

Entwicklung einer Oxetacain-haltigen Formulierung zur Mucositis-Behandlung

Verena Hund, Hans-Peter Lipp, Wieland Gfrörer

Einleitung:

Die Oxetacain-haltige Formulierung Tepilta®-Suspension war lange Zeit Standard zur Behandlung der Ösophagitis und strahlentherapeutisch bedingter Schmerzen im oberen Verdauungstrakt. Das eingesetzte Lokalanästhetikum Oxetacain (Abb. 1) zeichnet sich durch eine sehr geringe systemische Bioverfügbarkeit aus, so dass es Sicherheitsvorteile gegenüber den strukturverwandten Vertretern wie Lidocain oder Tetracain mit sich bringt (Tab. 1). Um die Lücke zu schließen, nachdem das Oxetacain-haltige Tepilta® nicht mehr verfügbar war, wurde eine Rezeptur entwickelt, die als Lösung Vorteile bieten soll, ausreichend physikalisch-chemisch stabil ist und durch ein Geschmacks-korrigens eine ausreichende Adhärenz erlaubt.

Material und Methoden:

Die qualitative und quantitative Zusammensetzung des entwickelten Rezepturvorschlags ist in Tab. 2 wiedergegeben. Die hergestellten Einheiten wurden bei Raumtemperatur eingelagert. An den Messtagen 0, 38, 58, 91, 120, 154, 203 und 252 wurde an jeweils einer Probe eine dreifache Gehaltsbestimmung des Wirkstoffs Oxetacain mittels HPLC durchgeführt und der Mittelwert errechnet.

Folgende HPLC-Bedingungen wurden gewählt:

Stationäre Phase: XBridge BEH C18 Säule 2,5 µm (150mm x 4,6mm), Säulentemperatur: 40°C
 Mobile Phase: 600 ml Acetonitril und 400 ml wässrige Lösung 0,025 mol/l Kaliumdihydrogenphosphat / 0,025 mol/l Di-Kaliumhydrogenphosphat (pH 6,8)
 Injektionsvolumen: 10 µl, Detektion bei 223 nm, Flussrate: 1,0 ml/min.

Ergebnisse:

Die durchschnittlichen Wiederfindungsraten [%] zur theoretischen Oxetacain-Konzentration sind in Tabelle 3 dargestellt. Die vorgestellte Oxetacain-haltige Lösung 2 mg/ml kann bei RT über mindestens 8 Monate eingesetzt werden, wenn die übliche Haltbarkeitsgrenze von 90 % des angegebenen Wirkstoffgehalts vorgegeben wird.

Schlussfolgerung:

Die entwickelte Antazida-freie Rezeptur als Nachfolge für Tepilta® (a.H.) bietet sich insbesondere in der Radioonkologie zur supportiven Unterstützung bei ösophagealer und gastro-intestinaler Mucositis an.

	Orale Bioverfügbarkeit	Relative anästhetische Potenz (Procain:1)
Lidocain	10-35 % ⁽³⁾	4 ⁽¹⁾
Tetracain	Keine Angabe	10 ⁽¹⁾
Oxetacain	0,5 % ⁽²⁾	4000 ⁽²⁾

Tab. 1: Orale Bioverfügbarkeit und relative anästhetische Potenz der Lokalanästhetika Lidocain, Tetracain und Oxetacain im Vergleich.

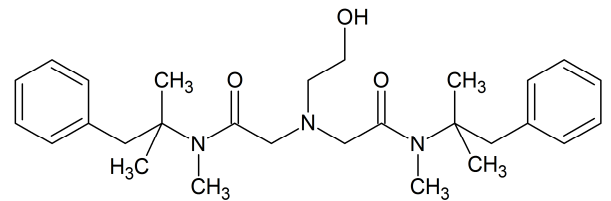


Abb. 1: Strukturformel Oxetacain

Oxetacain-Lösung 2 mg/ml

Oxetacain	0,2 g
Propylenglycol	20 g
Polysorbat 20	1 g
Pfefferminzöl	0,3 g
Polyethylenglycol 400	ad 100 ml



Herstellungsvorschrift:

Oxetacain unter Erwärmen auf ca. 50°C in Propylenglycol und Polysorbat 20 vollständig lösen. Anschließend Pfefferminzöl zuwiegen und Polyethylenglycol 400 bis zum Endvolumen ergänzen. Nochmals homogenisieren, zu je 10 ml in das vorgesehene Packmittel abfüllen und abschließend etikettieren.

Tab. 2: Qualitative und quantitative Zusammensetzung sowie Herstellungsvorschrift der Oxetacain-Lösung 2mg/ml

Messtag	Oxetacain-Wiederfindung zur theoretischen Konzentration [%]
0	102,6 %
38	97,3 %
58	95,5 %
91	94,0 %
120	96,6 %
154	94,1 %
203	96,3 %
252	93,7 %

Tab. 3: Mittels HPLC-Untersuchung ermittelte durchschnittliche Oxetacain-Wiederfindung [%] über einen Zeitraum von 252 Messtagen

Literaturstellen:

- (1) Mutschler, Geisslinger, Kroemer, Ruth, Schäfer-Korting: Mutschler Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008, S.284
- (2) MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Fachinformation Tepilta Suspension, Stand Februar 2015, S.2
- (3) Lidocainhydrochlorid, Kommentar zu Ph.Eur. 6.0, S.5