

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.

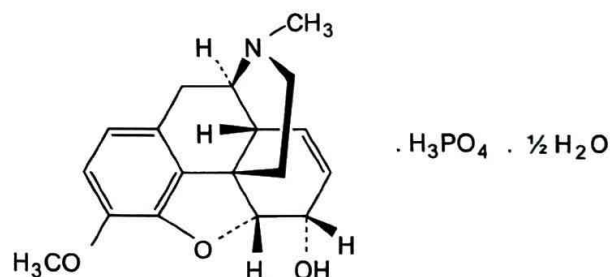
Loại thuốc

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.

A. Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 4 ml nước, thêm 1 ml hỗn hợp đồng thể tích dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) và nước. Để tạo kết tinh, có thể cọ vào thành ống nghiệm bằng một thìa thủy tinh và làm lạnh trong nước đá. Rửa thìa bằng nước và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của mẫu thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của codein. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén kali bromid.

B. Dung dịch S: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyc (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 100,0 ml bằng nước. Thêm 25 ml nước, 10 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) vào 25,0 ml dung dịch thu được và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Đo phổ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên 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 38, tính theo chế phẩm đã làm khô.

C. Điểm chảy của mẫu thu được ở phép thử A phải 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 phải đáp ứng phép thử "Mất khối lượng do làm khô".

F. Dung dịch S phải cho phản ứng (A) của phosphat (Phụ lục 8.1).

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

pH

Từ 4,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ -98° đến -102°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Pha loãng 5,0 ml dung dịch S thành 10,0 ml bằng nước 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 từ 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 và 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 3,0.

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 %).

Tổng tạp chất B và E: Tổng diện tích pic 2 tạp chất này không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,4 %).

Tạp chất C, D: 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 chất 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).

VIÊN NÉN CODEIN PHOSPHAT

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Mất khối lượng do làm khô

Từ 1,5 % đến 3,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.14).

Lấy 5 ml dung dịch S pha loãng thành 20 ml bằng nước, lấy 15 ml dung dịch thu được để đo.

Định lượng

Hòa tan 0,350 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid acetic khan* (TT) và 20 ml *dioxan* (TT), dùng 0,05 ml *dung dịch tím tinh thể* (TT) làm chỉ thị. 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 39,74 mg $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Giảm đau loại opioid.

Chế phẩm

Viên nén, dung dịch uống.

VIÊN NÉN CODEIN PHOSPHAT

Là viên nén chứa codein phosphat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng codein phosphat, $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.1/2H_2O$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 100 mg codein phosphat, thêm 15 ml nước và 5 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M* (TT), để yên 1 h. Lọc, rửa cặn không tan bằng vài ml nước, kiểm hóa dịch lọc bằng *dung dịch amoniac 6 M* (TT), chiết 2 lần, mỗi lần 10 ml *cloroform* (TT). Làm bay hơi dịch chiết cloroform trên cách thủy tới khô. Tiếp tục làm khô cặn ở 80 °C trong 4 h.

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của codein thu được bằng cách xử lý 10 ml dung dịch codein phosphat chuẩn 1 % tương tự như mẫu thử.

B. Lấy lượng bột viên có chứa khoảng 100 mg codein phosphat thêm 10 ml nước và 2 giọt *dung dịch acid sulfuric 2 M* (TT), đun nóng trong 15 min, thỉnh thoảng lắc. Lọc, trung tính hóa 5 ml dịch lọc với *dung dịch amoniac 6 M* (TT), thêm *dung dịch bạc nitrat 5 %* (TT), tủa bạc phosphat màu vàng được tạo thành, tủa này tan trong *acid nitric loãng* (TT) và *dung dịch amoniac 6 M* (TT).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị một dung dịch codein phosphat chuẩn trong nước có nồng độ tương ứng với dung dịch thử. Đo độ hấp thụ từ ngoại của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại 284 nm.

Tính lượng codein phosphat, $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.1/2H_2O$, được hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của các dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.1/2H_2O$ của codein phosphat chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng codein phosphat, $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.1/2H_2O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Giới hạn morphin

Hòa tan khoảng 50 mg *kali ferricyanid* (TT) trong 10 ml nước, thêm 1 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 %* (TT) và 1 ml dịch lọc từ phép thử B của phần Định tính, màu xanh lam không được xuất hiện ngay.

Định lượng

Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,15 g codein phosphat và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm 20 ml *dung dịch acid sulfuric 0,25 M* (TT), lắc 30 min và thêm nước vừa đủ 100 ml. Lọc, lấy 50,0 ml dịch lọc, kiểm hóa bằng *dung dịch amoniac 6 M* (TT) và chiết bằng *cloroform* (TT) 4 lần (25 ml, 15 ml, 15 ml, 15 ml). Gộp dịch chiết cloroform, bốc hơi trên cách thủy đến khô, thêm vào cặn 25,0 ml *dung dịch acid sulfuric 0,02 N* (CĐ), đun nóng để hòa tan, để nguội, thêm 2 giọt *dung dịch đỏ methyl* (TT) và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N* (CĐ).

1 ml dung dịch *acid sulfuric 0,02 N* (CĐ) tương đương với 8,128 mg $C_{18}H_{21}NO_4.H_3PO_4.1/2H_2O$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Giảm đau loại opioid, giảm ho.

Hàm lượng thường dùng

15 mg; 30 mg.