

### 1.2 neuroleptici

- 1.2.1 alkaloidi Rauwolfije
- 1.2.2 derivati fenotijazina: (piperidinska jezgra – Pacatal)  
(alifatski postrani lanac – Largactil)  
(piperazinska jezgra – Stemetil)

### 1.3 trankvilanti

- 1.3.1 derivati propanediola (Meprobamat-Oasil; Phenanglycodol-Ultran)
- 1.3.2 derivati d.fenil-metanola: (Hydroxyzine-Atarax)  
(Azacyclonol-Frenquel)  
(Benactyzine-Phobex)
- 1.3.3 ostali preparati: (Methylpentynol-Oblivon)  
(Mephensyn-Myanesin)  
(Chlorprotixenc-Taractan)  
(Chlordiazepoxide-Librium)

## 2. PSIHOANALEPTICI

### 2.1 ekscitanti: Amfetamin-Simpamine

Pipradol-Meretrin

### 2.2 antidepresanti: Imipramine-Tofranil

MAO – inhibitori: Iproniazid-Marsilid  
Nialamid-Niamid  
Phenelzine-Nardil  
Isocaroxazol-Marplan

## 3. PSIHOIMETICI: lizergična kiselina, LSD, Mescaline.

Tablica 2  
 Identifikacija nekih psihotropnih lijekova pomoću kromatografije

| Preparat             | Kromatografija na papiru                        | Tanko slojna kromatografija                      | Nalaz                                | Autori                    |
|----------------------|---|--|--------------------------------------|---------------------------|
| Barbiturati          | n-butanol/NH <sub>3</sub> 5N (1 : 1)            |  | Hg/I/NO <sub>3</sub>                 | Algeri i Walker (14)      |
|                      | toluen (acid. acet.)H <sub>2</sub> O            |  | Hg/I/NO <sub>3</sub>                 | Wickstrom i Salvesen (15) |
|                      |   | kloroform/aceton/9 : 1/                          | Hg/I/NO <sub>3</sub>                 | Bäumler i Rippstein (16)  |
| Noludar              | n-butanol/NH <sub>3</sub>                       |  | KOH 20% + 1% DNB                     | Dressler (17)             |
|                      | 7% u benzen n-butanolu/H <sub>2</sub> O (1 : 1) |  | benzidin + KI                        | Uđić (18)                 |
|                      |   | kloroform/aceton/9 : 1/                          | Hg/I/NO <sub>3</sub>                 | Bäumler i Rippstein (16)  |
| Doriden              | 7% u benzen n-butanolu/H <sub>2</sub> O         |  | Hg/I/NO <sub>3</sub> hidroksilamin   | Uđić (18)                 |
|                      |   | kloroform/aceton/9 : 1/                          | Hg/I/NO <sub>3</sub>                 | Bäumler i Rippstein (16)  |
| Alkaloidi Rauwolfije | heptan (metil-eti.keton)NH <sub>3</sub>         |  | ac. trichlor. acet. + klora-min      | Kaiser i Popelak (19)     |
|                      |   | metano/aceton/trietanolamin                      | Dragendorff                          | Bäumler i Rippstein (16)  |
| Fenotijazini         | fosfatni puferi (pH 6 i 7.5)                    |  | Pd klorid                            | Burger i Berninger (20)   |
|                      | NH <sub>4</sub> SO 5% izobut. (1 : 1)           |  | platin. iod.                         | Nadeau i Sobolewski (21)  |
|                      |   | metano/aceton/trietanolamin                      | Dragendorff                          | Bäumler i Rippstein (16)  |
| Meprobat             | 7% u benzen n-butanolu/H <sub>2</sub> O         |  |                                      | Uđić (18)                 |
|                      |   | cikloheksan/ctanol (85 : 15)                     | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc. | Fiori i Marigo (22)       |
| Fenanglikodol        | fosfatni pufer M/15 pH 7.2                      |  | fosfomol.                            | Cima i Fassina (23)       |
| Atarax               | izoamil. alk. /acid. acet.                      |  | NH <sub>4</sub> molibd.              | Vial i Monnet (24)        |
| Taractan             |   | butano/ (ac. acet.)H <sub>2</sub> O (88 : 5 : 7) | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>       | Ferrari i Toth (25)       |
|                      |   | metano/aceton/trietanolamin                      | Dragendorff Pd klorid                | Bäumler i Rippstein (16)  |

| Preparat            | Kromatografija na papiru                                     | Tanko slojna kromatografija                           | Nalaz   | Autori                      |
|---------------------|--|---|---|-----------------------------|
| Librium             |  | metanol/aceton<br>/trietanolamin                      | Dragendorff<br>Pd klorid                      | Bäumler i Rippstein<br>(16) |
| Tofranil            | NH <sub>3</sub> 2.5%/ctanol<br>(ac. acet.)<br>(200 : 15 : 3) |   | p-nitroanilin                                 | Hermann i Pulver (26)       |
|                     | n-butanol/ac. citr.  |   | HNO <sub>3</sub> dil.                         | Denton (27)                 |
|                     |  | butanol (ac. acet.)H <sub>2</sub> O<br>(65 : 15 : 20) | K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> | Ferrari i Toth (28)         |
|                     |  | metanol/aceton<br>/trietanolamin                      | Dragendorff<br>Pd klorid                      | Bäumler i Rippstein<br>(16) |
| Lizergična kiselina | kloroform<br>(na tret. papiru)                               |   | U. V.   | Semonsky i Zikan (29)       |

Psihotropici su spojevi koji utječu na promjenu psihičkog ponašanja. Oni se mogu razlučiti u psiholeptike (ti su depresori tonusa), psihoanaleptike (stimuliraju mentalni tonus) i psihomimetike (daju »modelnu psihozu«). U ova tri velika razreda nalazimo farmakološke podrazrede kao što su hipnotici (tu su i glutarimidi, slični po strukturi i učinku barbituratima, pa metiprilon, po učinku negdje između barbiturata i glutarimida), zatim neuroleptici (koji daju tzv. Delayjev neurološki sindrom) i trankvilanti (s izrazitim sedativnim učinkom na stanja tjeskobe). Među psihoanalepticima razlikujemo ekscitante (stimulacija raspoloženja) i antidepresante (psihički energetici). Dalje se podjela nastavlja na kemijskoj osnovi, kao što se može razabrati iz tablice 1.

