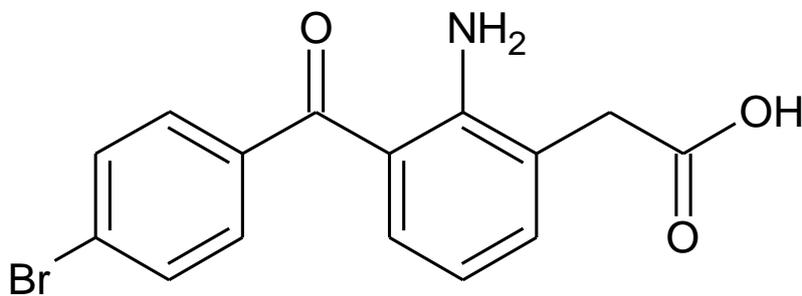


Arzneistoffdossier

Bromfenac



Handelsname: Yellox[®]

IUPAC-Name: 2-[2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenyl]essigsäure

Sebastian Giehl

Andreas Ruster

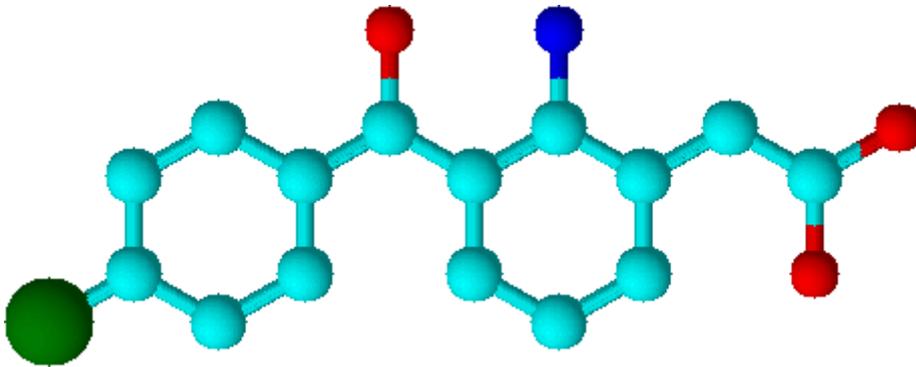
Natalie Schönherr

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeine Daten.....	3
1.1 Patent.....	3
1.2 Physikalische Konstanten.....	3
1.3 Chiralitätsbeschreibung.....	4
2. Instrumentelle Analytik	4
2.1 ¹ H-NMR.....	4
2.2 ¹³ C-NMR	5
2.3 IR	5
3. Organische Reaktivitätsanalytik.....	6
3.1 Nachweis des prim. aromatischen Amins mit Ehrlichs-Reagenz	6
3.2 Nachweis des Amins mit Dragendorff's-Reagenz	6
3.3 Nachweis des Amins durch Kupplung mit Bratton-Marshall-Reagenz	7
3.4 Nachweis der Carbonsäure als farbiger Eisen(III)hydroxamatkomplex	7
4. Synthese ^[5]	8
5. Indikation ^[1]	8
6. Darreichungsformen ^[1]	9
7. Dosierung ^[6]	9
8. Molekularer Wirkmechanismus ^[7]	9
9. Pharmakokinetik ^[1]	9
10. Nebenwirkungen ^[5]	10
11. Wechselwirkungen ^[5]	10
12. Gegenanzeigen ^[5]	10
13. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen ^[5]	10
14. Quellen	11

1. Allgemeine Daten

Summenformel: $C_{15}H_{12}BrNO_3$



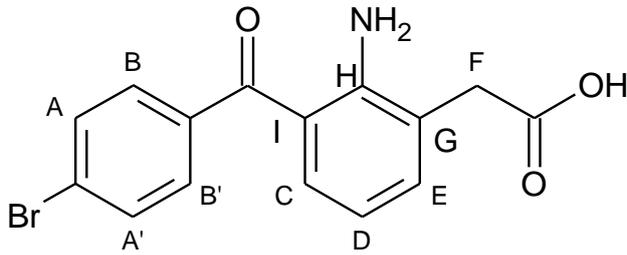
1.1 Patent

Hersteller: Dr. Gerhard Mann GmbH^[1]
Jahr des Erstpates: Anmeldetag: 06.06.1995^[2]
Offenlegungstag: 03.04.2002^[2]
Patentnummer: EP 716600^[2]
CAS-Nummer: 91714-94-2^[3]

1.2 Physikalische Konstanten

Molare Masse: 334,17 g/mol^[3]
Aussehen (Na-Salz): gelbes kristallines Salz^[3]
Schmelzpunkt (Na-Salz): 285°C (in H₂O/Ethanol)^[3]
LogP: 2,73 +/- 0,61^[4]
Löslichkeit (Na-Salz): H₂O, Ethanol^[3]
Dichte: 1,565 +/- 0,06 g/cm³^[4]

1.3 Chiralitätsbeschreibung



Bromfenac besitzt keine Stereozentren.

