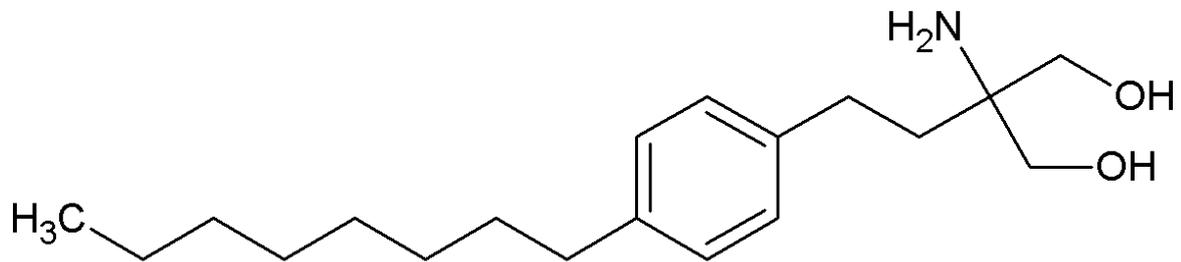


Arzneistoffdossier

Konfiguration:



Freiname: Fingolimod

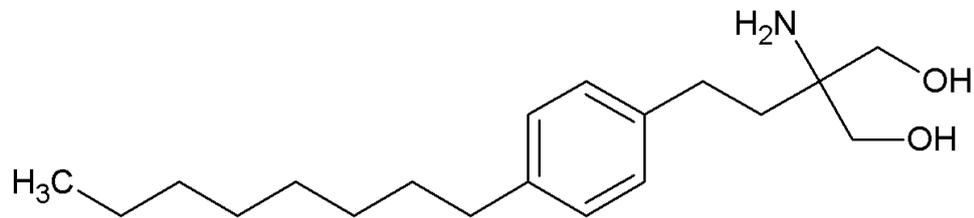
Handelsname: Gilenya[®]

Inhaltsverzeichnis

1.	Allgemeine Informationen	1
2.	Physikalische Daten	2
3.	Chiralitätsbeschreibung	2
4.	Instrumentelle Analytik	3
5.	Organische Reaktivitätsanalytik	4
5.1.	Identität	4
5.1.1.	Als primäres Amin mit Ehrlichs- Reagenz	4
5.1.2.	Als primäre Amine, die an tertiäre C- Atome gebunden sind	4
5.1.3.	Hinsberg-Trennung	5
5.1.4.	Primäre Alkoholgruppe am Kettenende als Urethan nachweisbar	5
5.1.5.	Isonitril- Reaktion	5
5.1.6.	Malaprade- Spaltung	6
5.1.7.	Nachweis als α - Aminoalkohol mit CuSO_4 und NaOH	6
5.1.8.	Veresterung der primären Alkoholgruppe	7
6.	Synthese	8
7.	Indikation	10
8.	Bewertung	10
9.	Wirkmechanismus	11
10.	Nebenwirkungen	12
11.	Kontraindikation	12
12.	Dosierung	13
13.	Warnhinweise	14
I.	Literaturverzeichnis	II

1. Allgemeine Informationen ^[1]

Konfigurationsformel



Summenformel: C₁₉H₃₃NO₂

IUPAC-Name: 2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propan-1,3-diol

Freiname: Fingolimod

Handelsname: Gilenya[®]

Hersteller: Novartis Pharma

Erstpatent: 28.10.1998

Patentnummer: EP 627406

CAS-Nummer: 162359-559

2. Physikalische Daten ^[1]

Aussehen: weißes Pulver

Löslichkeit [25°C]: löslich in Wasser, Ethanol und Dimethylsulfoxid (≥69 mg/ml)

FP [°C]: 103- 105°C

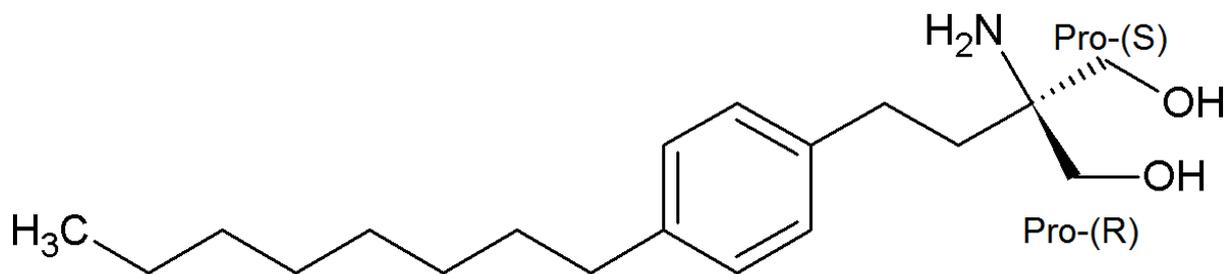
KP [°C]: nicht verfügbar

M [g/mol]: 307,471

3. Chiralitätsbeschreibung ^[2]

Anzahl an Stereozentren: 0

Der Arzneistoff Fingolimod besitzt keine Chiralitätszentren, enthält dafür aber ein prochirales quartäres Kohlenstoffatom mit zwei Hydroxymethylgruppen. Die wirksame Form bildet die Pro-(S)-Hydroxymethylgruppe, während die Pro-(R)-Hydroxymethylgruppe die physikalischen Eigenschaft bestimmt.



