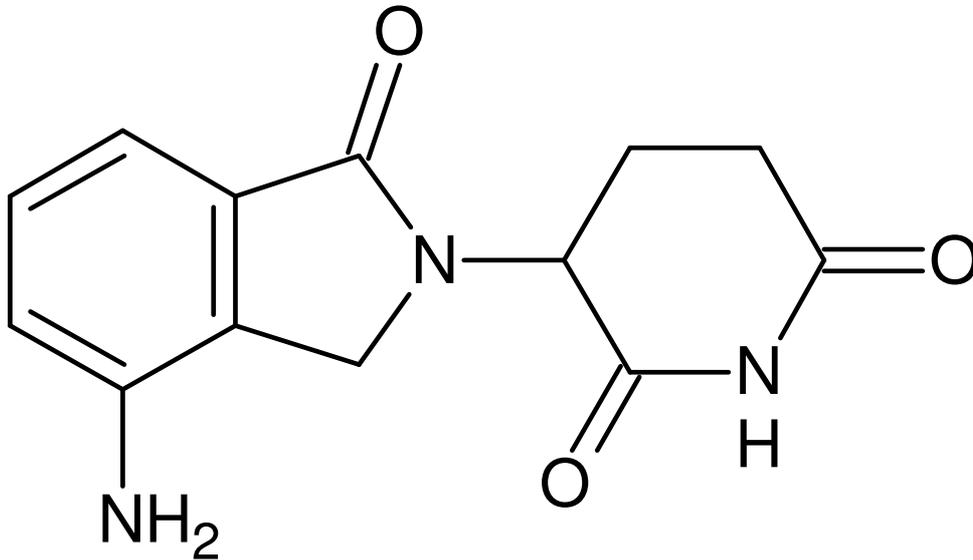


Arzneistoffdossier Lenalidomid



Summenformel: C₁₃H₁₃N₃O₃

IUPAC: (RS)-3(4-amino-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)piperidin-2,6-dion

Freiname: Lenalidomid

Handelsname: Revlimid®

Alexander Köthe

Nils Möller

Wintersemester 2011/12

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeine Informationen	3
2. Instrumentelle Analytik	4
3. Organische Reaktivitätsanalytik	6
4. Synthese	7
5. Pharmazeutische Informationen	10
6. Ergänzende Informationen	14
7. Literaturverzeichnis	15

Allgemeine Informationen zu Lenalidomid

Hersteller: Celgene Corporation, Summit, New Jersey, USA [1]



Erstpatent: 27.12.2005

Patentinhaber: Celgene Corporation

Patentnummer: US-6555554

CAS-Nummer: 191732-72-6

Molare Masse: 259,26 g/mol

Schmeltpunkt: 238,5 °C, 253 °C als Hydrochlorid

Aussehen: weißes Pulver

Löslichkeit: 827 g/l bei pH=1 in Salzsäure-Pufferlösung, gut löslich in Organischen Lösungsmitteln

Chiralitätszentren: ein Stereozentrum, pharmazeutisch wird das Racemat aus R- und S-Lenalidomid genutzt

Toxizität: Der Wirkstoff ist höchstwahrscheinlich teratogen. Ebenso wie beim eng mit Lenalidomid verwandten Wirkstoff Thalidomid (Contergan) traten in Studien an Affen Missbildungen der Nachkommen auf in Form von verkürzten Gliedmaßen, gekrümmten oder fehlenden Fingern oder verstümmeltem Schwanz. Es ist daher davon auszugehen, dass auch beim Menschen teratogene Wirkung vorliegt. [2] Außerdem besitzt Lenalidomid hämatologische Toxizität und erzeugt Neutropenien und Thrombozytopenien. [3]

Instrumentelle Analytik

IR-Spektroskopie

Im IR-Spektrum treten unter anderen folgende Banden auf:

Wellenzahl [cm^{-1}]

