

Mefenaminsäure

2-(2,3-Dimethylanilino)benzoesäure,

Peter Bützer

Inhalt

1	Chemische Charakterisierung	1
2	Markennamen.....	2
3	Galenische Form, Wirkstoffmenge pro Dosis	2
4	Wirkung	2
5	Indikationen/Anwendungen	2
6	Dosierung	2
7	Pharmakokinetik	3
7.1	Resorption	3
7.2	Verteilung	3
7.3	Metabolismus	3
7.4	Elimination.....	3
7.5	Toxizität	4
8	Aufgaben	4
9	Lösungen.....	5

1 Chemische Charakterisierung

Ein Derivat der 2-Amino-benzoesäure (Anthranilsäure)

$C_{15}H_{15}NO_2$,

CAS-Nr.: 61-68-7

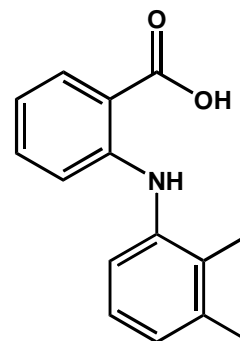
Smiles : O=C(O)C1=CC=CC=C1NC2=CC=CC(C)=C2C

InChI=1/C15H15NO2/c1-10-6-5-9-13(11(10)2)16-14-8-4-3-7-12(14)15(17)18/h3-9,16H,1-2H3,(H,17,18)

M: 241.28 g/mol

pKs: 4.2

Mefenaminsäure wurde 1961 von Parke Davis als Medikament patentiert.



Konstitution	Modell mit Elektronenhülle	Elektronenhülle: Rot: hohe Dichte, Blau: kleine Dichte

2 Markennamen

Mefenamic acid, Mefe-Basan, Mefenacid, Melur, Mephadolor, Ponstel, Ponstan, Spiralgin

3 Galenische Form, Wirkstoffmenge pro Dosis

1 Filmtablette enthält 500 mg Mefenaminsäure.

1 Kapsel enthält 250 mg Mefenaminsäure.

1 Suppositorium enthält 125 mg bzw. 500 mg Mefenaminsäure.

4 Wirkung

Mefenaminsäure ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID). Die Wirkung von Mefenaminsäure beruht hauptsächlich auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese. Bei den Prostaglandine nimmt man an, dass sie Entzündungssymptome auslösen können. Nanogramm Mengen von Prostaglandine E2 führen z.B. zu Erythem (Hautrötung) und Hyperämie (verstärkte Durchblutung eines Gewebes bzw. Organs). Prostaglandine senken die Erregungsschwelle der schmerzleitenden C-Fasern senken und sensibilisieren damit auch für Schmerzen.

Kurz zusammengefasst wirkt Mefenaminsäure schmerzlindernd (analgetisch), fiebersenkend (antipyretisch), entzündungshemmend (antiphlogistisch), beweglichkeitsverbessernd, schwellungsverringend.

5 Indikationen/Anwendungen

Akute und chronische Schmerzen, insbesondere Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen, Muskelschmerzen, Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule (Bandscheiben-Beschwerden, Schulter-Hals-Syndrom und analoge Symptome), Schmerzen nach Operationen und Verletzungen sowie Kopf-, Zahn- und Ohrenscherzen (insbesondere Schmerzen nach Zahnextraktionen). Primäre Dysmenorrhoe (Regelbeschwerden). Funktionelle Hypermenorrhoe (Starke und lang andauernde Regelblutung) sowie durch Intrauterinspiralen bedingte Hypermenorrhoe.

Mefenaminsäure kann ferner bei grippalen Infekten zur gleichzeitigen Fiebersenkung und Schmerzlinderung angewendet werden. Sie eignet sich ausserdem zur symptomatischen Behandlung bei anderen fieberhaften Infektionskrankheiten, insbesondere wenn sie im oberen Atmungstrakt lokalisiert sind.

6 Dosierung

Mefenaminsäure Filmtabletten und Kapseln: Im Allgemeinen nehmen Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre 3x täglich 1 Filmtablette à 250-500 mg bzw. 3x täglich 2 Kapseln Mefenaminsäure während einer Mahlzeit ein. Je nach Bedarf kann diese Dosis reduziert oder erhöht werden. Eine Tagesdosis von 2,0 g (= 4 Filmtabletten bzw. 8 Kapseln) sollte nicht überschritten werden.

Mefenaminsäure Suppositorien: Die übliche Dosierung beträgt 3x täglich 1 Suppositorium zu 500 mg. Bei langfristiger Verabreichung von Mefenaminsäure Suppositorien können in Einzelfällen lokale Irritationen auftreten. Es wird deshalb

empfohlen, Mefenaminsäure Suppositorien nicht länger als 7 Tage hintereinander anzuwenden.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Kinder von 6 Monaten bis 14 Jahren erhalten als Einzeldosis bei oraler Applikation (Suspension oder Kapseln) ca. 6,5 mg/kg Körpergewicht, bei rektaler Applikation (Suppositorien) 12 mg/kg Körpergewicht.

Kindern sollte Mefenaminsäure nur kurzfristig verabreicht werden, es sei denn zur Behandlung des Morbus Still (Bei dem Morbus Still handelt es sich um eine Sonderform der rheumatoiden Arthritis. Sie tritt bei Jugendlichen auf und befällt neben den Gelenken auch andere Organsysteme).