4. Instrumentelle Analytik

NMR-Spektrum ^[3]

0.866 (1, 3H, t, J=7.000), 1.278 (2, 2H, hex, J=7.000), 1.239 (3, 2H, tt, J=7.000, J=6.867), 1.231 (4, 2H, tt, J=6.867, J=6.866), 1.235 (5, 2H, tt, J=6.866, J=6.499), 1.245 (6, 2H, tt, J=6.632, J=6.499), 1.477 (7, 2H, tt, J=7.490, J=6.632), 2.591 (8, 2H, t, J=7.490), 7.213 (10, 1H, q, J=0.000), 7.213 (11, 1H, q, J=0.000), 7.213 (13, 1H, q, J=0.000), 7.213 (14, 1H, q, J=0.000), 2.646 (15, 2H, t, J=7.239), 1.393 (16, 2H, t, J=7.239), 3.402 (18, 2H), 3.402 (20, 2H)

IR- Spektrum ^[8]

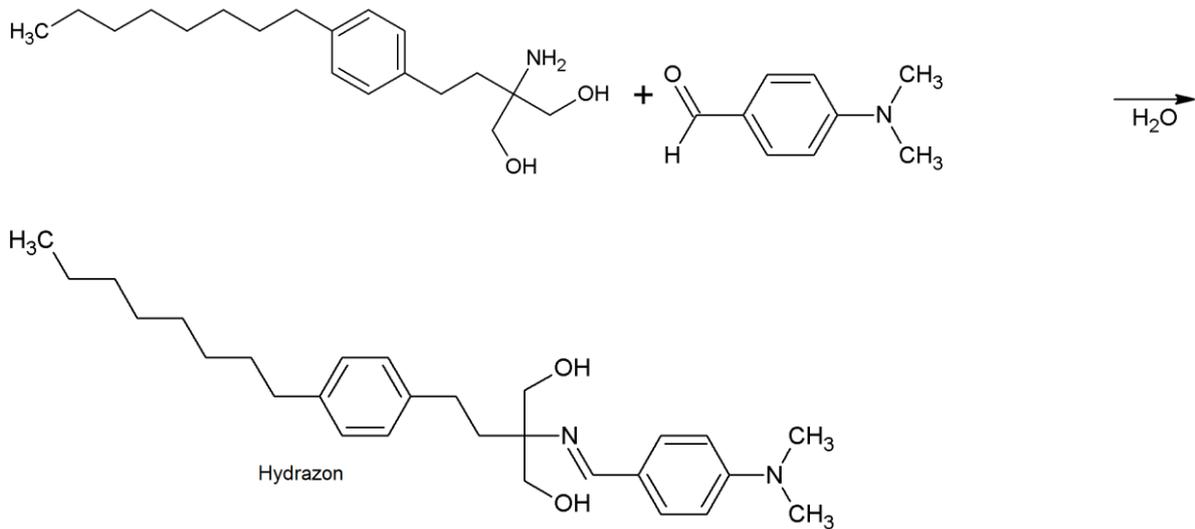
Wellenzahl [cm ⁻¹]		
3353,3 und 3324,98	v	NH ₂
3290,98	v	OH
2925,2 und 2853,9	v	CH ₃ , CH ₂ und CH
1573	v	NH ₂
1465,9	δ	CH ₃ und CH ₂
1018,7	δ	OH

Tabelle 1: Daten des IR- Spektrums von Fingolimod

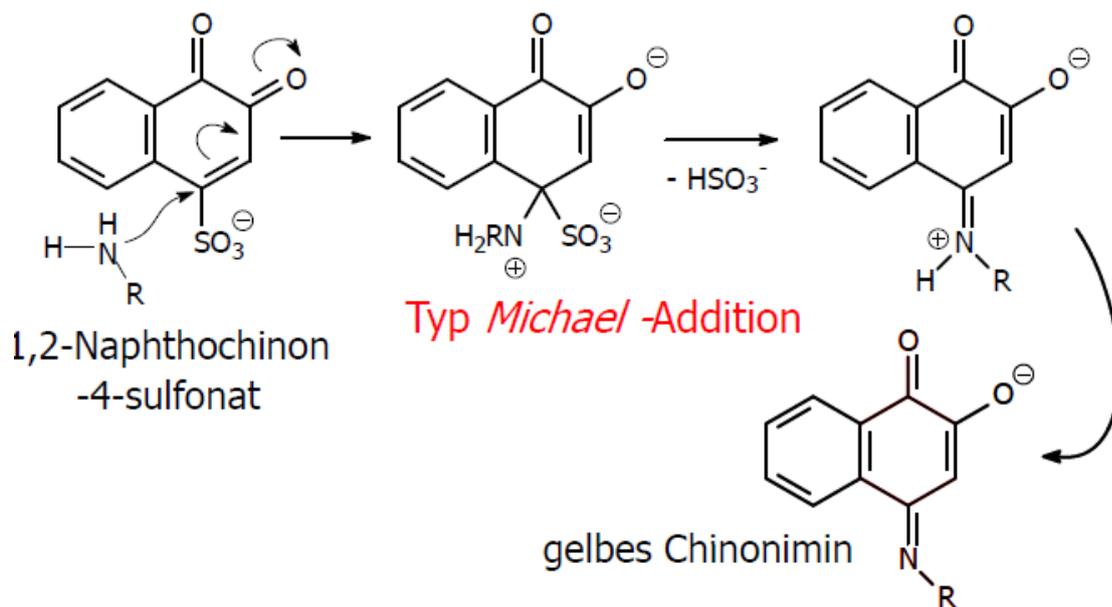
5. Organische Reaktivitätsanalytik ^[4]