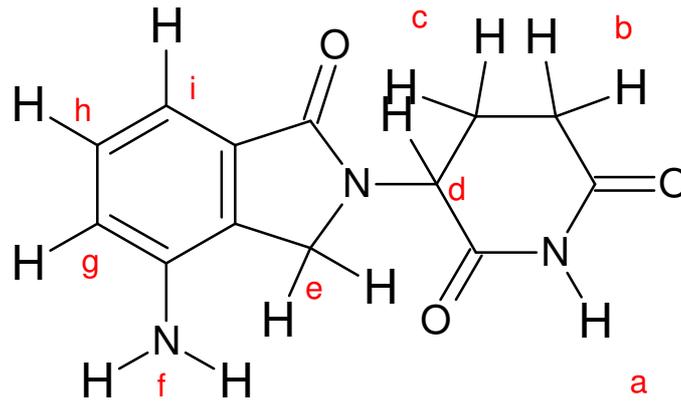
1701,3	(C=O)-Valenzschwingung des Lactams im 5-Ring
1728,7	(C=O)-Valenzschwingung des Lactams im 6-Ring
2885,3	(C-H)-Valenzschwingungen der Methylen-Gruppe
3457,6	(N-H)-Valenzschwingungen des primären Amins
3087,1	(C-H)-Valenzschwingungen des Aromaten
1483,9	(C=C)-Valenzschwingungen des Aromaten
1640,5	(N-H)-Deformationsschwingungen des primären Amins
1606,5	(C=C)-Valenzschwingungen des Aromaten

[4] [5]

^1H -NMR-Spektroskopie

Ein bei 500 MHz in DMSO aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum ergab folgende Signale: $\delta=2.02 \sim 2.04(\text{m}, 1\text{H})$, $\delta=2.27 \sim 2.34(\text{m}, 1\text{H})$, $\delta=2.60 \sim 2.63(\text{m}, 1\text{H})$, $\delta=2.88 \sim 2.95(\text{m}, 1\text{H})$, $\delta=4.16(\text{dd}, 2\text{H})$, $\delta=5.10(\text{dd}, 2\text{H})$, $\delta=6.80(\text{d}, 1\text{H})$, $\delta=6.92(\text{d}, 1\text{H})$, $\delta=7.19(\text{t}, 1\text{H})$ und $\delta=10.19(\text{s}, 1\text{H})$. [6]

Die Zuordnung dieser Signale ist uns etwas erschwert, schon alleine deshalb, weil nur Signale für 12 H-Atome angegeben werden, Lenalidomid aber über 13 H-Atome verfügt. Wir haben die Signale wie folgt zugeordnet:



$\delta=6.80(\text{d}, 1\text{H}) \rightarrow \text{H-Atom g}$

$\delta=6.92(\text{d}, 1\text{H}) \rightarrow \text{H-Atom i}$

$\delta=7.19(\text{t}, 1\text{H}) \rightarrow \text{H-Atom h}$

Durch die magnetische Anisotropie am Benzolring sind die Signale dieser H-Atome tieffeldverschoben.

$\delta=10.19(\text{s}, 1\text{H}) \rightarrow \text{H-Atom a}$

Durch die beiden benachbarten Carbonylgruppen ist dieses Signal stark tieffeldverschoben.

$\delta=4.16(\text{dd}, 2\text{H}) \rightarrow \text{H-Atom c}$

$\delta=5.10(\text{dd}, 2\text{H}) \rightarrow \text{H-Atom b}$

Ein Spin-System bei jeweils 2H-Atomen ist in der Strukturformel nur für die Positionen b und c erklärbar.

