

# CODEIN

**Name:**

Codein

**Synonyma:**

Kodein

Codeinum

Methylmorphin

Morphinmethylläther

Morphin-e-methylläther

7,8-Didehydro-4,5a-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6a-ol

**Strukturformel:****Summenformel:**  $C_{18}H_{21}NO_3$ **Molekulargewicht:** 299,36**Beschaffenheit**

Codein, der Methylläther des Morphins, ist ein feines weißes Pulver mit kristalliner Struktur (Oktaeder);

Schmelzpunkt 154-156 °C; in Alkohol und Äther ziemlich leicht, in kaltem Wasser ziemlich schwer (1:100) löslich. Die wässrige Lösung reagiert alkalisch (pKa = 6,0) und schmeckt bitter.

Codein bildet mit Säuren neutral reagierende, in Wasser leicht lösliche Salze, von denen in der Medizin am häufigsten Codeinphosphat (Codeinum phosphoricum;  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 1,5 H_2O$ ) verwendet wird, ein weißes Kristallpulver, das sich in der vierfachen Wassermenge mit schwach saurer Reaktion löst.

**Verwendung**

Codein besitzt analgetische, antitussive, narkotische und spasmogene Wirksamkeit und ist in allen diesen Bereichen schwächer wirksam als Morphin.

Codein gelangt als Codein-Phosphat (Codeini phosphas), als Codein-Hydrochlorid (Codeinum hydrochloricum) oder als Codein-Nicotinat (Nicocodein,INN) zur Anwendung.

### Handelspräparate:

- Codeinum phosphoricum Compretten "MBK": Phosphat (Cascan)  
 Codeinum phosph. Tab. Hageda: Phosphat (Hageda)  
 Codeinum phosph. Tab. Woelm: Phosphat (Woelm)  
 Codicept® (Sanol)  
 Codiperiussin®: geb. an Polystryroldivinylbenzolsulfonsäure (Taeschner)  
 Tricodein Solco: Phosphat (Solco)  
 Analgeticum Compretten®: Phosphat (Cascan)  
 Andralgin®: Phosphat (Chemipharm)  
 Anti-Opt®,-N: Phosphat (Braun & Herberg)  
 Astapect® Kodein (Asta)  
 Azur® comp.: Phosphat (Steiner & Co. Deutsche Arzneimittel-Gesellschaft)  
 Baldicap® mit Codein: Phosphat (Giulini)  
 Baralgin® comp.: Phosphat (Albert-Roussel)  
 Benadryl® Hustenkaps., -Hustentrpf. mit Codein, -Expect. mit Codein: Phosphat (Parke, Davis)  
 Bersicaran® : Phosphat (Janssen)  
 Bisolvomed® mit Codein: Phosphat (Thomae)  
 Bisolvon-Gribletten®, -K: Phosphat (Thomae)  
 Bomapect forte: Phosphat i.h.V. (Hevert)  
 Bronchicum® Tropfen mit Codein: Phosphat (Nattermann)  
 Bronchovalun®: HCL (Dr. Auf dem Kampe)  
 Cibalen®, -Kl., -S: Phosphat (Ciba)  
 Codein-Thymodrosin® (Gimborn)  
 Codeo Petrin®: Phosphat (Petri)  
 Codicaps®, -Saft,-Saft K (Dr. Thiemann)  
 Codipront® Kaps., Saft: anhydricum geb. an Ionenaustauscher (Mack)  
 Codipront® cum Expectorans: anhydricum geb. an Ionenaustauscher (Mack)  
 Codyn® Sirup, -c. expectorans: HCL (Dt. Abbott; Vertr.: Boehringer, Ingelheim)  
 Contraneural, N: Phosphat (Pfleger)  
 Contrapect® : Phosphat (Krewel-Werke)  
 Crevotuss c. Codein: Phosphat (Crevo-chem)  
 Diction® retard Kaps., -retard 30: anhydricum geb. an Ionenaustauscher (Dolorgiet)  
 Diction® retard Saft: geb. an Ionenaustauscher (Dolorgiet)  
 Discusregan® forte: Phosphat (Pharmawerk Schmiden)  
 Dolo-Adamon® Darg., Suppos.: Phosphat (Asta)