5.1. Identität

5.1.1. Als primäres Amin mit Ehrlichs- Reagenz



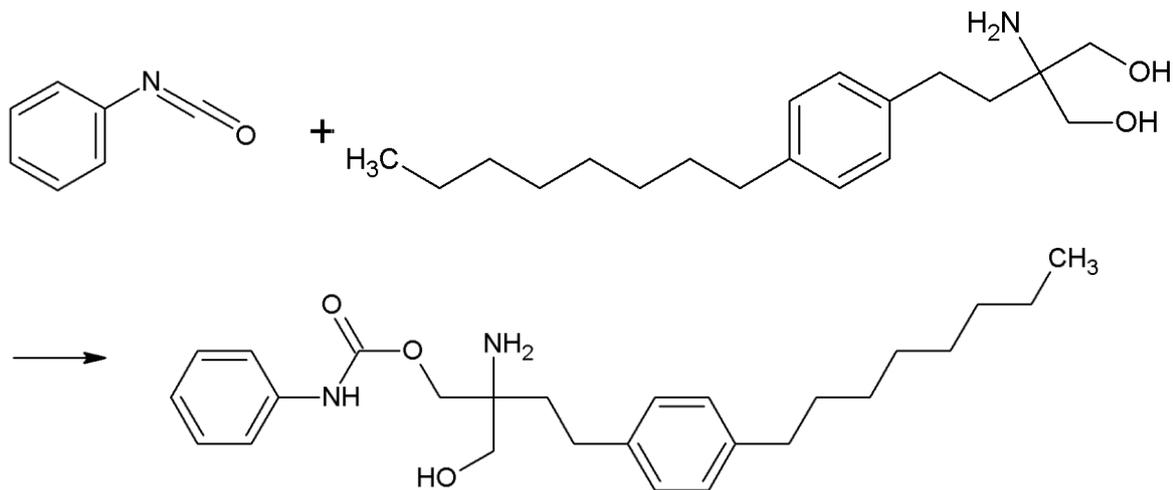
5.1.2. Als primäre Amine, die an tertiäre C- Atome gebunden sind



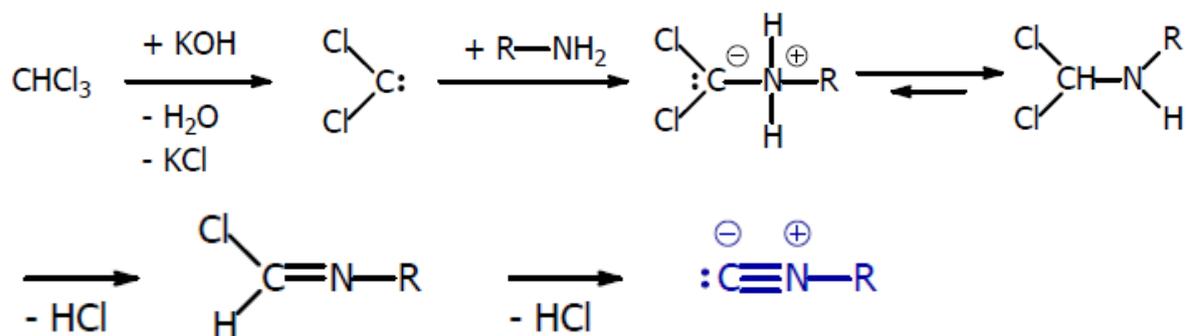
5.1.3. Hinsberg-Trennung

Die Umsetzung mit p-Tosylchlorid dient zur Trennung primärer, sekundärer und tertiärer Amine. Primäre Amine wie z.B. Fingolimod reagieren zum N-Monoalkylsulfonamid und sind in Lauge löslich, während sekundäre Amine N,N-Dialkylsulfonamide bilden, jedoch in Lauge unlöslich sind. Tertiäre Amine reagieren nicht mit p-Tosylchlorid.