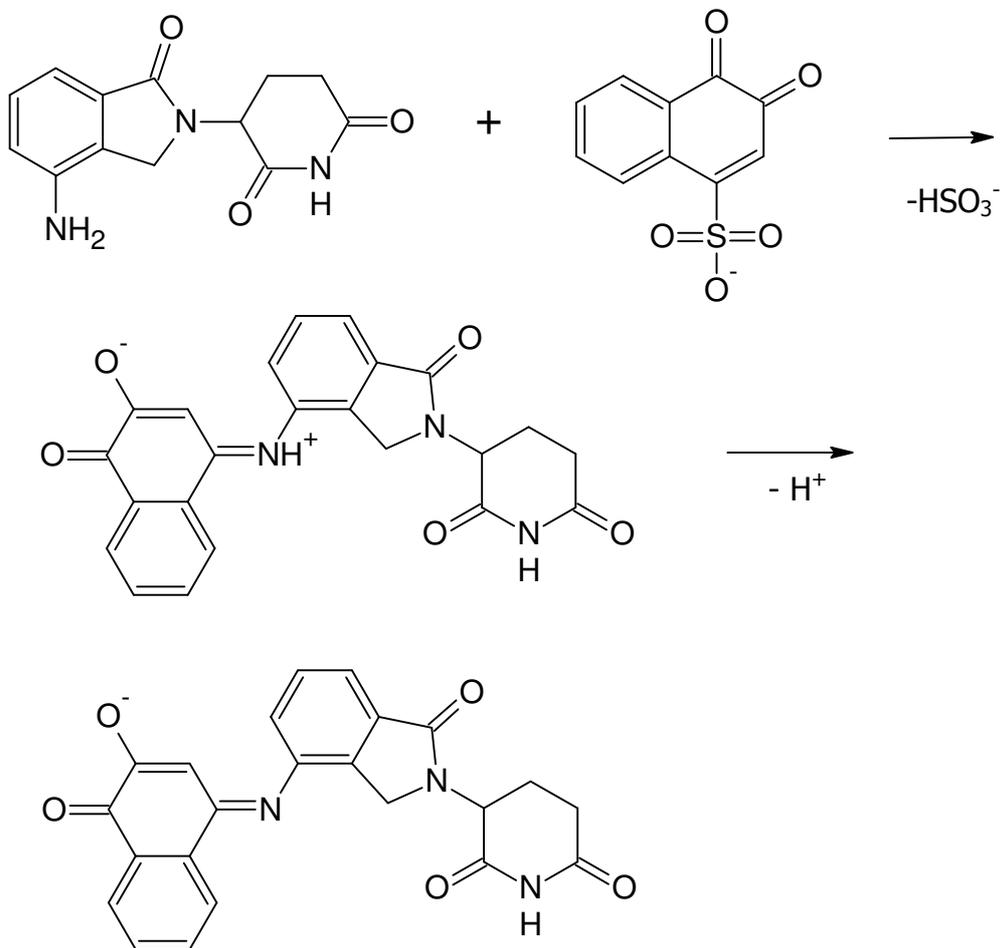
$\delta=2.02 \sim 2.04(\text{m}, 1\text{H}), \delta=2.27 \sim 2.34(\text{m}, 1\text{H}), \delta=2.60 \sim 2.63(\text{m}, 1\text{H}),$

$\delta=2.88 \sim 2.95(\text{m}, 1\text{H})$

Für diese Signale bleiben die Atome an Position d, e und f. Zu erwarten wäre jedoch für e und f eine Singulett-Aufspaltung mit einem Integral von 2 H-Atomen, für d ein Triplett.

Organische Reaktivitätsanalytik

Nachweis des primären aromatischen Amins mittels der Folin-Reaktion



Mit Zugabe von 1,2-Naphtochinon-4-sulfonat wird in einer Art Michael-Addition ein gelbes Chinonimin gebildet. [7]

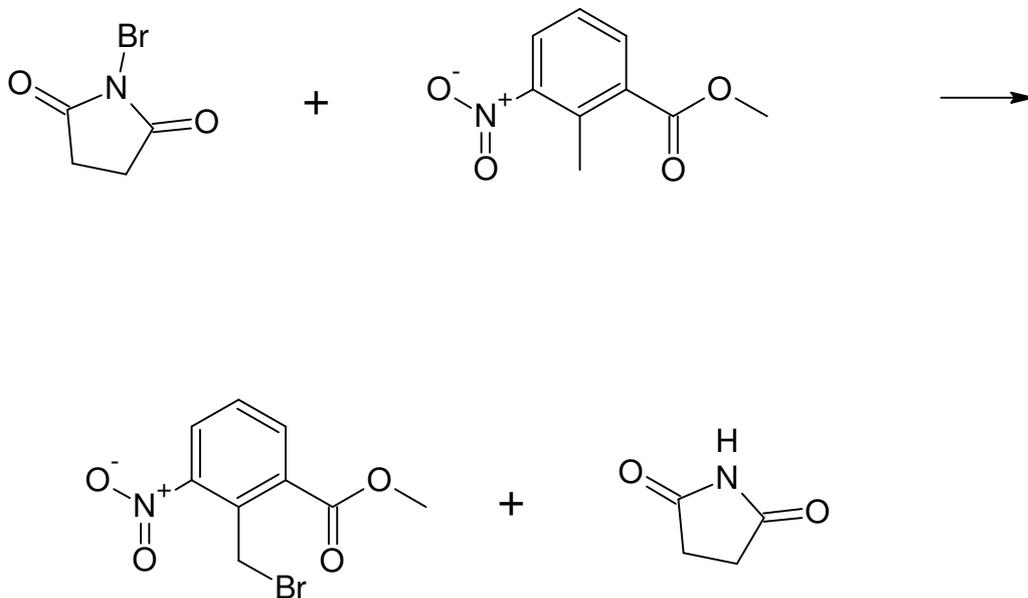
Eine weitere mögliche Nachweisreaktion für das primäre aromatische Amin wäre die Senföf-Reaktion. [7]

