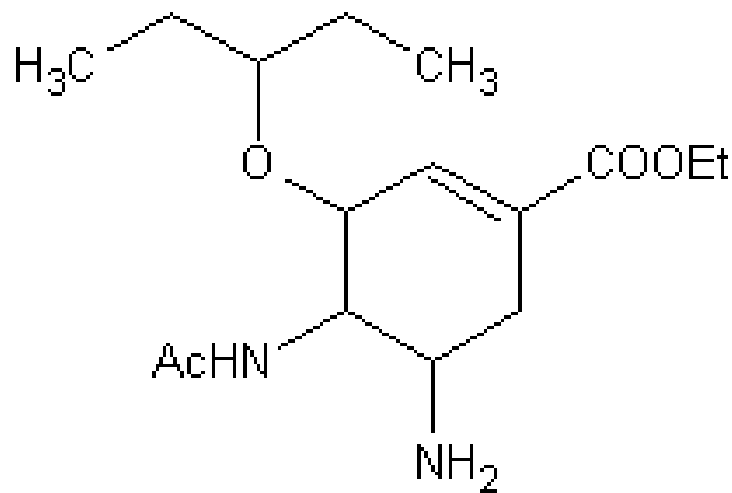


Arzneistoffdossier

Oseltamivir



Tamiflu®

(3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-en-1-carbonsäureethylester

Julia Hofmann

Monika Weinke

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeines	Seite 3-4
1.1 Freiname	
1.2 Handelsname	
1.3 Summenformel	
1.4 Strukturformel	
1.5 Konfigurationsformel	
1.6 IUPAC-Name	
1.7 Hersteller	
1.8 Datum des Erstpatents	
1.9 Patentnummer	
1.10 CAS-Nummer	
1.11 Toxikologische Daten	
2. Physikalische Konstanten	Seite 5
2.1 Molare Masse	
2.2 Löslichkeit	
2.3 Schmelzpunkt	
3. Stereozentren	Seite 5
4. Analytik	Seite 6-12
4.1 H-NMR	
4.2 IR	
4.3 Nasschemische Nachweise	
5. Synthese	Seite 13-14
6. Indikation	Seite 15
7. Dosierung/Art der Anwendung	Seite 15
8. Pharmakodynamisches Wirkprofil	Seite 16-18
9. Pharmakokinetik	Seite 19-20
10. Kontraindikation	Seite 20-21
11. Nebenwirkungen	Seite 21-22
12. Wechselwirkungen	Seite 23
13. Literaturverzeichnis	Seite 24-25

1. Allgemeines [1]

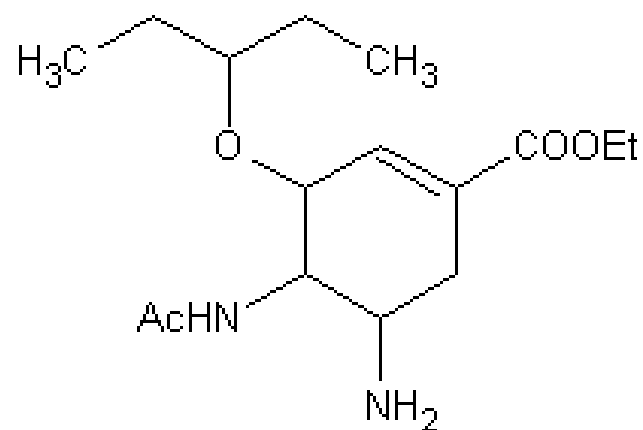


1.1 **Freiname:** Oseltamivir

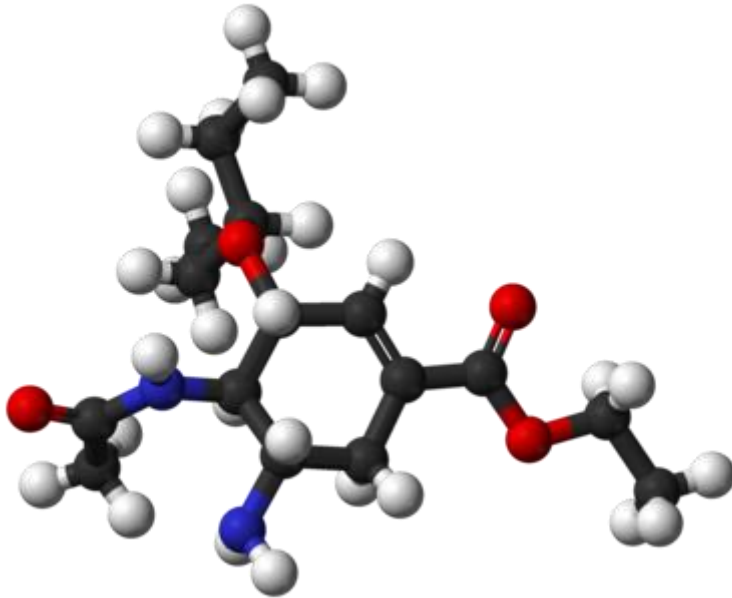
1.2 **Handelsname:** Tamiflu

1.3 **Summenformel:** $C_{16}H_{28}N_2O_4$

1.4 **Strukturformel:**



1.5 **Konfigurationsformel:**



1.6 **IUPAC-Name:** (3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-en-1-carbonsäureethylester

1.7 **Hersteller:** Roche Pharma AG

1.8 **Jahr des Erstpatents:** 21.11.2000

1.9 **Patentnummer:** WO 2000-US 31908
EP 2000-978843
JP 20001-539452

1.10 **CAS-Nummer:** 196618-13-0

1.11 **Toxikologische Daten:** LD₅₀ :intravenös, Maus: 100mg/kg

2. Physikalische Eigenschaften [2] [3]

- 2.1 Molare Masse: 312,409g/mol (Oseltamivir)
283,4g/mol (Oseltamivircarboxylat)
- 2.2 Löslichkeit: (des Phosphatsalzes in Wasser): 588mg/ml bei 25°C
- 2.3 Schmelzpunkt: 107-109°C