5.1.4. Primäre Alkoholgruppe am Kettenende kann als Urethan nachgewiesen werden (Identifizierung über den Schmelzpunkt)

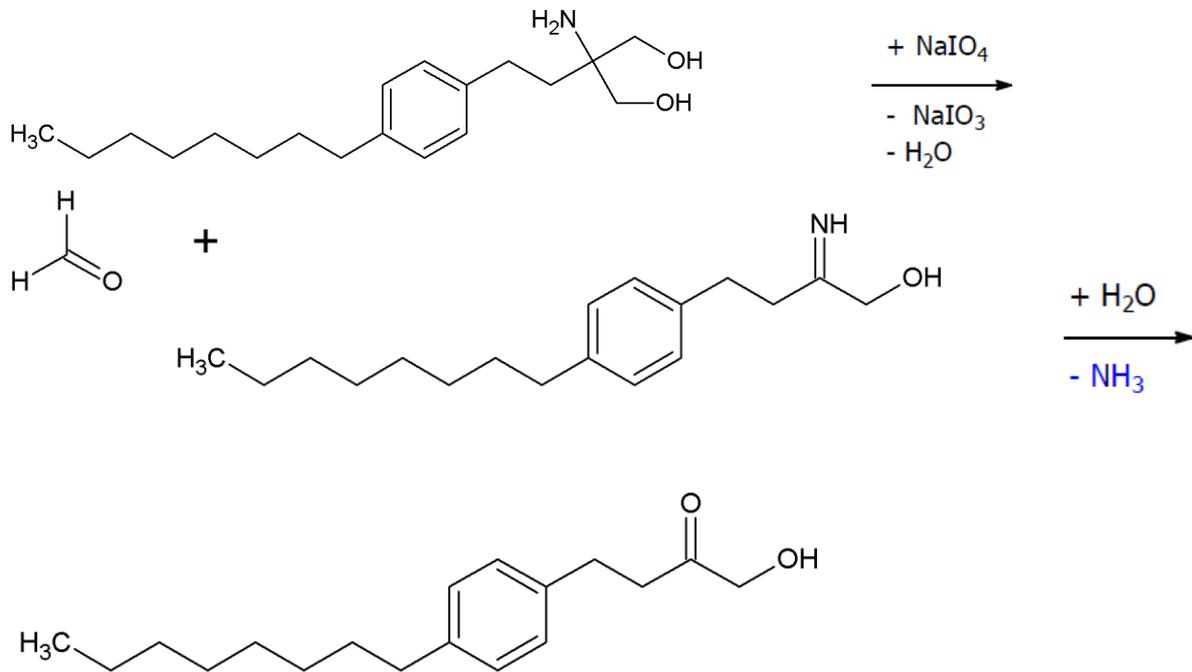


5.1.5. Isonitril- Reaktion

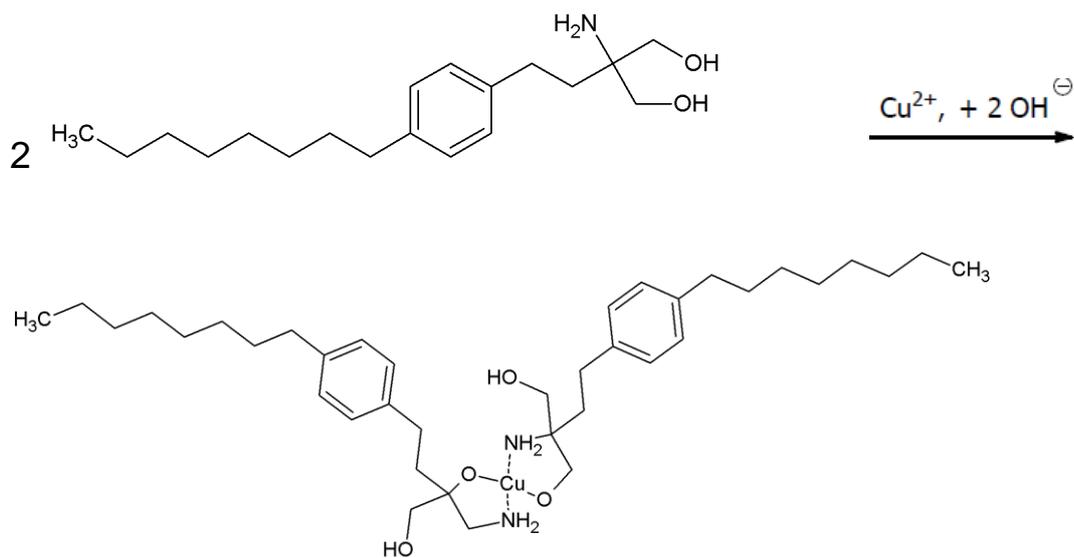