Synthese

Für Lenalidomid gibt es verschiedene Verfahren der präparativen Herstellung. Im Folgenden zeigen wir das Syntheseverfahren auf, welches Celgene Corp. sich 2011 patentieren lassen hat: [8]

Schritt 1

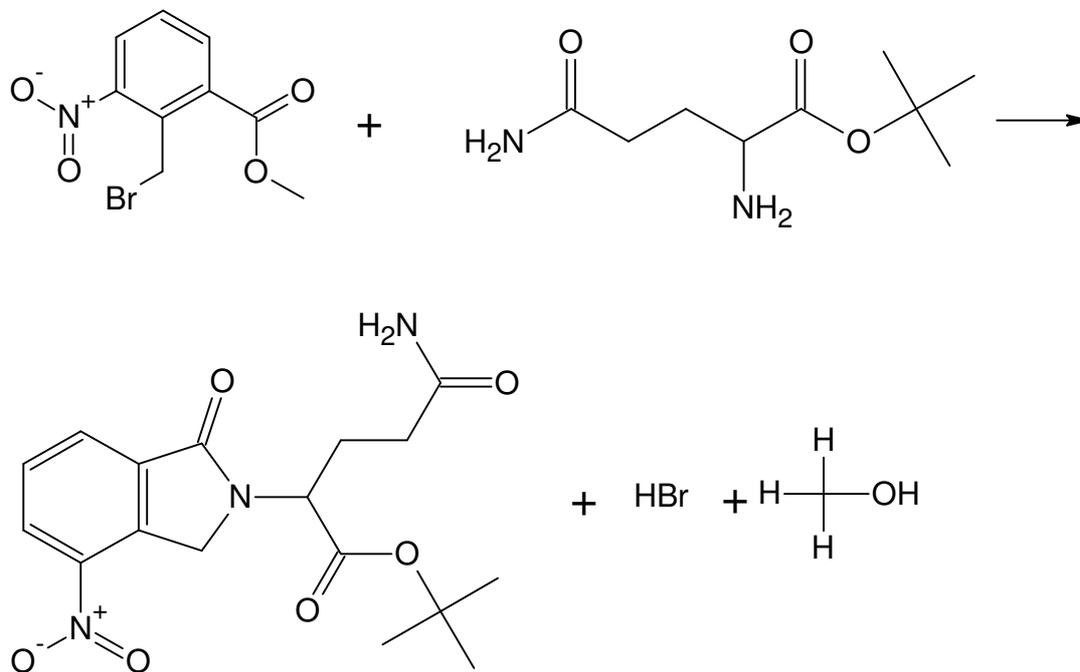
Im ersten Schritt der Synthese wird Methyl-2-Methyl-3-Nitrobenzoat zusammen mit N-Brom-Succinimid in Tetrachlorkohlenstoff 15 Stunden lang unter Reflux erhitzt. Es handelt sich bei diesem Reaktionsschritt um eine *Wohl-Ziegler-Bromierung* mit einem radikalischen Mechanismus.



Schritt 2

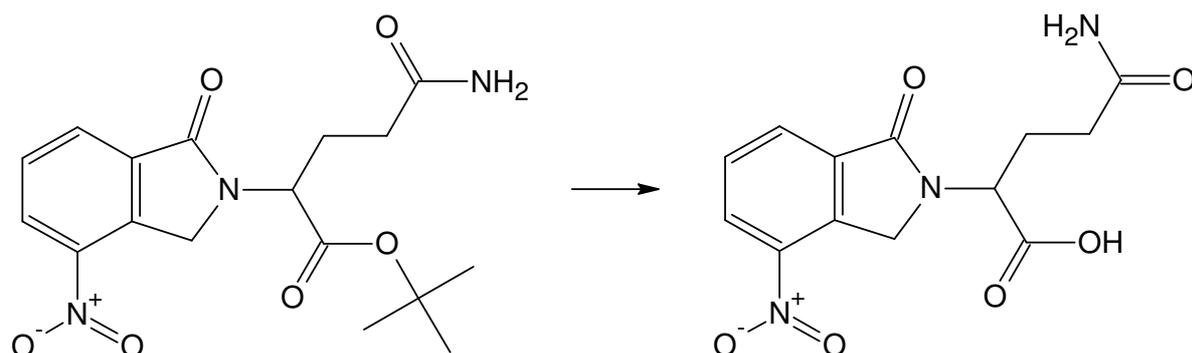
Im nächsten Schritt wird L-Glutamin-tert-Butylester hinzugegeben und mit Triethylamin in Tetrahydrofuran 24 h lang refluxiert. Es erfolgt eine nukleophile

Substitution. Methanol und HBr werden abgespalten, es entsteht ein cyclisches Amid, ein sogenanntes Lactam.