2. Instrumentelle Analytik

2.1 $^1\text{H-NMR}$

Spektrum von Bromfenac-Natrium:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6)^[3]

F: $\delta = 3,26\text{ppm}$ (2H, s)

$\delta = 6,46\text{ppm}$ (1H, dd, $J = 7.9\text{ Hz}$ und 7.3 Hz)

$\delta = 7,08\text{ppm}$ (1H, dd, $J = 8.1\text{ Hz}$ und 1.3 Hz)

$\delta = 7,15\text{ppm}$ (1H, d, $J = 7.1\text{ Hz}$)

} C, D, E Aromat

B: $\delta = 7,49$ (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$)

A: $\delta = 7,71\text{ppm}$ (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$)

2.2 ¹³C-NMR

¹³C-NMR (300 MHz, DMSO-d₆)^[3]

δ= 197,0ppm Carbonsäure

δ= 174,2ppm Keton

δ= 151,7ppm

δ= 139,4ppm

δ= 135,2ppm

δ= 131,4ppm

δ= 130,6ppm

δ= 126,5ppm

δ= 124,4ppm

δ= 116,7ppm

δ= 114,0ppm

(A/A', B/B', C, D, E, G, H, I (Aromaten))

δ= 44,9ppm (F)

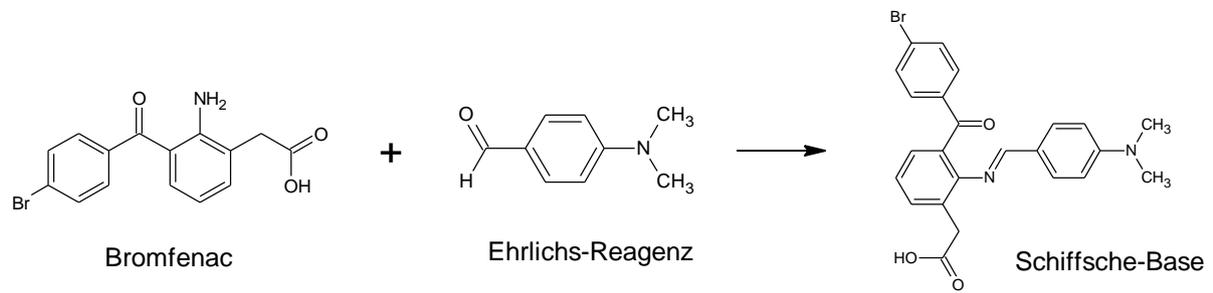
2.3 IR

FT-IR (KBr)^[3]

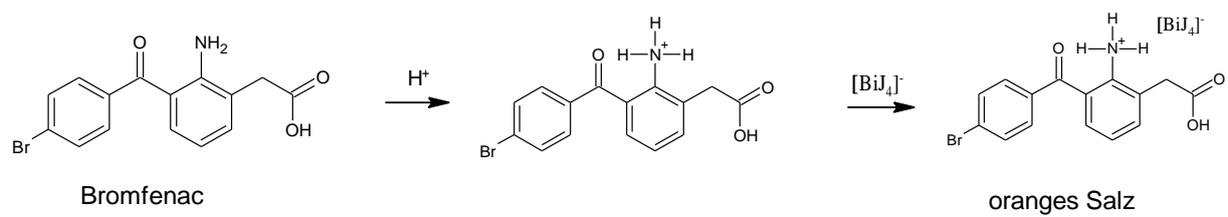
Identifizierte Banden	Wellenzahl in cm ⁻¹
v(N-H) prim. Amin	3538
v(C-H) Aromat	3416-3323
v(C-Br) Aromat	3250-2900
δ (N-H) prim. Amin	1618
v(C=O) Keton	1567
v(C-C) Gerüstschiwingung	1437-1172
Γ(Aromat) Aromat, trisubst.	802, 752