5.1.6. Malaprade- Spaltung

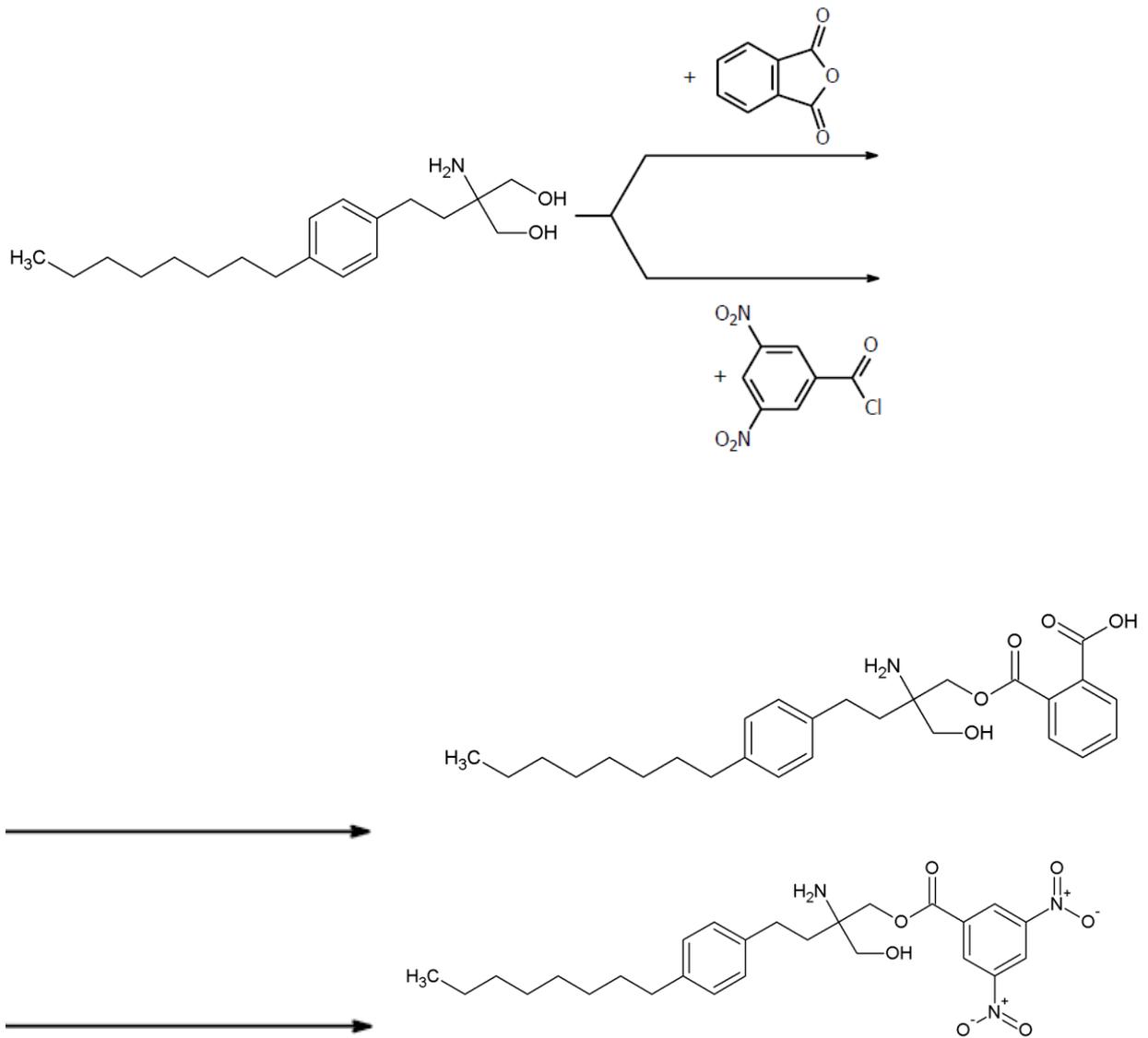
Oxidative C-C- Bindungsspaltung mit NaIO_4 im wässrigen



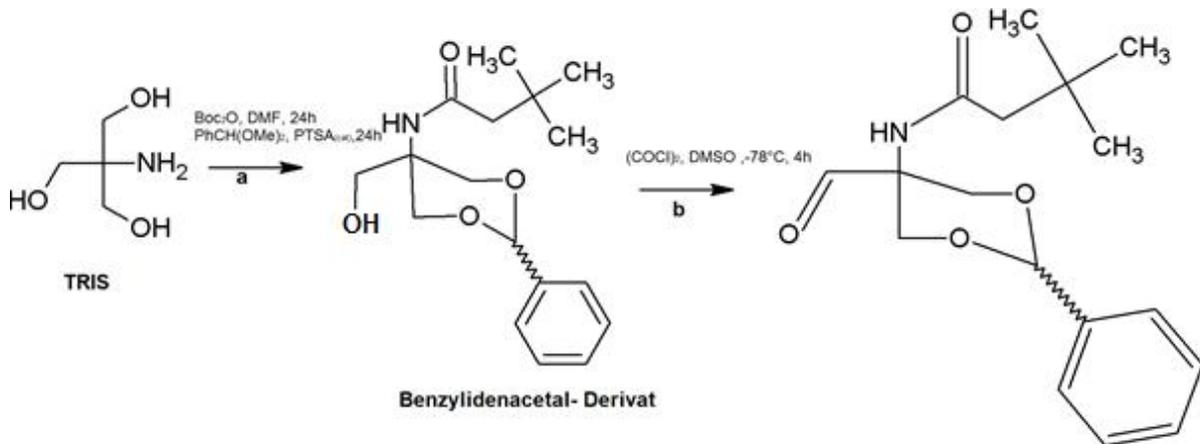
5.1.7. Nachweis als α - Aminoalkohol mit CuSO_4 und NaOH