3. Stereozentren

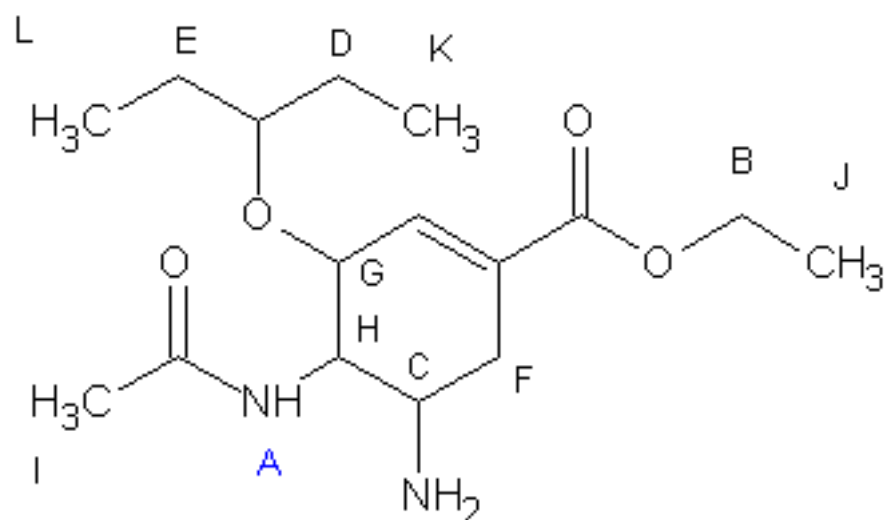
Anzahl der Stereozentren: 3

3R,4R,5S

4. Analytik

4.1 H-NMR [4]

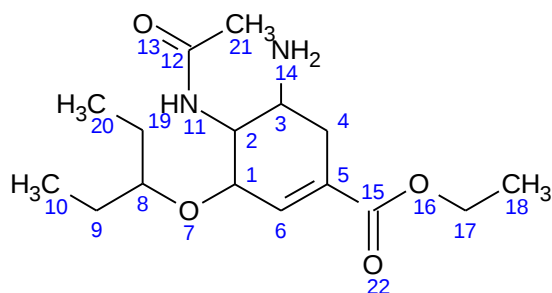
H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 5,62(d, J=7,6Hz, 1H)= A, 4,20(q, J=7,2Hz, 2H)= B, 4,15-4,20(m, 1H)= C, 3,52(q, J=8Hz, 1H)= D, 3,34(q, J=5,6Hz, 1H)=E, 3,24(dt, J=5,2Hz, 1H)= F, 2,75(dd, J=17,6 5,2Hz, 1H)= G, 2,15(ddt, J=17,6, 10,0, 2,8Hz, 1H)= H, 2,04(s, 3H)= I, 1,29(t, J=7,2Hz, 3H)= J, 0,90(t, J=7,2Hz, 3H)= K, 0,89(t, J=7,2Hz, 3H)= L



4.2 ¹³C-NMR-Spektrum [4]

(100MHz, CDCl₃)

170,9	C=O	12
166,3	C=O	15
137,5	C-H	5
129,6	C-H	6
81,7	C-O	1
74,8	C-H	2
60,8	C-H ₂	17
59,0	C-H	3
49,2	C-H ₂	4
33,6	C-H	8
26,3	C-H ₂	19
25,8	C-H ₂	9
23,7	C-H ₃	21
14,2	C-H ₃	18
9,5	C-H ₃	20
9,3	C-H ₃	10



4.2 IR-Spektrum [5]

3276 = ν (N-H₂)

3077 = ν (N-H)

2965 = ν (C-H sp³)

2936 = ν (C-H sp³)

2877 = ν (C-H sp³)

1715 = ν (C=O)

1655 = ν (C=O)

1558 = ν (C=C)

1244= ν (C-C)

1195 = ν (C-O)

1127 = ν (C-O)

1064 = ν (C-N)

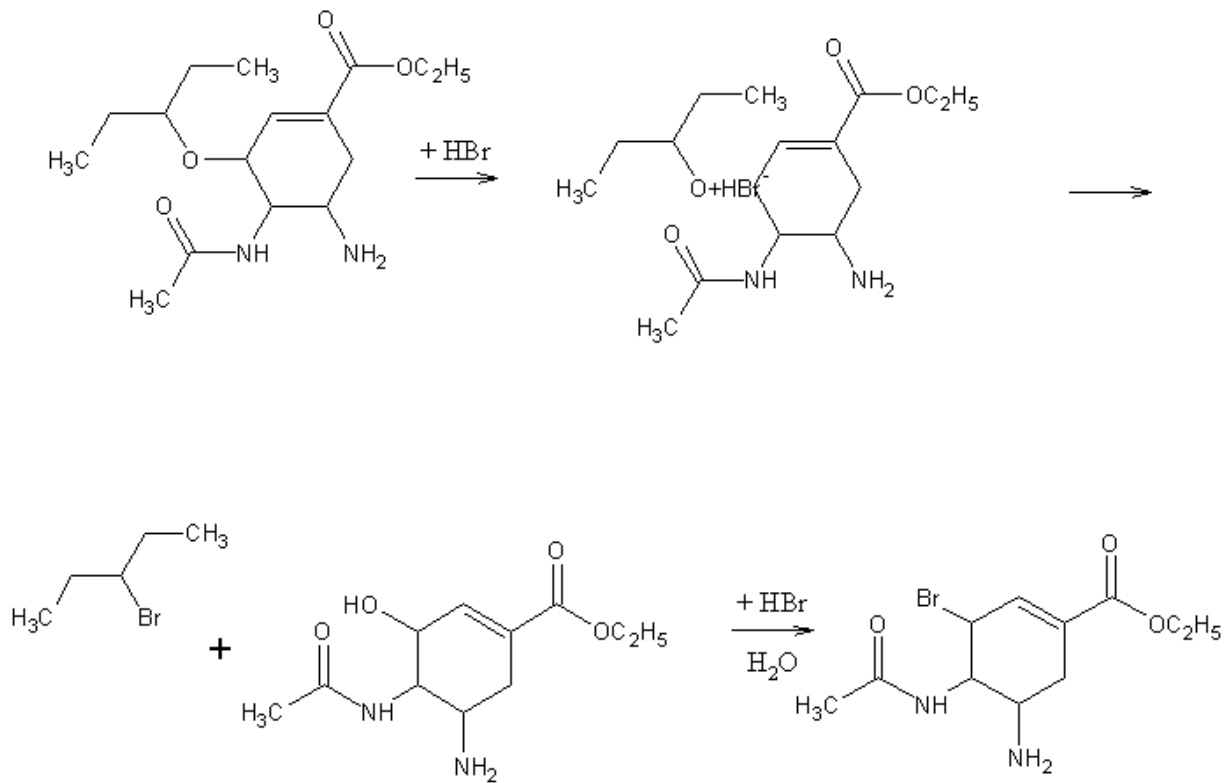
1031= ν (C-N)