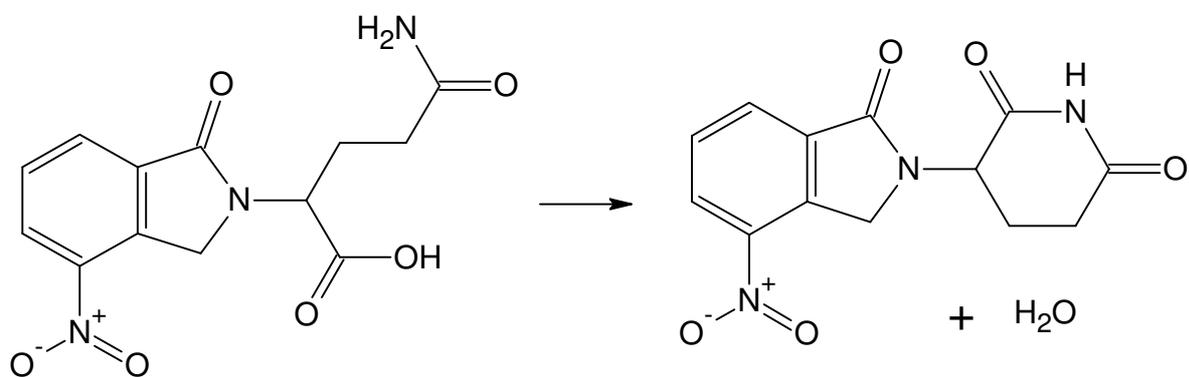
Schritt 3

Nun wird der erhaltene Stoff in Methylenchlorid gelöst und Chlorwasserstoffgas eingeleitet, zunächst wird 1 Stunde bei 5°C, dann 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. [8] Durch eine saure Esterhydrolyse wird in diesem Reaktionsschritt die tert-butyl-Schutzgruppe abgespalten.



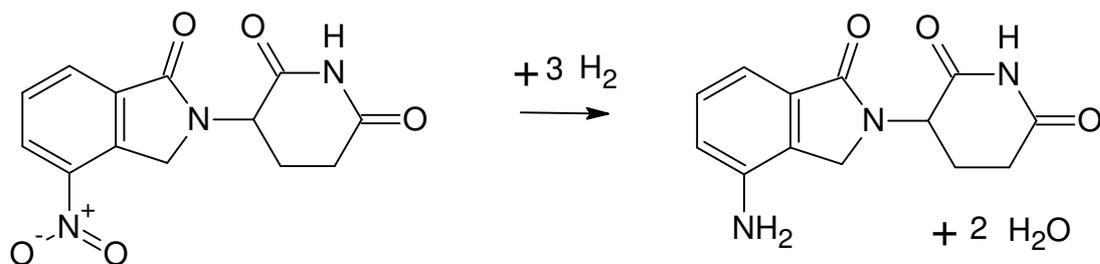
Schritt 4

Im vierten Schritt kommt es unter Zuhilfenahme von Thionylchlorid und Pyridin bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Cyclisierungsreaktion. Der Mechanismus erklärt sich so, dass die freie Carbonsäure durch Thionylchlorid in ein Säurechlorid überführt wird, anschließend reagiert das Säurechlorid intramolekular im Rahmen einer Acylierungsreaktion mit dem primären Amin.



Schritt 5

Zuletzt wird das erhaltene Produkt in einem Parr-Shaker-Apparat hydriert. Dies geschieht unter 3,45 bar Druck für die Dauer von 5 Stunden. Als Endprodukt erhält man Lenalidomid.