3. Organische Reaktivitätsanalytik

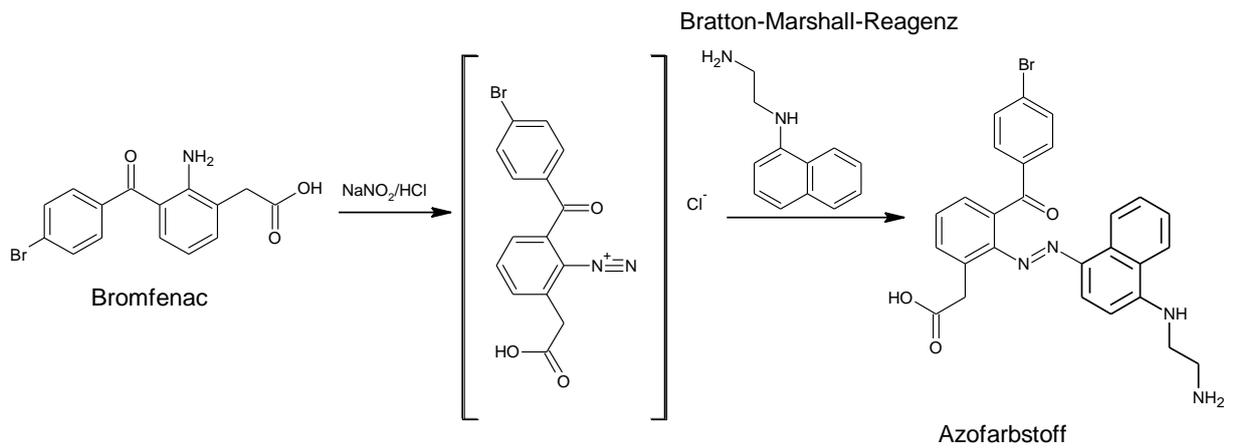
3.1 Nachweis des prim. aromatischen Amins mit Ehrlichs-Reagenz



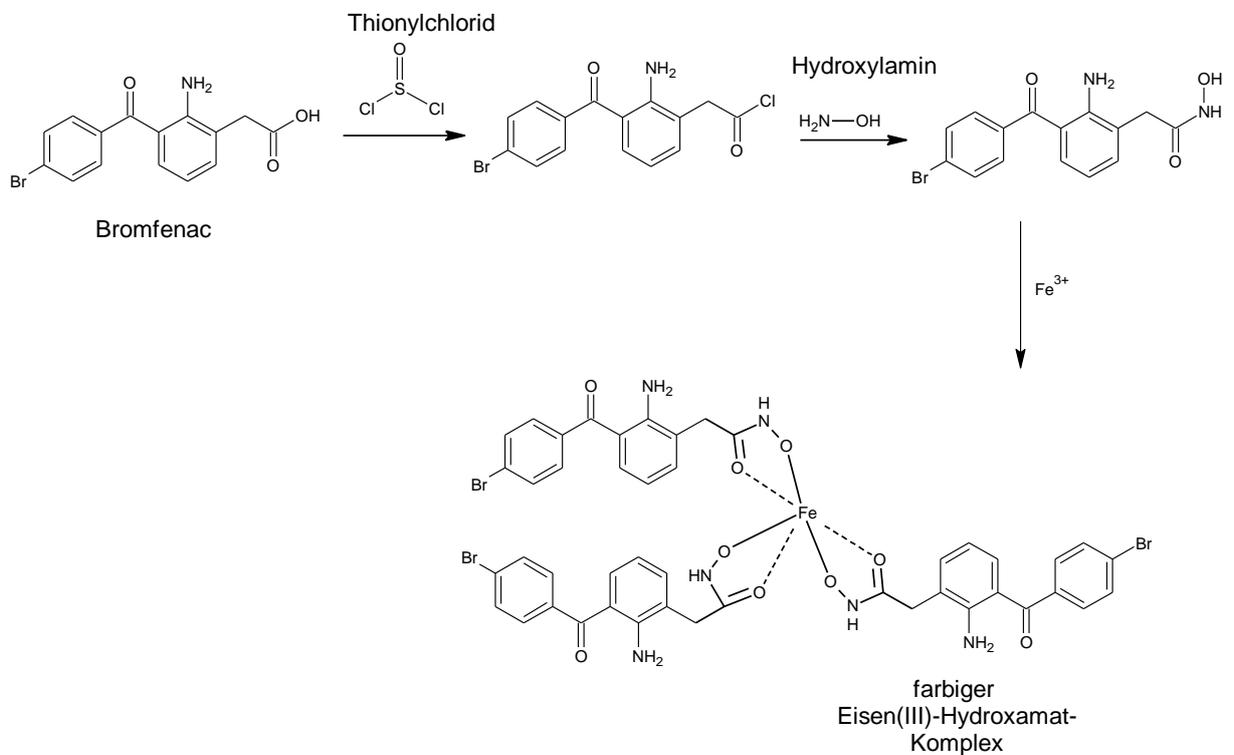
3.2 Nachweis des Amins mit Dragendorff's-Reagenz



