

Cách tiến hành:

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu của cocain bằng khoảng 7,4 min. Thời gian lưu tương đối của sản phẩm phân hủy của cocain so với thời gian lưu của cocain khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của cocain và pic của sản phẩm phân hủy ít nhất là 5,0.

Giới hạn: Diện tích của bất cứ pic nào rửa giải sau pic chính đều không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %) và tổng diện tích của các pic đó không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Loại bỏ các pic với diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng lượng chế phẩm đã làm khô ở trên.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và 50 ml *ethanol 96 % (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích thêm vào giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 33,98 mg $C_{17}H_{22}ClNO_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

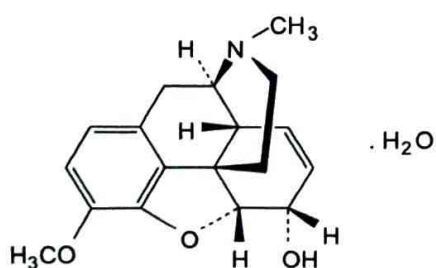
Gây tê tại chỗ.

Chế phẩm

Dung dịch dùng tại chỗ.

CODEIN

Codein monohydrat



P.t.l: 317,4

Codein là 7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6 α -ol monohydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{21}NO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể không màu hoặc bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Tan trong nước sôi, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của codein chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén sử dụng *kali bromid (TT)*.

B. Thêm vào 2,0 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) 50 ml *nước* và 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. Đo phổ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Dung dịch chỉ có duy nhất một cực đại hấp thụ ở bước sóng 284 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại khoảng 50, tính theo chế phẩm đã làm khô.

C. Điểm chảy: Từ 155 °C đến 159 °C (Phụ lục 6.7).

D. Thêm 1 ml *acid sulfuric (TT)* và 0,05 ml *dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT)* vào khoảng 10 mg chế phẩm và đun nóng trên cách thủy, sẽ xuất hiện màu xanh lam. Thêm 0,05 ml *acid nitric (TT)*, màu chuyển sang đỏ.

E. Chế phẩm cho phản ứng của các alcaloid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ -142° đến -146°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,08 g *natri octansulfonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 20 ml *acid acetic băng (TT)* và 250 ml *acetonitril (TT)*, sau đó pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm và 0,100 g *natri octansulfonat (TT)* trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của codein trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Thêm 2,5 ml dung dịch đối chiếu (1) vào 0,25 ml dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 10 lần thời gian lưu của codein.

Thời gian lưu tương đối so với codein (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 2,0; tạp chất C khoảng 2,3; tạp chất D khoảng 3,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của codein với pic của tạp chất A ít nhất là 3.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 0,25.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Tạp chất B, C, D, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Các tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất A không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3,6α-dimethoxy-17-methylmorphinan (methylcodein).

Tạp chất B: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan-3,6α-diol (morphin).

Tạp chất C: 7,7',8,8'-tetrahydro-4,5α,4',5'α-diepoxy-3,3'-dimethoxy-17,17'-dimethyl-2,2'-bimorphinan-6α,6'α-diol (codein dimer).

Tạp chất D: 7,8-didehydro-2-[(7,8-didehydro-4,5α-epoxy-6α-hydroxy-17-methylmorphinan-3-yl)oxy]-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α-ol (3-O-(codein-2-yl)morphin).

Tạp chất E: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α,10-diol.

Tạp chất F: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α,14-diol.

Tạp chất G: 6,7,8,14-tetrahydro-4,5α-epoxy-3,6-dimethoxy-17-methylmorphinan (thebain).

Mất khối lượng do làm khô

Từ 4,0 % đến 6,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 10 ml *acid acetic khan* (TT), thêm 20 ml *dioxan* (TT) và 0,05 ml *dung dịch tím tinh thể* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ). Song song làm mẫu trắng.

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 29,94 mg C₁₈H₂₁NO₃.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

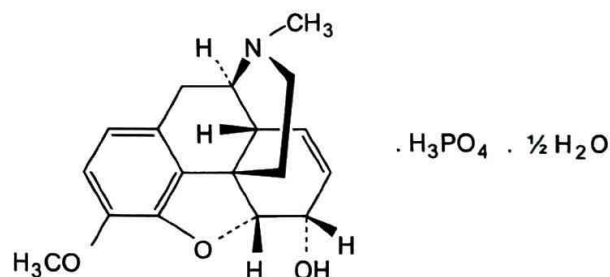
Loại thuốc

Giảm đau loại opioid.

Chế phẩm

Viên nén, viên nén kết hợp.

CODEIN PHOSPHAT



C₁₈H₂₁NO₃·H₃PO₄·½H₂O (hemihydrat)

P.t.l: 406,4

Codein phosphat là 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α-ol phosphat hemihydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₁₈H₂₁NO₃·H₃PO₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể nhỏ không màu hoặc bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Dễ tan trong nước, khó tan hoặc rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E, F.

Nhóm II: B, C, D, E, F, G.