5.1.8. Veresterung der primären Alkoholgruppe



6. Synthese ^[5]

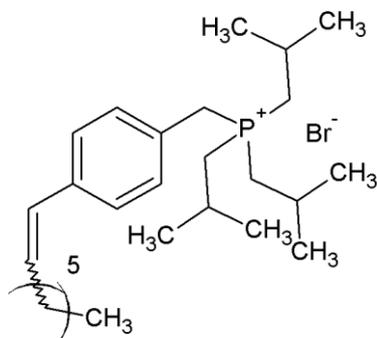
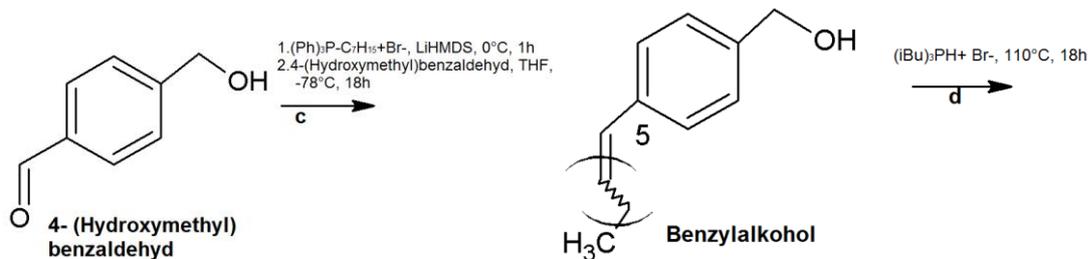


a) 1. Pd- katalysierte Kreuzkupplung

b) Swern- Oxidation

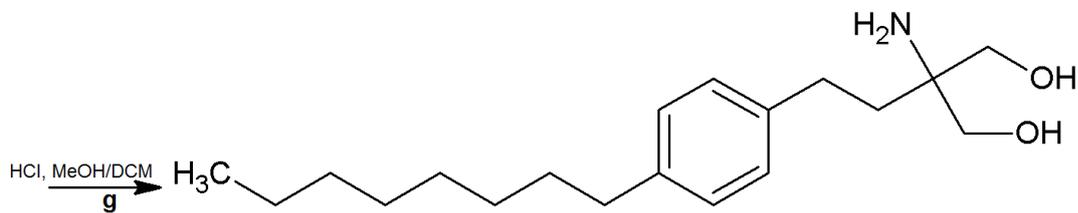
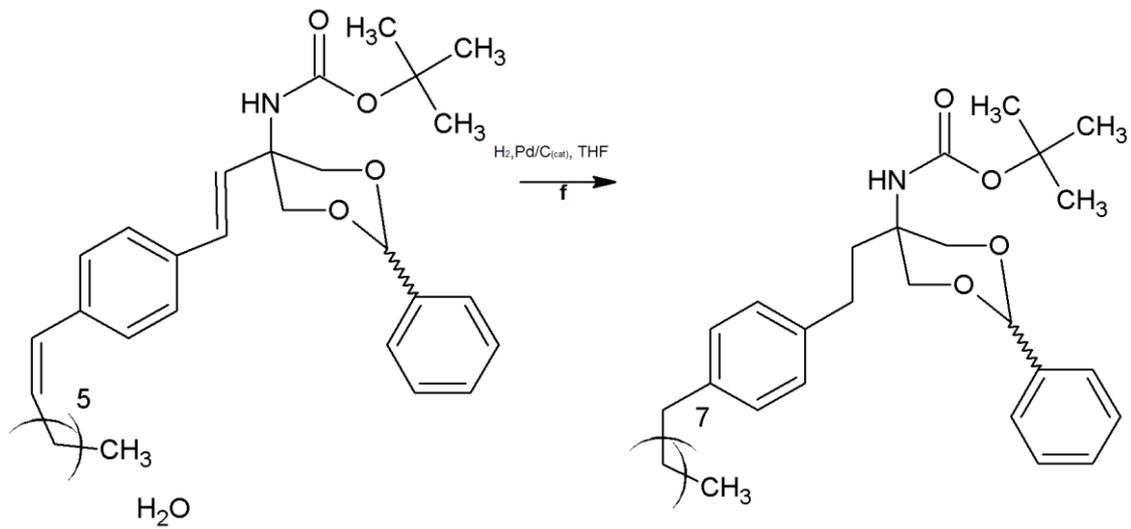
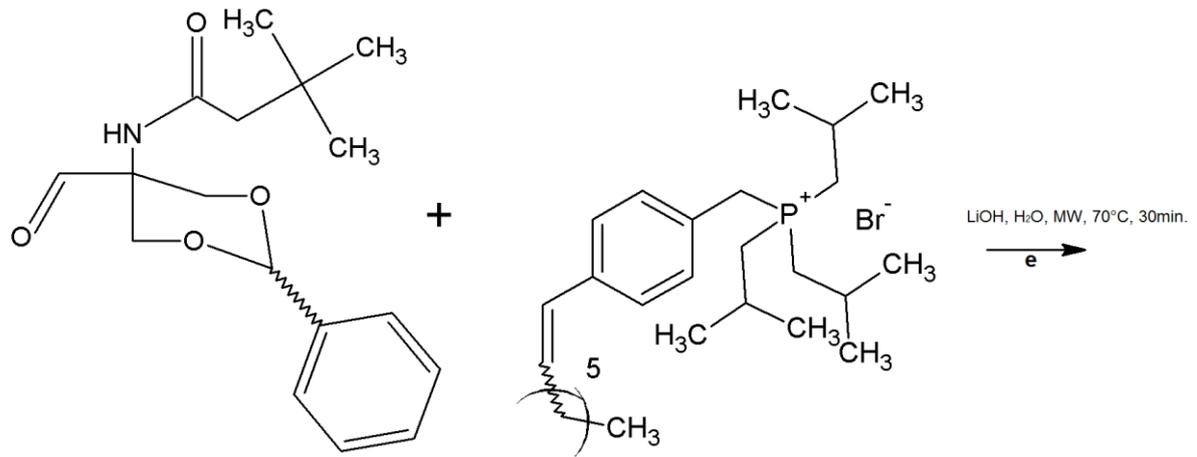
2. Julia- Olefinierung