Dolo-Buscopan®: Phosphat (Boehringer, Ingelheim)  
Dolo-Eupaco®: Phosphat (Cascan)  
Dolofugin®: Phosphat (Sanol)  
Dolomo®: Phosphat (Klinge)  
Dolo Visano: Phosphat (Dr. Kade)  
Dolviran: Phosphat (Bayer)  
Epidosin comp.: Phosphat (Kali-Chemie)  
Ergo-Lonarid: Phosphat (Boehringer, Ingelheim)  
Eucalyptine Le Brun Sirup (Le Brun, Paris; Vertr.: Chemipharm)  
Eucalyptine Le Brun Gluten-Kapseln (Le Brun, Paris; Vertr.: Chemipharm)  
Exneutral: Phosphat (Sagitta)  
Expectal Sirup, Tropfen (Troponwerke)  
Expectorans-Solucampher; Kampfersulfonat (Delalande)  
Expectussin Tropfen mit Codein: Phosphat (AG für med. Produkte)  
Fenipectum: Phosphat (Zyma-Blaes)  
Fensum Kindersupp., -Tabl. c. Codein: Phosphat (Merckle)  
Fortalidon: Phosphat (Sandoz)  
Gehamint m. Codein: Phosphat (Stada)  
Gelonida: Phosphat (Gödecke)  
Gentarol: Phosphat (UCB)  
Guakalin c. Codein: Base (Stada)  
Guakalin Tropfen mit Codein: Base (Stada)  
Ichtho-Spasmin: Phosphat (Ichthyol-Ges.)  
Ipalat c. Codein Sirup: Phosphat (Pfleger)  
Ipalat c. Codein Tropfen (Pfleger)  
Ipesandrin N: Phosphat (Sandoz)  
Ircoderyl: Phosphat (Ciba-Geigy)  
Kassiodon (Nacht-Dragees): Phosphat (Klinger)  
Linctified: Phosphat (Dt. Wellcome)  
Lonarid: Phosphat (Boehringer, Ingelheim)  
Longtussin duplex: sicc. (Taeschner)  
Makathorin F: Phosphat (Makara)  
Marament Dragees: Phosphat (Dr. Wider)  
Mega-Dolor "Lorenz": Phosphat (Lorenz)  
Melrosum mit Codein: Phosphat (Nattermann)  
Migraeflux: Phosphat, orange Tabl. + grüne Tabl. (Hennig, Flörsheim)  
Migraeflux-orange: Phosphat (Hennig, Flörsheim)  
Migräne-Dolviran (Bayer)  
Migralave; Phosphat (Temmler)  
Mintusin c. Codein Trpf.: Phosphat (Braun & Herberg)  
Miophen: Phosphat (Robugen)