Pharmazeutische Informationen

Indikation

Indikation für Lenalidomid ist das multiple Myelom, nach unbefriedigender Behandlung mit anderen Arzneimitteln in der sogenannten "Second-Line-Therapie" in Kombination mit Dexamethason. In der EU besitzt der Wirkstoff Lenalidomid seit 2007 eine zentrale europaweite Zulassung für diese Anwendung. [9][11]

Dosierung

Standarddosierung ist 1 x 25 mg pro Tag. [10]

Nebenwirkungen

Lenalidomid hat etliche Nebenwirkungen, die zu beachten sind. Genannt werden sollen hier aufgrund der Vielzahl an Nebenwirkungen hier nur die sehr häufigen und häufigen, dies sind: Teratogenität, Pneumonie, bakterielle, virale und Pilzinfektionen, venöse Thromboembolie, Neutropenie, Leukopenie, febrile Neutropenie, Fatigue, Asthenie, Obstipation, Nausea, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Thrombozytopenie, Anämie, Diarrhoe, Hautausschlag, Hypokaliämie, -kalzämie und -phosphatämie, Depression, Schlaganfall, Schwindel, Synkope, Katarakt, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, kongestive Herzinsuffizienz, Tachykardie, Lungenembolie, Atemnotsyndrom, abnormale Leberfunktionstests, Knochenschmerzen und Nierenversagen. [10]

Kontraindikationen

Kontraindikationen für die Anwendung von Revlimid® sind Schwangerschaft, Stillzeit, gebärfähige Frauen, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten, und Überempfindlichkeit gegen Lenalidomid. Außerdem darf keine Anwendung bei unter 18-jährigen erfolgen. [10]

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen bestehen mit erythropoese-stimulierenden Substanzen, Substanzen, die das Thromboserisiko erhöhen können, und Digoxin. [10]

Pharmakodynamisches Wirkprofil/Molekularer Wirkmechanismus

Lenalidomid hemmt die Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen (einschließlich MM-Plasmazellen und Zellen mit Chromosom-5-Deletionen), fördert die T-Zell-vermittelte und NK-Zell-vermittelte Immunität und erhöht die Anzahl von NKT-Zellen. Es hemmt die Angiogenese durch Blockade der Migration und Adhäsion von Endothelzellen sowie die Bildung von Mikrogefäßen. Es steigert die fetale Hämoglobinproduktion durch CD34+ hämatopoetische Stammzellen und es hemmt die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen durch Monozyten. [10][11]

Pharmakokinetik

Absorption:

Lenalidomid wird bei Gesunden nach oraler Gabe unter Nüchternbedingungen rasch absorbiert mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 0,5 und 2 Stunden nach Einnahme. Bei Patienten wie auch Gesunden steigen die Maximalkonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) proportional zur Dosis an.

Multiple Dosen führen zu keiner ausgeprägten Akkumulation des Wirkstoffs. Im Plasma liegt die relative Verfügbarkeit der S- bzw. R-Enantiomere von Lenalidomid bei etwa 56% bzw. 44%.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit wird bei Gesunden das Ausmaß der Resorption vermindert, so dass es zu einer etwa 20%igen Abnahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und einer 50%igen Abnahme der C_{max} im Plasma kommt. [10]

Distribution:

In vitro ist die Bindung von (^{14}C)-Lenalidomid an Plasmaproteine gering, mit mittleren Werten von 23% bei Patienten mit multiplem Myelom bzw. 29% bei Gesunden.

Nach Verabreichung einer Tagesdosis von 25 mg tritt Lenalidomid in der Samenflüssigkeit auf (<0,01% der Dosis). Drei Tage nach dem Absetzen des AM ist Lenalidomid in der Samenflüssigkeit von Gesunden nicht mehr nachweisbar. [10]

Metabolismus und Exkretion:

In vitro besitzt Lenalidomid keinen hemmenden Effekt auf CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A.

Die größte Menge wird über den Urin ausgeschieden. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion liegt der Anteil der renalen Exkretion an der Gesamt-Clearance bei 90%, wobei Lenalidomid zu 4% mit den Fäzes ausgeschieden wird.

Lenalidomid wird nur zu einem geringen Anteil metabolisiert, da 82% der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden. Hydroxy-Lenalidomid und N-Acetyl-Lenalidomid machen 4,59% bzw. 1,83% der ausgeschiedenen Dosis aus. Die renale Clearance von Lenalidomid übersteigt die glomeruläre Filtrationsrate. Daher wird es zumindest in gewissem Umfang aktiv sezerniert. In den empfohlenen Dosierungen beträgt die Halbwertszeit im Plasma bei Gesunden und Patienten etwa drei Stunden.