Pri detekciji psihotropnih lijekova u našem se Institutu služimo kromatografskim metodama, tj. kromatografijom na papiru i tankoslojnom kromatografijom. Posljednja je naročito brza i jednostavna, a omogućava i lako izoliranje analiziranih supstancija [*Machata* (12), *Marigo* (13)].

Mnogi autori opisali su metode za detekciju jednog ili više psihosomatskih lijekova pomoću kromatografije. Na tablici 2 prikazane su kromatografske metode što su ih izradili pojedini autori za navedene skupine psihotropnih lijekova, pa upotrebljena otapala i reagencije. Tim se metodama i mi služimo (tablica 2).

Cilj je naših nastojanja u Institutu da od brojnih metoda prihvatimo i unificiramo one koje će nam s jednim ili dva kromatograma dati najviše korisnih podataka. Istraživanja takvih metoda su u toku.

## Literatura

1. Zbinden, G., Bagdon, R. E., Keith, E. F., Phillips, R. D., Randall, L. O.: *Toxicol. and Appl. Pharmacol.*, 3 (1961) 619.
2. Hollister, L. E., Motzenbecker, F. P., Degan, R. O.: *Psychopharmacologia*, 2 (1961) 63.
3. Tadeucci, E., Terreni, F.: *Min. Med.*, 50 (1959) 2837.
4. Moraru, I., Quai, I., Nanes, C., Cocuti, C., Voinescu, S.: *Riv. Med. Leg. Legislat. sanit.*, 3 (1961) 255.
5. Im Obersteg, J., Baumler, J.: *Arch. Toxicol.*, 19 (1962) 339.
6. Curry, A. S.: *Brit. Med. J.*, 1 (1962) 687.
7. Weatherall, M.: *Brit. Med. J.*, 1 (1962) 1219.
8. Adami, E.: *Farmacologia e Farmacoterapia*, Ist. Edit. Cisalpino, Milano-Varese, 1960.
9. Delay, J., cit. Bradley et al.: *Neuropsychopharmacology*, Elsevier Co., Amsterdam.
10. Cima, L., cit. Rizzi, R.: *Dibattito sui tranquillanti in ancsesia*, Padova, 25 (6), 1961.
11. Kalinowsky, L., Hoch, P. H.: *I trattamenti somatici in psichiatria*, Ed. int. Arti e scienze, Roma, 1962.
12. Machata, G.: *Microchim. Acta*, 79 (1960).
13. Marigo, M.: *Arch. Criminol.*, 128 (1961) 99.
14. Algeri, E. j., Walker, J. T.: *Amer. J. Clin. Path.*, 22 (1952) 37.
15. Wickstrom, A., Salvesen, B.: *J. Pharm.*, 4 (1952) 98.
16. Bäumler, J., Ribbstein, S.: *Pharm Acta Helv.*, 36 (1961) 382.
17. Dressler, A.: *Arch. Toxicol.*, 17 (1959) 293.
18. Udic, E.: *Arch. Toxicol.*, 17 (1959) 373.
19. Kaiser, F., Popelak, A.: *Chem. Ber.*, 92 (1959) 278.
20. Burger, E., Berninger, H.: *Arch. Toxicol.*, 17 (1953) 77.
21. Nadeau, G., Sobolewski, G.: *J. Chromatogr.*, 2 (1959) 544.
22. Fiori, A., Marigo, M.: *Natura*, 182 (1958) 943.
23. Cima, L., Fassina, G.: *Il Farmaco*, 14 (1959) 416.
24. Uial, A., Monnet, R.: *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 18 (1958) 79.
25. Ferrari, M., Toth, C. E.: *Arch. it. Sc. Farmacol.*, 9 (1961) 3.
26. Hermann, B., Pulver, R.: *Arch. int. pharmacodyn.*, 126 (1960) 454.
27. Denton, S.: *Analyst*, 87 (1962) 234.
28. Ferrari, M., Toth, C. E.: *Boll. it. biol. speriment.*, 38 (1962) 530.
29. Semonsky, M., Zikan, U.: *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, 25 (1960), 2038, cit. *J. Chromatogr.*, 5 (1961) 35.

## Summary

CHEMICO-TOXICOLOGICAL STUDIES  
ON PSYCHOTROPIC DRUGS

An ever growing and often uncontrolled use of psychotropic drugs is reflected in the increased incidence of poisonings due to these substances. To enable a systematic approach to toxicological analysis, the author suggests a pharmacological basis for the classification of psychotropic drugs. A further division into subgroups is made according to chemical structures. At the end a review is given of chromatographic methods for the identification of psychotropic drugs, and those that have proved to provide most satisfactory results are recommended as the methods of choice.

*Istituto di medicina legale e delle  
assicurazioni dell'Università di Padova.  
Padova*

*Received for publication  
November 28, 1962*