- Benzylidenbildung
- Nitroreduktion
- N- Schutz



c) Z- selektive Wittig- Reaktion: Bildung der Alkenylseitenkette

d) Umwandlung von Benzylalkohol zu Wittig- Salz



Fingolimod

e) wässrige Wittig- Reaktion

f) Hydrolyse

7. Indikation ^{[6],[7]}

Fingolimod ist ein Arzneistoff, der zur Behandlung von Multipler Sklerose (MS) eingesetzt wird. Der Arzneistoff gehört zur Gruppe der Immunsuppressiva. Fingolimod ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens 9 T2 hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie entspricht (Non Responder) lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren oder Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler-Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2 Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

8. Bewertung ^{[6],[7]}

Fingolimod (oral) hat sich gegenüber Interferon beta-1a (i.m.) in einer Studie als besser wirksam in der Verringerung der Schubrate, jedoch nicht in der Verzögerung der Behinderungsprogression erwiesen. Wegen seiner erheblichen Risiken (darunter tödlich verlaufende Infektionen) ist es nur für spezifische Patientengruppen zugelassen und kommt derzeit vornehmlich als Zweitlinientherapie in Frage. Gemäß der Zulassung ist es bei denjenigen Patienten mit hochaktiver, schubförmig-remittierender MS eine Therapieoption, die von Beta-Interferon nicht ausreichend profitieren oder die einen rasch fortschreitenden, schweren Verlauf zeigen. Aufgrund seines Risikoprofils wurde es nicht für die Gesamtgruppe der Patienten zugelassen, an der es geprüft wurde. Ein direkter Vergleich mit anderen Wirkstoffen als Interferon

beta-1a steht aus. Der behandelnde Arzt sollte Erfahrung in der MS-Therapie besitzen.

9. Wirkmechanismus^{[6],[7]}

Ein zentraler pharmakodynamischer Effekt ist die dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl bis auf 20-30 % vom Ausgangswert. Dies ist auf das reversible Zurückhalten von Lymphozyten im Lymphgewebe zurückzuführen. Nach Einnahme des Fingolimods wird es durch das Enzym Sphingosin-Kinase-2 zu FTY 720- Phosphat umgebaut, das dann an die Zelloberflächen vorhandenen Sphingosin-1-phosphat Rezeptoren S1P1, S1P3, S1P4, S1P5 binden kann. Wesentlich für den Wirkmechanismus von FTY20-P ist vor allem der S1P1-Rezeptor auf T- und B- Lymphozyten. S1P1 wird von FTY 720-P aus der Zellmembran ins Innere der Zelle verlagert und abgebaut. Dieser Abbau ist für die Hemmung der S1P1-abhängigen Auswanderungen der Lymphozyten aus den Lymphknoten ins Blut und die infolgedessen verminderte Einwanderung entzündungsfördernder Zellen in periphere Organe und ins Zentralnervensystem. Es wird empfohlen, Untersuchungen des CBC (großes Blutbild) regelmäßig während der Behandlung und bei Anzeichen einer Infektion durchzuführen. Bei einer Gesamtlymphozytenzahl von $< 0,2 \times 10^9 /l$ sollte die Behandlung bis zur Besserung pausiert werden, da in klinischen Studien eine Gesamtlymphozytenzahl von $< 0,2 \times 10^9 /l$ zu einer Unterbrechung der Fingolimod – Behandlung führte.

Die Wirkung von Fingolimod auf das Immunsystem kann das Risiko von Infektionen erhöhen, daher sollten bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie effektive diagnostische und therapeutische Maßnahmen angewendet werden.