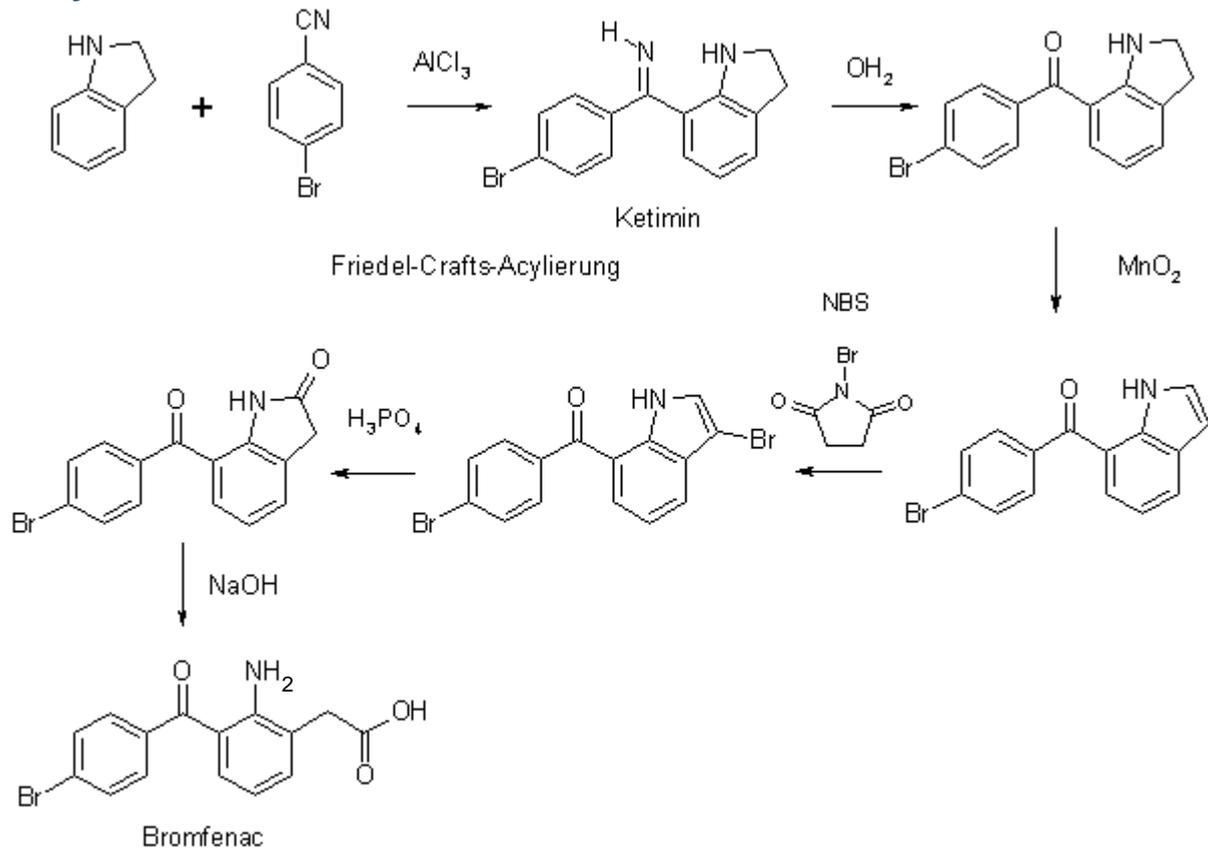
3.3 Nachweis des Amins durch Kupplung mit Bratton-Marshall-Reagenz



3.4 Nachweis der Carbonsäure als farbiger Eisen(III)hydroxamatkomplex



4. Synthese^[5]



Indolin reagiert im Sinne einer Friedel-Crafts-Reaktion mit (substituierten) Benzonitrilen ausschließlich zu 7-Benzoylindolinen. Oxidation mit Braunstein ergibt das entsprechende Indolderivat. Anschließend erfolgt eine Halogenierung in Position 3 mit N-Bromsuccinimid (NBS) oder N-Chlorsuccinimid. Hydrolyse mit Phosphonsäure liefert das Oxindol, welches über Nacht mit Natronlauge zum Endprodukt Bromfenachydrolysiert werden kann.

5. Indikation^[1]

Bromfenac wird zur Behandlung der postoperativen Augenentzündung nach Kataraktextraktion (Entfernung der getrübten Augenlinse bei Grauem Star) bei Erwachsenen angewendet.