861 = ν (R₂C=CHR)

4.3 Nasschemische Nachweise [6]

Nachweis auf Ether:

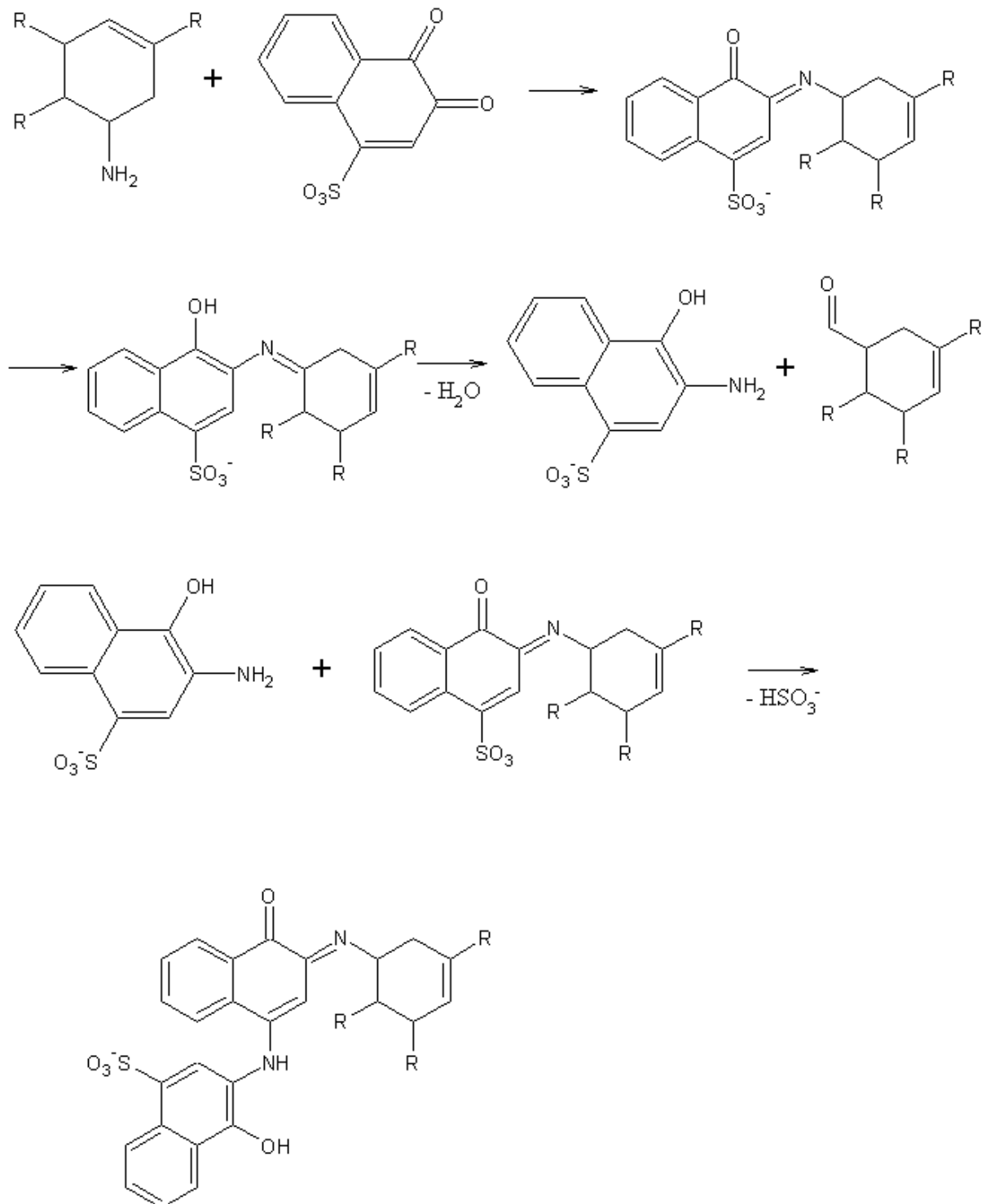
Etherspaltung nach Zeisel



Beim ersten Schritt wird ein Dialkyloxonium-Salz gebildet. Dieses spaltet ein Äquivalent Alkohol ab und geht mit dem Halogenid-Anion über einen $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus in ein Halogenalkan über. Es entsteht ein Alkohol, welches in ein Halogenalkan überführt wird.