Analysen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion weisen darauf hin, dass mit abnehmender Nierenfunktion (<50 ml/min) proportional die gesamte Wirkstoff-Clearance sinkt, was zu einem Anstieg der AUC führt. Die Halbwertszeit verlängerte sich bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >50 ml/min auf mehr als neun

Stunden bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion <50 ml/min. Die orale Absorptionsrate von Lenalidomid ändert sich jedoch bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht. Die C_{\max} ist bei Gesunden und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ähnlich. [10]

Ergänzende Informationen

Aufgrund der höchstwahrscheinlich bestehenden teratogenen Wirkung sind besondere Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. Die deutsche Arzneimittelverschreibungsverordnung wurde extra für die Wirkstoffe Thalidomid und Lenalidomid geändert und ein sogenanntes „T-Rezept“ eingeführt. Der Arzt hat hier ebenso wie der Apotheker besondere Aufklärungs- und Dokumentationspflichten. Weibliche Patienten müssen zur Anwendung gesichert nicht mehr gebärfähig sein oder aber mindestens 4 Wochen vor und während der Anwendung sichere Empfängnisverhütung betreiben. Auch ein negativer Schwangerschaftstest muss vor Beginn sowie alle 4 Wochen während der Therapie durchgeführt und dokumentiert werden. Selbst Männliche Patienten müssen vom Arzt z.B. darüber aufgeklärt werden, dass während der Lenalidomid-Anwendung eine Blut- oder Samenspende verboten ist und beim Geschlechtsverkehr Kondome zu verwenden sind, um den Übergang des Wirkstoffs auf eine schwangere oder schwanger werdende Frau zu verhindern. [9]

Lenalidomid besitzt in der EU, den USA und in Australien den Status eines „Orphan Drug“. [12] Dies sind Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen, deren Entwicklung sich für einen Hersteller normalerweise nicht lohnen würde, da die Zahl der Erkrankten zu gering ist. Durch diesen Status gelten für Lenalidomid diverse Erleichterungen im Zulassungsrecht sowie ein zehnjähriges exklusives Herstellungsrecht für den Hersteller.

Literaturquellen

[1] www.celgene.com

[2] Rote-Hand-Information von Celgene: „Wichtige Information zur Arzneimittelsicherheit von Revlimid Hartkapseln“, Juni 2008

[3] Gensthaler, Brigitte M: „Sicherheit großgeschrieben“, in: Pharmazeutische Zeitung 2007, Ausgabe 29

[4] Ratiopharm GmbH, Stiegel,Hans-Huenter/Albrecht,Wolfgang/Brueck,Sandra/Paetz,Jana/Meergans, Dominique: „Acid addition salts of lenalidomide“, WO2011/050962, 2011 (via SciFinder)

[5] Rücker, Neugebauer, Willems: „Instrumentelle pharmazeutische Analytik“, 4. Auflage, 2008

[6] Nanjing Cavendish Bio-Engineering Technology Co., Ltd., Yan, Rong/Yang, Hao/Xu, Yongxiang: “Methods for synthesizing 3-(substituted dihydroisoindolinone-2-yl)-2,6-dioxopiperidine, and intermediates thereof”, WO2010/139266 A1, 2010 (via Reaxys)

[7] Lemster, Thomas: “Arzneibuchmethoden unter Einbeziehung der organischen Analytik“, Skript zur Vorlesung

[8] Celgene Corporation, Schaefer,Peter/Zhang,Ling-Hua/Bartlett,J Blake/Heise,Carla: “Methods for the treatment of non-hodgkin’s lymphomas using lenalidomide, and gene protein biomarkers as a predictor”, WO2011/112933, 2011 (via SciFinder)

[9] Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/AMVV/amvv-node.html

[10] Gebrauchsinformation unter
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf

[11] Gensthaler, Brigitte M: "Neue Arzneistoffe – Lenalidomid und Paliperidon", in:
Pharmazeutische Zeitung 2007, Ausgabe 31

[12] „Verzeichnis der in Europa zugelassenen Orphan Drugs“, Orphanet-
Berichtsreihe, Orphan Drugs Datenerhebung, Juli 2011 (unter www.orpha.net
zugänglich)

[13] Nanjing Cavendish Bio-Engineering Technology Co., Ltd., Yan, Rong/Yang,
Hao/Xu, Yongxiang, WO2011/50590 A1, 2011 (via Reaxys)