Mirfusot Hustensirup mit Codein, -Hustentrpf. mit Codein: Phosphat (Merckle)  
 Muskel-Trancopal cum Codeino: Phosphat (Winthrop)  
 Neo-Dodion: Kampfersulfonat (Saarstickstoff-Fatol)  
 Neo-Siran m. Codein: Phosphat (Temmler)  
 Neuralgica-Tablinen: Phosphat (Sanorania)  
 Neuramag: Phosphat (Tempelhof)  
 Novacetol: HCl (Ortscheit)  
 Optipect Trpf. mit Codein (Dr. Thiemann)  
 Optipect Sirup mit Codein: Phosphat (Dr. Thiemann)  
 Optipyrin: Phosphat (Dr. Pfleger)  
 Pectamed m. Codein: HCl (Merck)  
 Pectinfant: Phosphat (Dr. Rentschier)  
 Pectolitan Tropfen m. Codein (Kettelhack Riker)  
 Perussin Sirup m. codein, Konzentrat: Phosphat (Taeschner)  
 Pluscillin -A: Phosphat (Bayropharm)  
 Polyneurol: Phosphat (Polymedia)  
 Ponopasin Supp., Tabl.: Phosphat (Roland)  
 Praecipect mit Codein Sirup,—Tropfen: Phosphat (Molimin)  
 Praecimed: Phosphat (Molimin)  
 Primotussan mit Codein: Phosphat (Galenika Dr. Hetterich)  
 Pro-Pecton c. Codein: Phosphat (Produpharm)  
 Puraeton Hustensaft m. Codein: Phosphat (Dolorgiet)  
 Pyraforte-Rectiole: HCl (Dentinol)  
 Resyl mit Codein: Phosphat (Ciba)  
 Ribbeck Sirup c. Codein, -Trpf.: Phosphat (Ribbeck)  
 Rukebon-C: Phosphat (Kettelhack Riker)  
 Salicodein ret.: Phosphat (Asche)  
 Silibronchin: Phosphat (Steigerwald)  
 Soledum Saft mit Codein, -Tropfen mit Codein: Phosphat (Soledum)  
 Spasmalfher Drag., Suppos.: Phosphat (Dt. Abbott; Vertr.: Boehringer, Ingel-  
 heim)  
 Spasmo-Cibalgin comp.: Phosphat (Ciba)  
 Spasmo-Dolviran (Bayer)  
 Spasmo-Gentarol: Phosphat (Bayer)  
 Spasmo-Gentil: Phosphat (Spitzner)  
 Thymusyl mit Codein: Base (Stada)  
 Tolusot Tropfen c. Codein: Phosphat (Heumann)  
 Toximer Supp., -Tabl.: Phosphat (Merckle)  
 Treupel , -N: Phosphat (Homburg)  
 Tricodein-Expektorans Sirup: Phosphat (Solco)  
 Tussa-Gujaphenyl: Phosphat (Galactina)

Tussaval Hustensaft: Phosphat (Dr. Thilo)  
 Tussipect mit Codein: Phosphat (Beiersdorf)  
 Tussoretard: Phosphat (Klinge)  
 Ultratussin: sicc. (Taeschner)  
 Veralgit c. Codein: Phosphat (Krewel)

### Dosierung:

Es sollte jeweils die kleinste wirksame Dosis so selten als möglich gegeben werden, um die Gefahr der Toleranzentwicklung und der physischen Abhängigkeit möglichst klein zu halten. Die Verabreichung von Codeinpräparaten an Kinder sollte vermieden werden.

Durchschnittliche Einzeldosis 0,5-1 mg/kg KG

Erwachsene:

als Analgetikum 15-60 mg alle 4-6 h  
 (p.o., i.m., s.c.)

als Antitussivum o. Antidiarrhoikum  
 5-15 (-30) mg alle 4-6 h

Kinder:

als Analgetikum 0,5 mg/kg KG 4-6 mal tgl.  
 als Antitussivum 0,2-0,3 mg/kg KG alle 6-8 h

Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisreduzierung erforderlich. Bei sehr jungen und sehr alten Patienten sollte die Dosis reduziert werden.

Umrechnung von Codeinsalzen im Verhältnis zur reinen Codeinbase

1 mg wasserfreie Codeinbase = 1,0601 mg Codeinbase mit 1 H<sub>2</sub>O  
 oder  
 1,2422 mg Codeinhydrochlorid mit 2  
 oder  
 1,1637 mg wasserfreies Codeinsulfat  
 oder  
 1,3141 mg Codeinsulfat mit 5 H<sub>2</sub>O  
 oder  
 1,3274 mg wasserfreies Codeinphosphat  
 oder 1,4175 mg Codeinphosphat mit  
 1 1/2 H<sub>2</sub>O

1 g wasserfreie Base = 0,9531 g Morphin

**Toxizität:**

Codein ist eine Base. Es wird nach peroraler Gabe gut resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden in 1-2 h erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 7%.

Codein wird in der Leber metabolisiert und so langsam zu Morphin demethyliert, daß bei normaler Anwendung in therapeutischen Dosen keine Morphin-Wirkungen auftreten. Daneben bildet sich Noreodein.