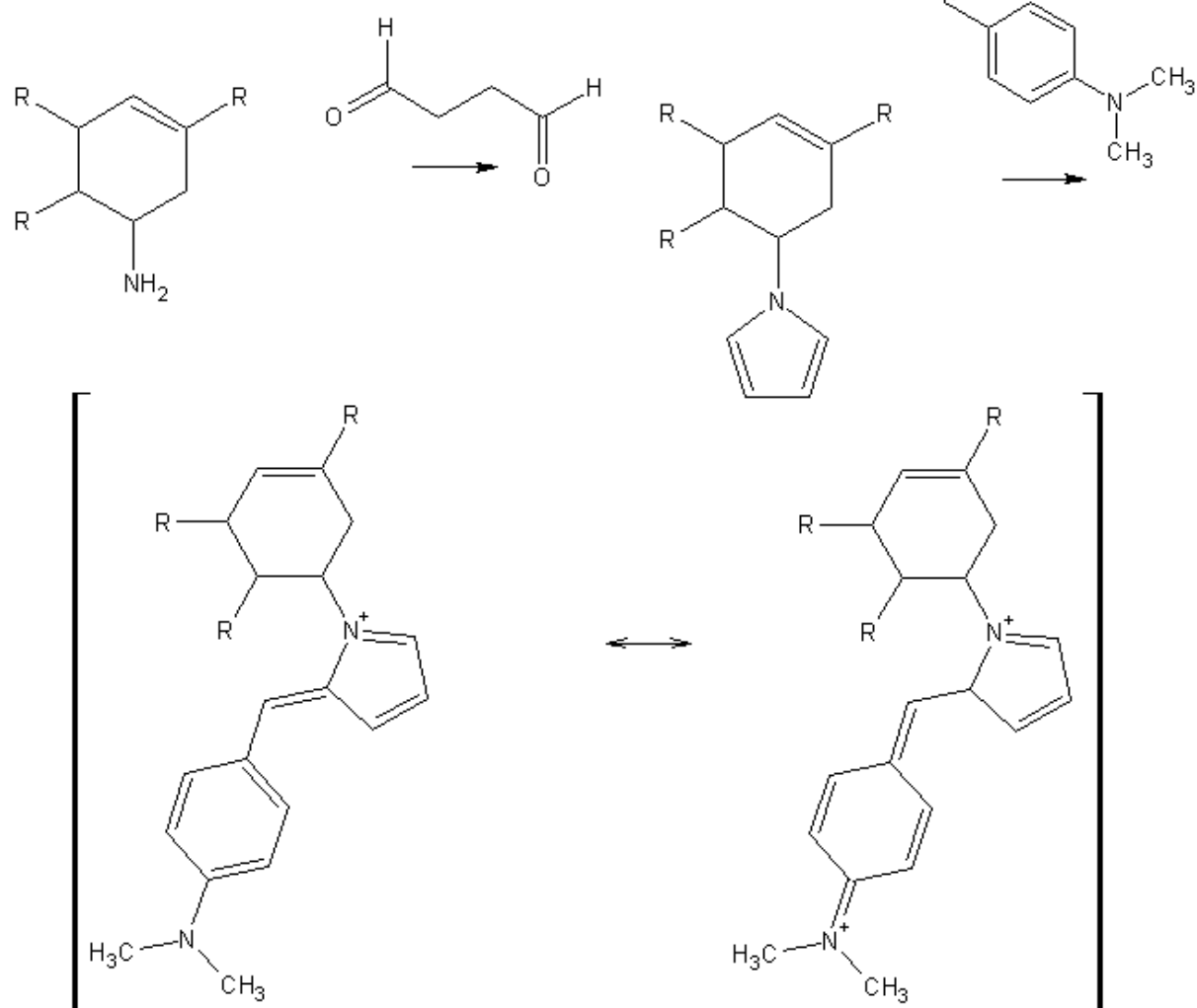
Nachweis des primären Amins

Folin-Reaktion

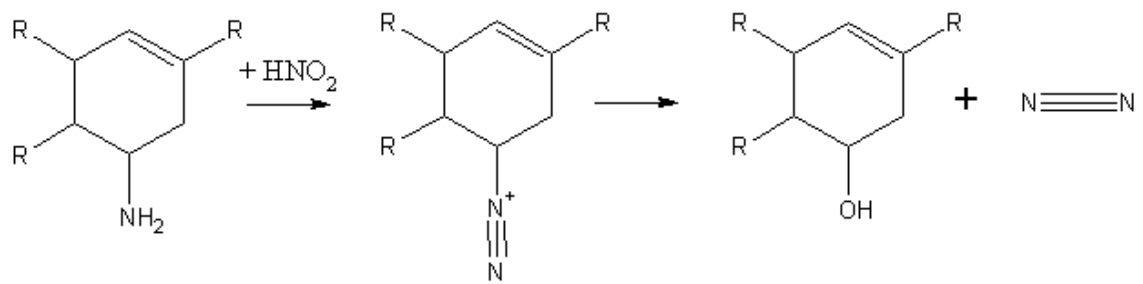


Der erste Schritt des Nachweises der Folin Reaktion ist eine Michael-Addition. Hierbei ist das sekundäre Amin ein Nucleophil, welches das 1,2-Naphthochinon-4-sulfonat am elektrophilen Zentrum angreift. Am Ende entsteht ein gelbes Chinonimin.