6. Darreichungsformen^[1]

Augentropfen

7. Dosierung^[6]

Zweimal täglich ein Tropfen in das (die) betroffene(n) Auge(n), beginnend am Tag nach der Kataraktoperation und fortlaufend während der ersten zwei Wochen der postoperativen Phase.

8. Molekularer Wirkmechanismus^[7]

Bromfenac ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID), welches die Prostaglandin H₂-Synthase hemmt. Dieses Enzym katalysiert den ersten Schritt bei der Biosynthese von Eicosanoiden über den Cyclooxygenase-Weg und wird deshalb auch Cyclooxygenase (COX) genannt. Die Prostaglandin H₂-Synthase ist ein Hämhaltiges Enzym, das in zwei verwandten Formen vorkommt. COX-1 ist ein Enzym, das die schnelle physiologische Wirkung von Hormonen vermittelt (kommt vor allem in Nieren, Magen, Thrombocyten und Gefäßendothel vor), von Bromfenac aber nur untergeordnet gehemmt wird. Entscheidender ist die Hemmung der COX-2, da ihre Produkte direkt an Entzündungsprozessen (Mitogenese und Ovulation) beteiligt sind. Auf molekularer Ebene sieht die Hemmung wahrscheinlich so aus, dass Bromfenac über eine chemische Reaktion den Zutritt des Substrates Arachidonat im Cyclooxygenase-Tunnel blockiert und somit die Kaskade (Prostaglandin-Synthese) nicht ablaufen kann.

9. Pharmakokinetik^[1]

Bromfenac durchdringt die Hornhaut von Kataraktpatienten effizient: Eine Einzeldosis führt 150-180 Minuten nach der Gabe zu einer mittleren Spitzenkonzentration im Kammerwasser von 79+/-68 ng/ml. Die Konzentration bleibt für 12 Stunden im Kammerwasser erhalten und bis zu 24 Stunden nach der Gabe waren in den wesentlichen Augengeweben einschließlich der Retina noch Werte messbar. Nach zweimal täglicher Gabe von Bromfenac Augentropfen waren im Plasma keine Konzentrationen quantifizierbar.

10. Nebenwirkungen^[5]

- abnormes Gefühl im Auge
- Hornhauterosion (leicht oder mittelschwer)
- Augenjucken
- Augenschmerzen
- Augenrötung

11. Wechselwirkungen^[5]

Die gleichzeitige Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika und topischen Glucocorticoiden kann das Potenzial für Heilungsstörungen erhöhen.

12. Gegenanzeigen^[5]

Überempfindlichkeit gegenüber Bromfenac, einen der sonstigen Bestandteile oder andere nichtsteroidale Antiphlogistika; Patienten, bei denen durch Acetylsalicylsäure oder andere Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf die Prostaglandin-Synthetase Asthmaanfälle, Urtikaria oder eine akute Rhinitis hervorgerufen wurden.

13. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen^[5]

Kreuzsensibilität gegen Acetylsalicylsäure, Phenylessigsäurederivate und andere NSAIDs ist möglich. Patienten mit Anzeichen einer Schädigung des Hornhautepithels sollten die Anwendung umgehend abbrechen und engmaschig auf den Zustand der Hornhaut überwacht werden. Vorsicht bei Patienten mit komplizierten Augenoperationen, Hornhautdenervationen, Epitheldefekten der Hornhaut, Diabetes mellitus, Erkrankungen der Augenoberfläche wie trockenem Auge, rheumatoider Arthritis oder wiederholten chirurgischen Eingriffen am Auge innerhalb kurzer Zeit. Vorsicht bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung oder bei Patienten, die andere Arzneimittel mit potenzieller Verlängerung der Blutungszeit erhalten. Die Patienten sollten während der Behandlung mit Yellox[®] keine Kontaktlinsen tragen.

14. Quellen

[¹] ABDATA-DatenbankPharmadatenservice

[²] Sci-Finder; Topically administrable compositions containing 3-benzoylphenylacetic acid derivatives for treatment of ophthalmic inflammatory disorders;(Yanni, John M.; Graff, Gustav; Hellberg, Mark R., Alcon Laboratories, Inc., USA);
EuropäischesPatentamt

[³] Reaxys, Johnson Matthey Public Limited Company

Patent:US2011/92596 A1, 2011

[⁴] ChemSketch

[⁵] Journal of Medicinal Chemistry, November 1984, Volume 27, Number 11

[⁶] Karlsons Biochemie und Pathobiochemie, Thieme, Stuttgart; Auflage:
15., überarb. u. neugestalt. A. (19. Oktober 2005)

[⁷] DAZ, 151. Jahrgang, 22.09.2011, Nr. 38, S. 42/43