Insgesamt werden ca. 70% einer Einzeldosis unverändert, ca. 10% als Gesamtmorphin (frei und konjugiert) sowie ca. 9% Noreodein und ca. 4% Normorphin im Urin ausgeschieden. Geringe Menge erscheinen in der Faeces.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3-4 h, bei Überdosierung 6 h. Bei akuten Lebererkrankungen ist sie verlängert.

Die Wirkung und auch erste Intoxikationssymptome treten bereits (15)-30-45 Min. nach Applikation ein (auch bei Depotpräparaten). Das Wirkungsmaximum ist im Regelfall nach 1-2 h erreicht. Die Wirkungsdauer beträgt 4-6 h.

Codein ist plazentagängig und kann möglicherweise nach langdauernder Anwendung in hohen Dosen während der Schwangerschaft beim Neugeborenen zu einem Entzugssyndrom führen. Codein erscheint in der Muttermilch, allerdings bewirkten therapeutische Dosen während der Stillperiode bisher keine toxischen Symptome beim Säugling.

Langdauernde Einnahme hoher Dosen kann auch bei Codein zu physischer und psychischer Abhängigkeit vom Morphintyp führen.

Codein ist aber auch in hohen Dosen nicht so wirksam wie eine Standarddosis Morphin. Hohe Codeindosen (> 60 mg als ED) führen eher zu einer Zunahme der Wirkungsdauer als der Wirkungsstärke.

Für Erwachsene liegt die Letaldosis bei ca. 0,5-1 g  
mögliche LD für Kinder: ab 5 mg/kg KG

Orale Letaldosis (LD<sub>50</sub>) bei verschiedenen Tierspezies: 237-640 mg/kg KG. Die Infusion von 660 mg während 11h hat bei Versuchspersonen keine bedrohlichen Symptome hervorgerufen.

**Symptome:**

Somnolenz, Erytheme, Urtikaria, Pruritus, Eosinophilie, Quincke-Ödem, Dermatitis exfoliativa, Schwindel, Miosis, Brechreiz, Erbrechen, Magenschmerzen, Durst, Obstipation (schon bei therapeutischen Dosen), Atemdepression, Hypothermie, Ataxie, Kopfschmerzen.

Bei Kindern können auch Krampfanfälle (Konvulsionen, Streckkrämpfe) und ante finem Cheyne-Stokes'sche Atmung auftreten.

In extremen Fällen geht die Somnolenz in Erregung über, die Pupillen werden weit und lichtstarr, die Atmung flach und unregelmäßig. Man beobachtet Cyanose, Areflexie, Bradykardie, Hypothermie, Sphincterspasmus "stilles Abdomen", Koma. Unter Atemlähmung tritt der Tod ein.

**Nachweis:**

- a) UV-Absorptions-Spektrometrie
- b) IR-Absorptions-Spektrometrie
- c) Papier-, Dünnschicht- oder Gaschromatographie
- d) Farbtests:
  - Schwefelsäure-Formaldehyd-Test
  - Ammonium-Molybdat-Test
  - Ammonium-Vanadat-Test

**Behandlung:**

- a) Bei peroralen Dosen unter 2 mg/kg KG keine Magenentleerung
- b) Bei Dosen von 2 - 5 mg/kg KG Magenentleerung bis ca. 90 min. nach Ingestion,
- c) Bei Dosen über 5 mg/kg KG Magenentleerung auch noch nach mehreren Stunden
- d) In allen Fällen Gabe von Kohlekompressen (50 Stück) und Natrium sulfuricum (2 Eßl.), Wiederholung alle 6 Stunden
- e) Levallorphan oder besser Naloxonhydrochlorid nur bei manifester Atemdepression!
- 0 Bei Dosen über 2 mg/kg KG und klin. Symptomatik Überwachung der Atmung in Reanimationsbereitschaft bis zum Abklingen aller Symptome, bei Fehlen von Symptomen mindestens während der ersten 6 Stunden nach Ingestion.