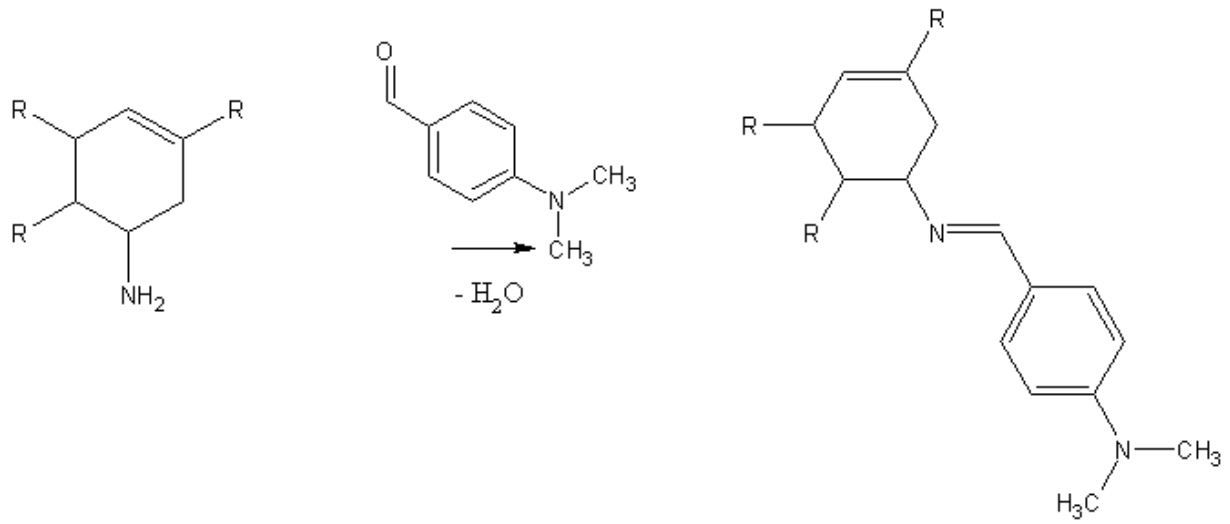
Paal-Knorr-Synthese



van-Slyke-Methode

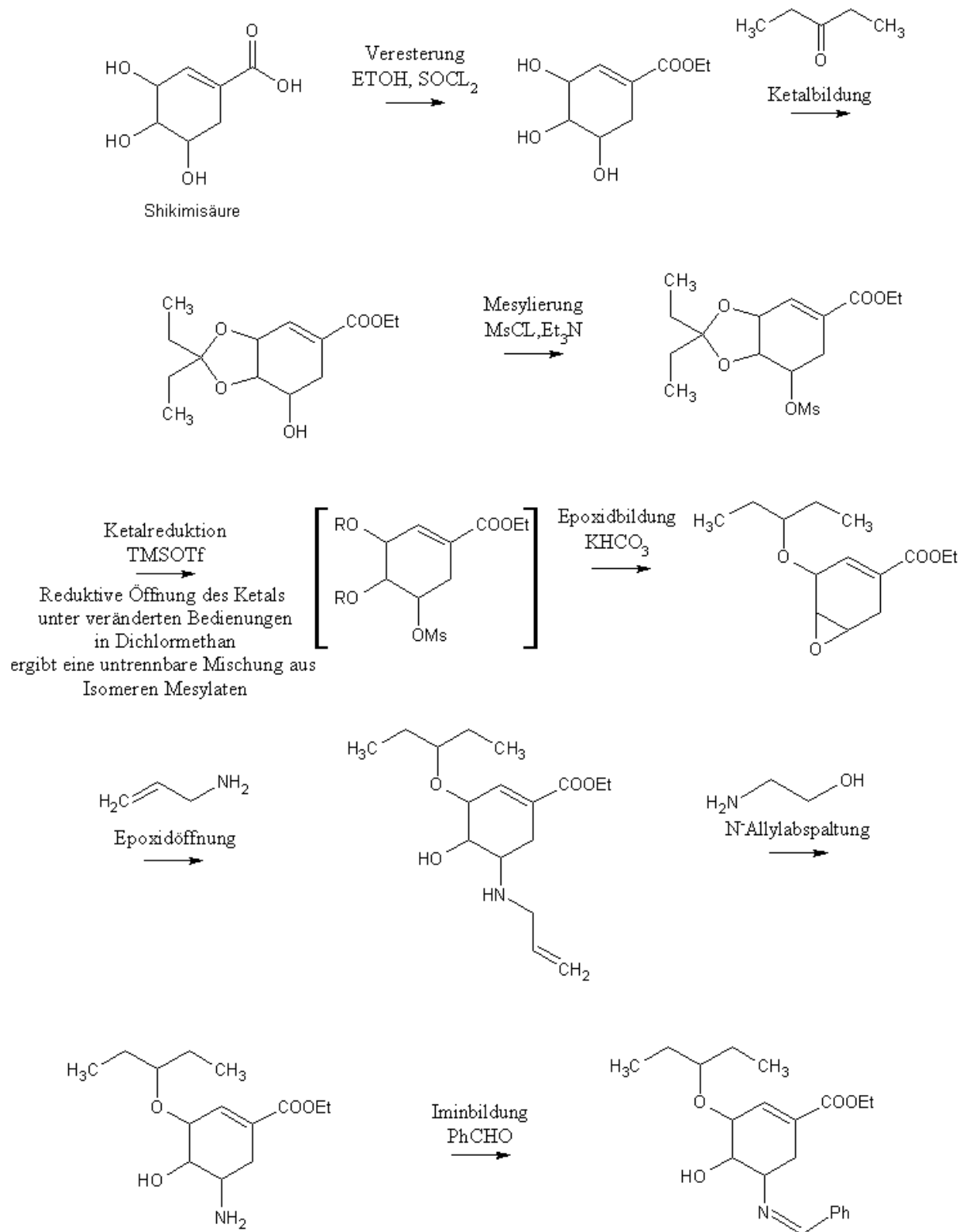


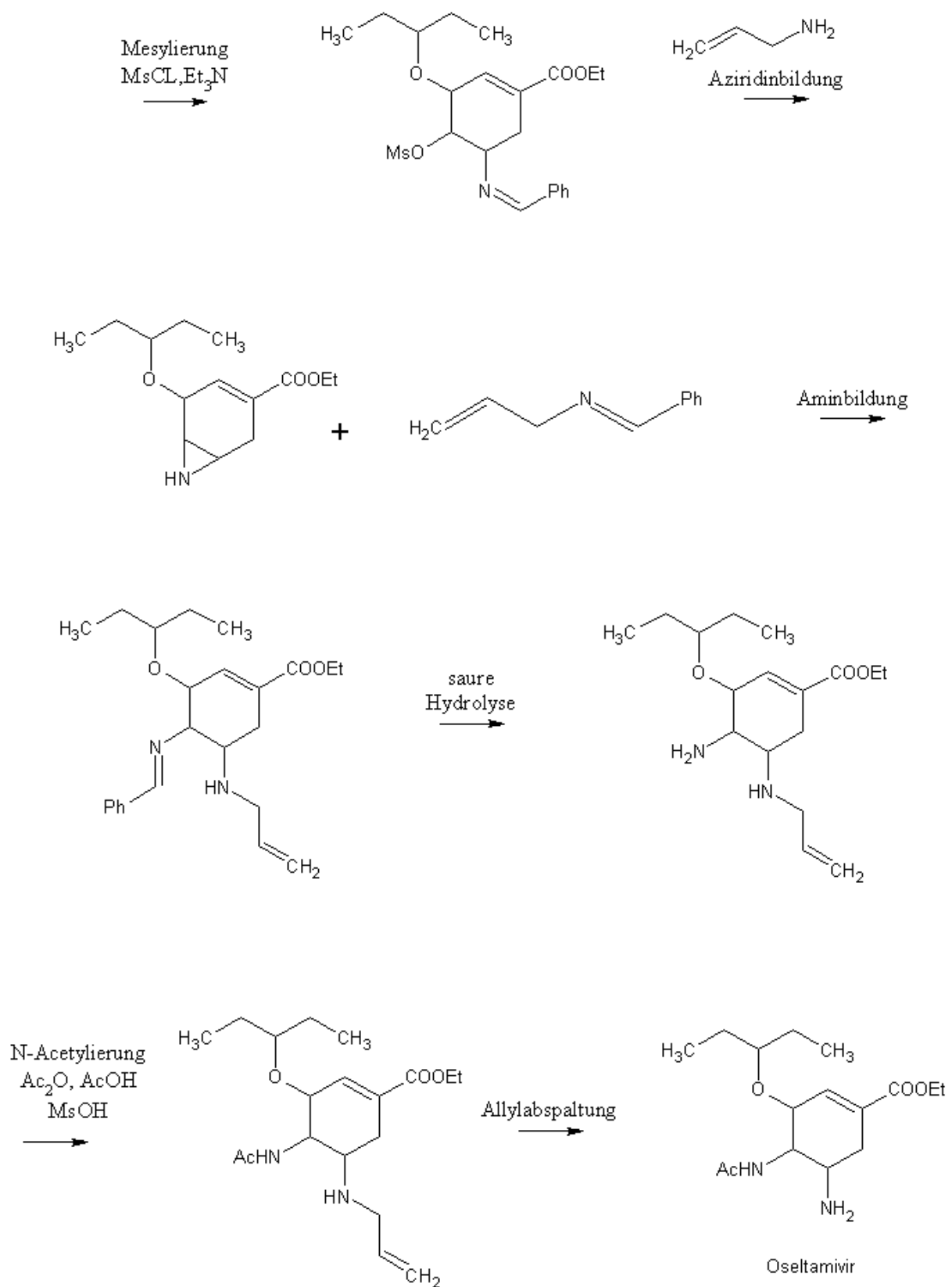
Nachweis mit Ehrlichs Reagenz



Schiffsche Base

5. Synthese [7]





6. Indikation [8]

Oseltamivir(Tamiflu) wird zur Therapie der Influenza eingesetzt. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden, wenn die Behandlung innerhalb von zwei Tagen nach erstmaligem Auftreten der Symptome begonnen wurde. Zudem kann Oseltamivir zur Postexpositionsprophylaxe der Influenza eingesetzt werden, bei Personen, die Kontakt mit einem diagnostizierten Influenzafall hatten.