10. Nebenwirkungen^{[6],[7]}

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen:

Influenzavirus-Infektionen, Kopfschmerzen, Husten, Diarrhö, Rückenschmerzen, erhöhte Alanintransaminase (ALT)

Häufige unerwünschte Wirkungen :

Herpesvirus-Infektionen, Bronchitis, Sinusitis, Gastroenteritis, Tineainfektionen, Lymphopenie, Leukopenie, Depressionen, Schwindel, Parästhesie, Migräne, Verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Bradykardie, atrioventrikulärer Block, Hypertonie, Dyspnoe, Ekzem, Alopezie, Pruritis, Asthenie, erhöhte Gammaglutamyltransferase(GGT), erhöhte Leberenzyme, Abnormer Leberfunktionstest, Erhöhte Triglycerid –Spiegel im Blut, Gewichtsverlust

Gelegentlich unerwünschte Wirkungen:

Pneumonie, Depressive Verstimmungen, Makulaödem, Abnahme der Neutrophilenzahl

11. Kontraindikation^{[6],[7]}

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei:

- Bestehendem Immundefizienzsyndrom
- Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorübergehende Therapieimmungeschwächt sind)
- Schweren aktiven Infektionen, aktiven chronischen Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose)
- Bestehenden aktiven malignen Erkrankungen, ausgenommen Basalzellkarzinom der Haut
- Überempfindlichkeit gegen Fingolimod oder einen der sonstigen Bestandteile
- Patienten mit bestehenden schweren Leberschäden (Child-Pugh-Klasse C)
- Patienten mit einem Ruhepuls von unter 55 Schlägen pro Minute, bei Patienten unter einer gleichzeitigen Beta -Blocker-Therapie oder mit anamnestisch bekannten Synkopen, da Fingolimod am Anfang der Therapie

zu einer Abnahme der Herzfrequenz führt und könnte zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung assoziiert sein.

- Patienten mit Arrhythmien, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse 1a und 3 erfordern

12. Dosierung^{[6],[7]}

Allgemeine Hinweise:

Patienten können direkt von Interferon- beta oder Glatirameracetat auf Fingolimod umgestellt werden, vorausgesetzt, sie zeigen keine Nebenwirkungen wie z.B. Neutropenie. Die Umstellung von anderen Immunsuppressiva auf Fingolimod müssen Wirkungsweise und dauer jener Wirkstoffe berücksichtigt werden, um additive immunsuppressive Effekte zu vermeiden.

Erwachsene: 1mal täglich 0,5mg (1Kapsel)

Ältere Patienten: bei Patienten ab 65 Jahren sollte das Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung: keine Dosisanpassung erforderlich, die Therapie mit Vorsicht einleiten. Bei Leberinsuffizienz darf Fingolimod nicht angewendet werden.

Diabetiker: Aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos von Makulaödemen ist das Arzneimittel bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden und es sollten regelmäßige ophthalmologische Kontrollen durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche: keine Dosierungsempfehlung

Schwangere:

Stillende:

Art und Dauer der Anwendung:

Das Arzneimittel kann zu den oder außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden. Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wurde, ist die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortzusetzen.

13. Warnhinweise^{[6],[7]}

Hinweise an den Patienten:

Patienten, sollten angewiesen werden, ihrem Arzt während der Behandlung Symptome einer Infektion zu melden. Vor Therapiebeginn mit Fingolimod sollten Frauen im gebärfähigen Alter darüber informiert werden, dass die Elimination des Arzneistoffes aus dem Körper nach Beendigung der Behandlung etwa 2 Monate dauert und somit ein potenzielles Risiko für ein ungeborenes Kind weiterbestehen. Nach Einleitung der Behandlung mit Fingolimod können Schwindel und Müdigkeit auftreten, daher wird es empfohlen die Patienten für einen Zeitraum von 6 Stunden zu beobachten. Den Patienten wird geraten, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn Beschwerden auftreten, die auf Herzprobleme zurückzuführen sind wie Brustschmerzen, Schwäche oder Schwindel.

Kontrollmaßnahmen:

Der Therapiebeginn mit Fingolimod resultiert in einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und könnte zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung assoziiert sein. Deshalb sollten alle Patienten für den Zeitraum von 6 Stunden auf Zeichen und Symptomen einer Bradykardie überwacht werden.

I. Literaturverzeichnis

- [1] Pharmazeutische Stoffliste, ABDATA, Pharma-Daten-Service, Eschborn / Taunus, September 2009, 16. Auflage
- [2] http://apotheke-unterluess.de/cms/upload/Eigene_Texte/Fingolimod.pdf
- [3] [http://www.chembase.com/iupac_2-amino-2-\[2-\(4-octylphenyl\)ethyl\]propane-1,3-diol_hydrochloride.htm](http://www.chembase.com/iupac_2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol_hydrochloride.htm)
- [4] Lemster-Skript "Arzneibuchmethoden unter Einbeziehung der organischen Analytik" (WS 11/12)
- [5] Tetrahedron Letters Volume 52, (2011) 5672-5674
- [6] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2011021-Gilenya.pdf>
- [7] ABDA-Datenbank
- [8] <https://www.reaxys.com/reaxys/secured/paging.do;jsessionid=C35B5B7C9AD6B9E66256E5E52561F374?performed=true&action=restore>