

CHROM. 7295

## Note

---

### Dosage du dextrométhorphane dans le plasma par chromatographie en phase gazeuse

A. NOIRFALISE

Université de Liège, Faculté de Médecine, Laboratoire de Toxicologie Clinique et Médico-Légale, 153, Bd. de la Constitution, B-4000 Liège (Belgique)

(Reçu le 12 novembre 1973)

En 1962, nous avons rapporté<sup>1</sup> un cas d'intoxication sans gravité particulière, chez un enfant, par ingestion de douze dragées à 15 mg de dextrométhorphane. Les examens chromatographiques et spectrophotométriques réalisés suivant la méthode de Brossi *et al.*<sup>2</sup>, avaient révélé la présence de 3-méthoxy-N-méthylmorphinane (dextrométhorphane), de 3-méthoxymorphinane et de 3-oxymorphinane dans les urines; aucune trace de 3-méthoxy-N-méthylmorphinane ou de ses métabolites n'avait pu être décelée dans le sang. Le faible coefficient d'absorption spécifique du dextrométhorphane<sup>3</sup> peut expliquer le résultat négatif de l'examen spectrophotométrique du sang. En effet, Lange *et al.*<sup>4</sup>, à l'aide d'une microméthode conjuguant la chromatographie sur couche mince et la spectrofluorimétrie, ont pu doser le dextrométhorphane dans le plasma durant les 6 h suivant l'ingestion *per os* de doses de 15 et 30 mg de ce médicament sous forme de sirop.

Nous rapportons ici les résultats de la mise au point d'une technique de chromatographie en phase gazeuse pour le dosage du dextrométhorphane dans le plasma. Cette technique est d'une part nettement plus sensible que la technique spectrophotométrique et d'autre part moins délicate que la technique de fluorescence de Lange *et al.*<sup>4</sup>, qui permettait toutefois, d'après ces auteurs, un dosage sur 0.1 ml de sang.

#### MATÉRIEL ET MÉTHODE

##### *Technique chromatographique*

Après de nombreux essais à l'aide de diverses phases de polarité différente, nous avons finalement retenu les conditions opératoires données dans le Tableau I.

##### *Technique d'extraction*

Un millilitre de plasma acidifié est agité en présence de 30 ml d'éther. La phase aqueuse acide est ensuite séparée, alcalinisée par addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde sodique à 30% et agitée mécaniquement pendant 3 min en présence de 50 ml de chloroforme; cette opération est répétée deux fois.

Après déshydratation sur sulfate sodique anhydre, les phases chloroformiques alcalines réunies sont évaporées à sec et le résidu est repris par 50  $\mu$ l de solution d'étalon interne.

TABLEAU I  
CONDITIONS OPÉRATOIRES

Appareil	Varian-Aerograph Modèle 1400 (Palo Alto, Calif., U.S.A.)
Détecteur	FID
Colonne	métallique, cinq pieds
Phase stationnaire	SE-30 3% sur Chromosorb W, AW, DMCS
Températures	
injecteur	210°
colonne	190°
détecteur	220°
Gaz vecteur	azote, 60 ml/min
Enregistrement	déroulement, 50 cm/h
Étalon interne	solution alcoolique de codéine base, 1 µg/µl
Volume injecté	1 µl

## RÉSULTATS

Suivant nos conditions opératoires, le dextrométhorphan se caractérise par un  $t_R$  égal à 2 min 30 sec tandis que la codéine base se caractérise par un  $t_R$  égal à 4 min 54 sec.

Les rapports de surface des pics de dextrométhorphan et de codéine répondent à la loi de Lambert-Beer pour des concentrations de dextrométhorphan comprises entre 0 et 5 µg/µl.

La limite de détection, à la sensibilité  $16 \cdot 10^{-11}$ , est de l'ordre de 0.025 µg/µl et la limite de dosage de l'ordre de 0.050 µg/µl. Le pourcentage de récupération de la méthode proposée est de 86.6% (83%–90%) pour des plasmas additionnés, *in vitro*, de dextrométhorphan à des taux variant entre 0.250 et 1.000 mg%.

## CONCLUSIONS

La technique que nous proposons permet de doser sur 1 ml de plasma, avec une précision satisfaisante pour les besoins cliniques, des concentrations de dextrométhorphan égales ou supérieures à 0.125 mg%. Cette limite de dosage peut bien sûr être reculée si l'échantillon disponible est supérieur à 1 ml.

## REMERCIEMENTS

Ce travail a pu être réalisé avec la collaboration technique de E. Banneux-Halkin.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 R. Versie, A. Noirfalise, M. Neven et R. Malchair, *Ann. Méd. Lég.*, 42 (1962) 561; (16 références).
- 2 A. Brossi, O. Hafliger et O. Schnider, *Arzneim. Forsch.*, 5 (1955) 62.
- 3 E. C. G. Clarke, *Isolation and Identification of Drugs*, Pharmaceutical Press, London, 1969.
- 4 W. E. Lange, J. M. Theodore et F. J. Pruyn, *J. Pharm. Sci.*, 57 (1968) 124; (15 références).