7. Dosierung/ Art der Anwendung [8]

Die Therapie sollte innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten der Grippe-Symptome begonnen werden. Für Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahre beträgt die empfohlene Dosis zur Einnahme 75mg Oseltamivir zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen. Auch Kinder mit einem Körpergewicht über 40kg können die Dosierung für Erwachsene(75mg, 2x täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen einnehmen).

Bei Kleinkindern über einem Jahr und im Alter von zwei bis zwölf Jahren wird nach Gewicht dosiert, dafür stehen schwächere Präparate mit 30mg und 45mg Oseltamivir zur Verfügung.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird folgende Dosisreduktion empfohlen:

Behandlung: Bei Kreatinin-Clearance 11 ml/min bis einschließlich 30 ml/min beträgt die Tages-Dosis 60 bis 75 mg Oseltamivir, entspr. eine 75 mg-Kapsel einmal oder 30 mg-Kapseln/Suspension zweimal täglich.

Vorbeugung: Patienten mit Kreatinin-Clearance 11 ml/min bis einschließlich 30 ml/min nehmen 60 bis 75 mg Oseltamivir jeden 2. Tag ein, entspr. eine 75 mg-Kapsel alle 2 Tage oder 30 mg-Kapseln/Suspension einmal täglich.

Oseltamivir wird Patienten mit Kreatinin-Clearance 10 ml/min oder weniger nicht empfohlen.

8. Molekularer Wirkmechanismus/ Pharmakodynamisches Wirkprofil [8] [9]

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Arzneimittel

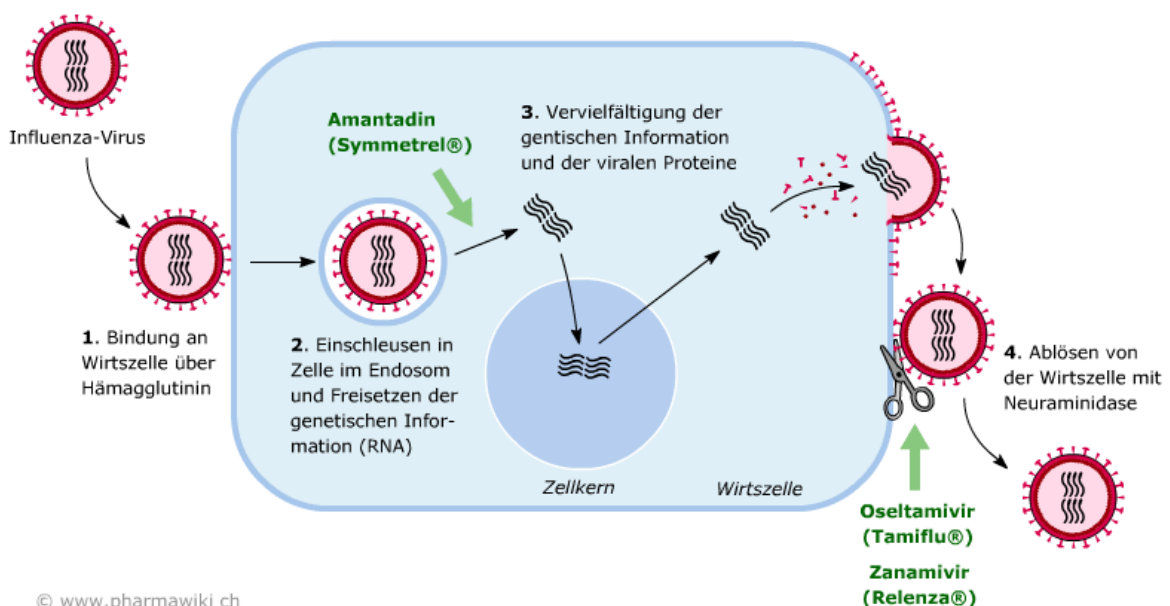
ATC-Code: J05AH02

Verbreitung des Virus im Körper:

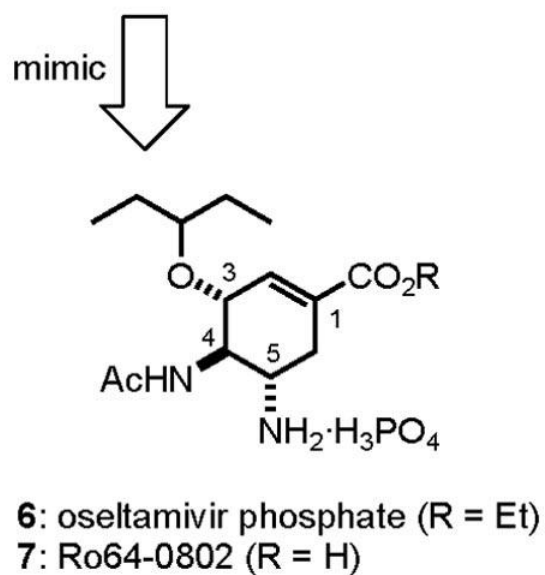
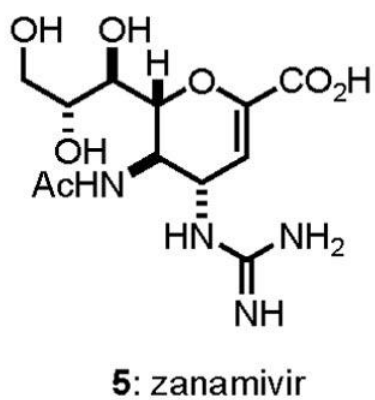
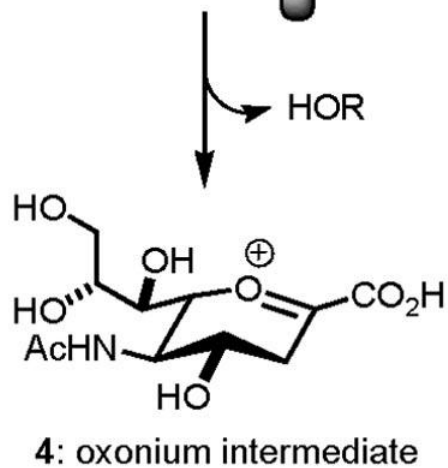
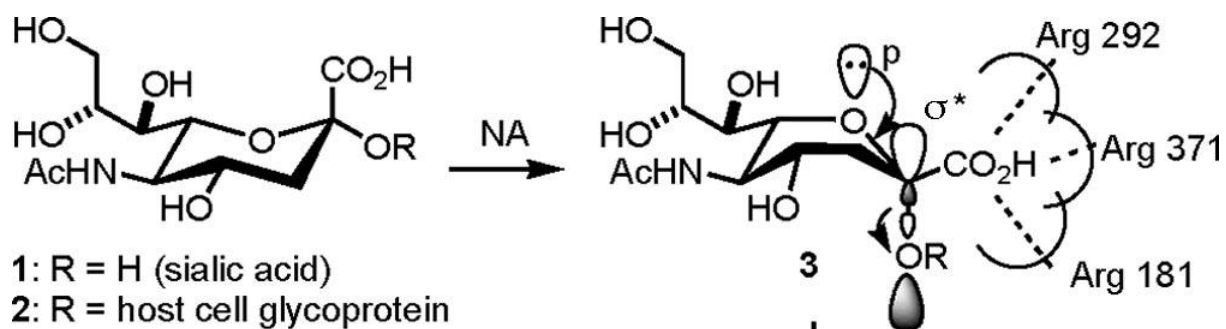
Das Influenzavirus wird über Hämagglutinin an die Wirtszelle gebunden. In der Wirtszelle wird die RNA des Virus freigesetzt und im Zellkern des Wirts vervielfältigt. Um weitere Wirtszellen befallen zu können, muss sich um die Virus-RNA eine neue Zelle bilden und sich von der bereits befallenen Wirtszelle ablösen, dazu wird Neuraminidase benötigt.

Um die Ausbreitung des Virus im Körper zu stoppen, wird die Ablösung des neu gebildeten Virus von der bereits befallenen Wirtszelle verhindert, indem man einen Neuraminidasehemmer einsetzt.

Medikamentöse Angriffspunkte im Replikationszyklus des Influenza-Virus



Die stabilere Sessel-Konformation der Sialinsäure mit der axial stehenden Carbonsäure-Gruppe wird bei Kontakt mit der Neuraminidase in die Wannen-Konformation umgeklappt, stabilisiert wird dies durch die Wechselwirkungen der Carbonsäuregruppe mit den drei Arginin-Gruppen der Neuraminidase. In der Wannen-Konformation steht das freie Elektronenpaar des Sauerstoffs axial und somit anti-parallel zum anti-bindenden Orbital des benachbarten Kohlenstoffatoms, dadurch ist eine Überlappung der Orbitale möglich. Dies führt dazu, dass eine Alkoholgruppe abgespalten wird, ein Oxonium-Intermediat wird generiert. Diese Konfigurationsänderung ist für die Abtrennung des Virus von der befallenen Wirtszelle nötig um weitere Wirtszellen befallen zu können, verhindert werden kann sie durch Neuraminidase-Hemmer, welche das reaktive Zentrum der Neuraminidase blockieren.



9. Pharmakokinetik [8]

Resorption

Nach oraler Einnahme von Oseltamivirphosphat (Prodrug) wird Oseltamivir rasch im Magen-Darm-Trakt resorbiert und überwiegend durch hepatische Esterasen nahezu vollständig in den aktiven Metaboliten Oseltamivircarboxylat umgewandelt. Mindestens 75% einer oralen Dosis gelangen als aktiver Metabolit in die systemische Zirkulation. Im Verhältnis zu dem aktiven Metaboliten beträgt die systemische Verfügbarkeit des Prodrug weniger als 5%. Die Plasmakonzentration von Prodrug und aktivem Metaboliten sind proportional zur Dosis und werden durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Oseltamivircarboxylat beträgt im Menschen im Steady State ca. 23l. Dieses Volumen entspricht der extrazellulären Körperflüssigkeit. Da die Neuraminidaseaktivität extrazellulär ist, verteilt sich Oseltamivircarboxylat an alle Orte der Virusausbreitung.

Die Bindung des Oseltamivircarboxylats an humane Plasmaproteine ist vernachlässigbar(ca. 3%).

Metabolismus

Oseltamivir wird durch überwiegend in der Leber vorkommende Esterasen nahezu vollständig in Oseltamivircarboxylat umgewandelt. In-vitro Studien zeigten, dass weder Oseltamivir noch der aktive Metabolit Substrate oder Inhibitoren für die vorherrschenden Isoenzyme des Cytochrom- P450-Systems sind. Phase-2-Konjugate von beiden Substanzen wurden in-vivo nicht identifiziert.

Elimination

Das resorbierte Oseltamivir wird primär(>90%) durch Umwandlung zu Oseltamivircarboxylat eliminiert. Dieses wird nicht weiter verstoffwechselt und wird durch den Urin ausgeschieden. Die Spitzenkonzentrationen von Oseltamivircarboxylat im Plasma nehmen mit einer Halbwertszeit von sechs bis zehn Stunden bei den meisten Probanden ab. Der aktive Metabolit wird vollständig durch renale Exkretion eliminiert. Die renale Clearance (18,8l/h) liegt über der glomerulären Sekretion, die zusätzlich zur glomerulären Filtration stattfindet. Weniger als 20% einer radioaktiv markierten oralen Dosis werden durch die Fäzes ausgeschieden.

10. Kontraindikation [8]

Oseltamivir ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff kontraindiziert.

Zudem liegen keine kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Oseltamivir bei Schwangeren vor. Es gibt aber begrenzte Daten aus der Erfahrung nach der Markteinführung und aus Berichten zu retrospektiven Beobachtungsstudien. Diese Daten, in Verbindung mit Studien an Tieren erbrachten keinen Hinweis auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft und die embryonale/letale oder postnatale Entwicklung. Eine Behandlung von Schwangeren mit Oseltamivir kann erwogen werden.

