

Viloxazin

Synonyma:

2-(o-Ethoxyphenoxyethyl)tetrahydro-1,4-oxazin-hydrochlorid, 2-(2-Ethoxyphenoxyethyl)morpholin

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Weißes kristallines Pulver, Löslichkeit in Wasser 1:35, in Alkohol 1:550, in Chloroform sehr gering. Molekulargewicht 273,33; Schmelzpunkt 185° C.

Vorkommen:

Valalan® ICI (ICI-Pharma, Plankstadt), Tabletten zu 100 mg, O.P. mit 20, 50 und 100 Stück.
empfohlene Dosierung: 200-500 mg/d, verteilt auf 2-3 Dosen.

Indikation: depressive Erkrankungen, insbesondere endogene Depressionen vom traurig-gedrückten und gehemmt-apatishen Typ. Bei agitiert-ängstlicher Symptomatik in Kombination mit einem Tranquilizer oder Neuroleptikum.

Wirkungscharakter:

1980 eingeführtes Antidepressivum vom Imipramintyp; die depressionslösende, stimmungsaufhellende und leicht psychomotorisch aktivierende Wirkung steht im Vordergrund. V. hemmt den Noradrenalin-Rücktransport in die präsynaptischen Speicher der Nervenzellen und potenziert verschiedene noradrenerge Wirkungen; die Serotonin-Wiederaufnahme wird nicht gehemmt, durch präsynaptische Freisetzung werden jedoch einige Serotoninwirkungen verstärkt. Dopamin- und GABA-Freisetzung bzw. Wiederaufnahme bleiben unbeeinflusst. Im Tierexperiment zeigt V. eine Weckreaktion, wirkt aber auch antikonvulsiv und in hohen Dosen zentral dämpfend. Anticholinerge **Eigenschaften** besitzt V. nur zentral, jedoch nicht peripher.

Kontraindikation: Schwangerschaft im ersten Trimenon.

Interferenzen:

- Guanethidin: evtl. Dosisanpassung erforderlich
- Phenytoin: evtl. Dosisreduktion nötig
- MAO-Hemmer sollten 10 Tage vor der Behandlung mit V. abgesetzt werden.

Stoffwechselverhalten:

Aufnahme: Rasche und fast vollständige Resorption im Dünndarm, zu einem sehr geringen Teil schon im Magen. Maximale Blutspiegel werden nach 1,5–4 Stunden erreicht, und zwar dosisproportional durchschnittlich 0,8 (µg/ml)/(mg/kgKG).

Metabolismus: Ca. 80 % werden in der Leber **metabolisiert**, primär durch Hydroxylierung des aromatischen Ringes und des Heterozyklus mit anschließender Konjugation an Glucuronsäure und z. T. auch Schwefelsäure. Bei 1 % erfolgt Aufspaltung des **Morpholinringes** zu C₁- oder C₂-**Fragmenten**, die langsam eliminiert werden und keine toxikologische Bedeutung haben. Die Metaboliten haben keine pharmakologische Wirkung. Die Proteinbindung beträgt 80-90 %.

Ausscheidung: Fast ausschließlich über die Nieren, hauptsächlich als Glucuronid des 5-Hydroxy-Derivats. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3 Stunden.

Toxizität:akute Toxizität: LD₅₀ (mg/kg)

Maus	peros 1000	i.v. 60
Ratte	peros 2000	i.v. 60-75
Kaninchen	peros —	i.v. 20

Chronische Toxizität: Bei einer Dosis von bis zu 250 bzw. 60 mg/kgKG an Ratten und Hunden zeigte sich nur eine leichte Erhöhung der alkalischen Phosphatase.

Beim Menschen sind zahlreiche Überdosierungen in suizidaler Absicht bekannt geworden, die Dosis lag zwischen 0,5 und 8 g. In den 4 Fällen mit tödlichem Ausgang wurden in 2 über 5 g, in 1 mindestens 2,25 g eingenommen, der vierte Patient verstarb infolge zusätzlich eingenommener Barbiturate. Die höchste überlebte Dosis beträgt 8 g, nur bei dieser Menge traten Krämpfe auf, sonst bestand das Vergiftungsbild in Benommenheit oder Eintrübung des Bewußtseins, Koma trat selten auf, ebenso extrapyramidale Zeichen. Kardiovaskuläre und anticholinerge Effekte konnten nicht festgestellt werden.

Symptome:

ZNS: Schläfrigkeit, Benommenheit; Koma in schweren Fällen, Kardiovaskulär: leichte Blutdrucksenkung

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ)

UV-, IR- und Massenspektroskopie

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch **Kohle-Pulvis-Gabe**, Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz-, forcierte Diurese.

Literatur:

- BROSNAN, R. D. et al.: Cases of overdose with Viloxazine Hydrochloride (Vivalan). J. Int. Med. Res. 4 (1976) 83.
 CASE, D. E.: Gas-liquid chromatographic estimation in blood of ICI 58834. J. Pharm. Pharmac. 25 (1973) 800-802.
 NORMAN, T. R. et al.: Determination of Viloxazine in Plasma by GLC. Br. J. clin. Pharmac. 8 (1979) 169-171.
 RIBOULET, G. et al.: Acute overdosage with Viloxazine. Bulletin Medicine Legale. Toxicologie 22 (1979) 359-362.
 ROBERTS, G., MASON, W. D.: High-pressure liquid chromatographic determination of V. in human plasma and urine. J. Pharm. Sci. 70 (1981) 2.
 SCHÜTZ, H.: Nachweis von Viloxazin, einem neuen Antidepressivum. Ärztl. Labor 24 (1978) 201-206.