Bei laktierenden Ratten traten Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in die Milch über. Es liegen nur sehr begrenzte Informationen zu gestillten Kindern, deren Mütter Oseltamivir eingenommen hatten, und zum Übergang von Oseltamivir in die Muttermilch vor. Diese begrenzten Daten weisen darauf hin, dass Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in geringen Mengen in die Muttermilch übertreten. Diese geringen Mengen würden zu einer subtherapeutischen Dosis beim Säugling führen. Eine Behandlung von stillenden Frauen mit Oseltamivir kann erwogen werden, wenn ein klarer Nutzen für die Stillende ersichtlich ist.

11. Nebenwirkungen [10]

Die häufigsten Nebenwirkungen von Oseltamivir sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magen- bzw. Bauchschmerzen und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen treten meistens nur nach der ersten Einnahme des Arzneimittels auf und verschwinden üblicherweise wieder, wenn die Behandlung fortgesetzt wird. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen wird verringert, wenn das Arzneimittel mit Nahrung eingenommen wird.

Erwachsene und Jugendliche (Kinder im Alter von 13 Jahren und älter):

Andere, weniger häufige Nebenwirkungen, die auch durch die Virusgrippe verursacht sein können, sind Völlegefühl im Oberbauch, Blutung im Magen-Darm-Trakt, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Schwindel, Müdigkeit, Schlafstörungen, Hautreaktionen, leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen, Sehstörungen und Herzrhythmusstörungen.

Eine Virusgrippe kann mit einer Vielzahl von Symptomen, die das Nervensystem und das Verhalten betreffen, verbunden sein. Dies kann zum Beispiel Ereignisse wie Halluzinationen (Sinnestäuschungen), Delirium und abnormales Verhalten umfassen

und in einigen Fällen zum Tod führen. Diese Ereignisse können in Zusammenhang mit einer Gehirnentzündung oder mit nichtentzündlichen Erkrankungen des Gehirns auftreten, sie können aber auch ohne eine offensichtliche schwere Erkrankung auftreten.

Während der Behandlung mit Oseltamivir wurden Ereignisse wie Krampfanfälle und Delirium (einschließlich Symptome wie veränderter Bewusstseinsgrad, Verwirrung, abnormales Verhalten, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Alpträume) gemeldet. In sehr wenigen Fällen führten diese zu Verletzungen durch Unfälle, manchmal mit tödlichem Ausgang. Diese Ereignisse wurden vor allem bei Kindern und Jugendlichen gemeldet; traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. Der Beitrag von Oseltamivir zu diesen Ereignissen ist unbekannt. Derartige, das Nervensystem und die Psyche betreffende Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Virusgrippe gemeldet, die kein Oseltamivir eingenommen hatten.

Kinder (im Alter von 1 bis 12 Jahren):

Andere, weniger häufige Nebenwirkungen, die auch durch die Virusgrippe verursacht sein können, sind Ohrentzündung, Lungenentzündung, Entzündung der Nasennebenhöhlen, Bronchitis, Verschlechterung eines bestehenden Asthmas, Nasenbluten, Erkrankungen der Ohren, Entzündungen der Haut, Lymphknotenschwellung, Bindehautentzündung, Sehstörungen und Herzrhythmusstörungen.

12. Wechselwirkungen [8]

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oseltamivir, wie eine schwache Proteinbindung und ein von CYP450- und Glucoronidasystemen unabhängiger Metabolismus lassen darauf schließen, dass klinisch bedeutsame Wechselwirkungen über diese Mechanismen unwahrscheinlich sind.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung von Probenecid erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid, einem potenten Inhibitor des anionischen Weges der renalen tubulären Sekretion, führt zu einem circa zweifachen Konzentrationsanstieg des systemisch verfügbaren aktiven Metaboliten von Oseltamivir.

Oseltamivir besitzt keine kinetische Interaktion mit Amoxicillin, dieses wird über den gleichen Stoffwechselweg ausgeschieden., was darauf hindeutet, dass die Interaktion von Oseltamivir bei diesem Stoffwechselweg schwach ist.

Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen, im Hinblick auf Konkurrenz um die renale tubuläre Sekretion, sind wegen der bekannten therapeutischen Breite der meisten dieser Substanzen, der Eliminationscharakteristika des aktiven Metaboliten sowie der Exkretionskapazität dieser Stoffwechselwege unwahrscheinlich. Dennoch ist bei gleichzeitiger Anwendung von Oseltamivir und Wirkstoffen mit einer geringen therapeutischen Breite, die über den gleichen Weg ausgeschieden werden(z.B. Chlorpropamid, Methotrexat, Phenylbutazon) Vorsicht geboten.

13. Anhang

Literaturverzeichnis

- [1] <http://www.apotheken-umschau.de/do/extern/medfinder/medikament-arzneimittel-information-Tamiflu-75mg-Hartkapseln-A86886.html>
- [2] Ischikawa, Hayato; Suzuki, Takaki; Hayashi, Yujiro
Angewandte Chemie, International Edition, 2009; page 1304-1307
- [3] Arai, Takuya; Konno, Fujiko; Ogawa, Masanao; Zhang, Ming-Rong;
Suzuki, Kazutoshi
Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, page 350-354
- [4] Tokyo University of Science Educational Foundation Administrative
Organization Patent EP2301911 A1 2011
- [5] Tokyo University of Science Educational Foundation Administrative
Organization Patent EP2301911 A1 2011
- [6] Skript „Arzneibuchmethoden unter Einbeziehung der organischen
Reaktivitätsanalytik“ (Dr. Thomas Lemster)
- [7] http://www.columbia.edu/cu/chemistry/groups/synth-lit/MIR2009/2009_08_14-LAmbrosini-Tamiflu.pdf
- [7] http://www.chm.bris.ac.uk/motm/tamiflu/big_synthesis.htm
- [8] <http://www.apotheken-umschau.de/do/extern/medfinder/medikament-arzneimittel-information-Tamiflu-75mg-Hartkapseln-A86886.html>

[9] http://www.akoci.uni-hannover.de/AK_Kalesse/OCF-vortraege0910WS/Handout_Tamiflu.pdf

[10]<http://www.apotheken-umschau.de/do/extern/medfinder/medikament-arzneimittel-information-Tamiflu-75mg-Hartkapseln-A86886.html>