7 Pharmakokinetik

7.1 Resorption

Mefenaminsäure wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die Resorptionsquote beträgt mehr als 70%. Maximale Plasmaspiegel werden 1-3 Stunden nach Applikation erreicht. Die Plasmaspiegelverläufe sind von der Dosis linear abhängig.

7.2 Verteilung

Wie alle nicht-steroidalen Analgetika wird auch Mefenaminsäure stark an Plasmaproteine gebunden (90-99%), sie ist in der Lage, die Placentaschranke zu durchdringen. Weniger als 1% der Serumkonzentration wird in der Muttermilch gefunden. Mefenaminsäure sammelt sich wie alle nichtsteroidalen Entzündungshemmer als schwache Säure in "sauren" Geweben an, wie z.B. Entzündungsexudat, Magen, Niere.

7.3 Metabolismus

Die Substanz unterliegt einer intensiven Biotransformation. Als Hauptmetaboliten entstehen das 3-Hydroxymethyl- und das 3-Carboxylderivat. Beide Metaboliten werden teilweise glukuronidiert und zeigen nur noch schwache analgetische und entzündungshemmende Wirkung.

7.4 Elimination

Die Plasma-Halbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden. Die Ausscheidung der Mefenaminsäuremetaboliten erfolgt zu ca. zwei Drittel mit dem Urin. Zu 20 - 25% erfolgt die Ausscheidung mit dem Kot. Der Anteil an freier Mefenaminsäure im Urin beträgt weniger als 5%.

Zusammenfassung

Pharmakodynamik/Kinetik¹

Maximaler Plasmaspiegel: 1-3 Stunden

Maximaler Effekt nach 2-4 Stunden

Wirkungsdauer: 6 Stunden

Halbwertszeit der Elimination: 3.5 Stunden

7.5 Toxizität

Mefenaminsäure LD50 oral (mg/kg) Maus: 525-600, Ratte: 740

LD50 i.v.: Maus 96 mg/kg, Ratte 112 mg/kg

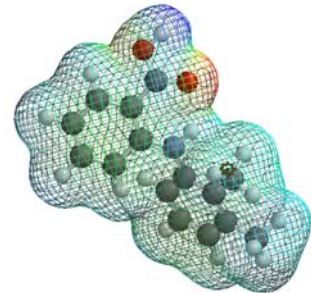
8 Aufgaben

1. Welche funktionellen Gruppen enthält Mefenaminsäure?
2. Wie sieht das dreidimensionale Modell des Moleküls aus?
3. Wie gross ist die therapeutische Breite? (Dosis-Wirkungs-Kurven)
4. Wie ist der zeitliche Verlauf der Konzentration im Blut?
5. Was ist der pH-Wert, wenn 500 mg Mefenaminsäure in 0.2 l Wasser gelöst werden?

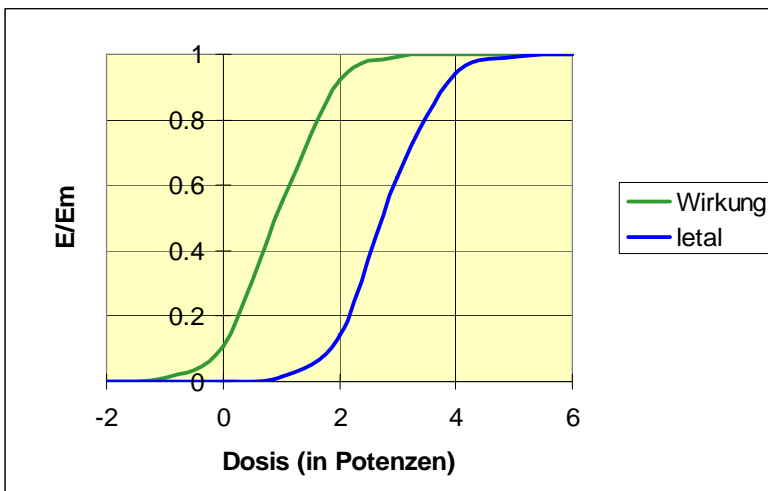
¹ University of Maryland Medical Center (UMMC), Mefenamic Acid,
<http://www.umm.edu/altmed/drugs/mefenamic-acid-080750.htm>, 2008-06-06

9 Lösungen

1. Welche funktionellen Gruppen enthält Mefaminsäure?
Aromaten (2), Carbonsäure, sekundäres Amin, Methylgruppen (2)
2. Wie sieht das dreidimensionale Modell des Moleküls aus?
3. Wie gross ist die therapeutische Breite? (Dosis-Wirkungs-Kurven)



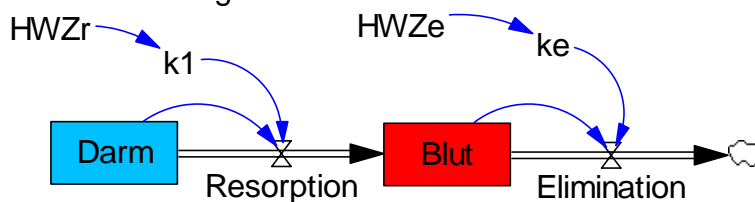
Therapeutische Breite: Tagesdosis $2000/60 = 33$ oder besser
Tablette $500/60 = 8.3$ ca. $600/33 = 18$ bis $600/8.3 = 72$ d.h.
eher klein.



4. Wie ist der zeitliche Verlauf der Konzentration im Blut?

Simulation (Typ 4)²

Simulationsdiagramm:



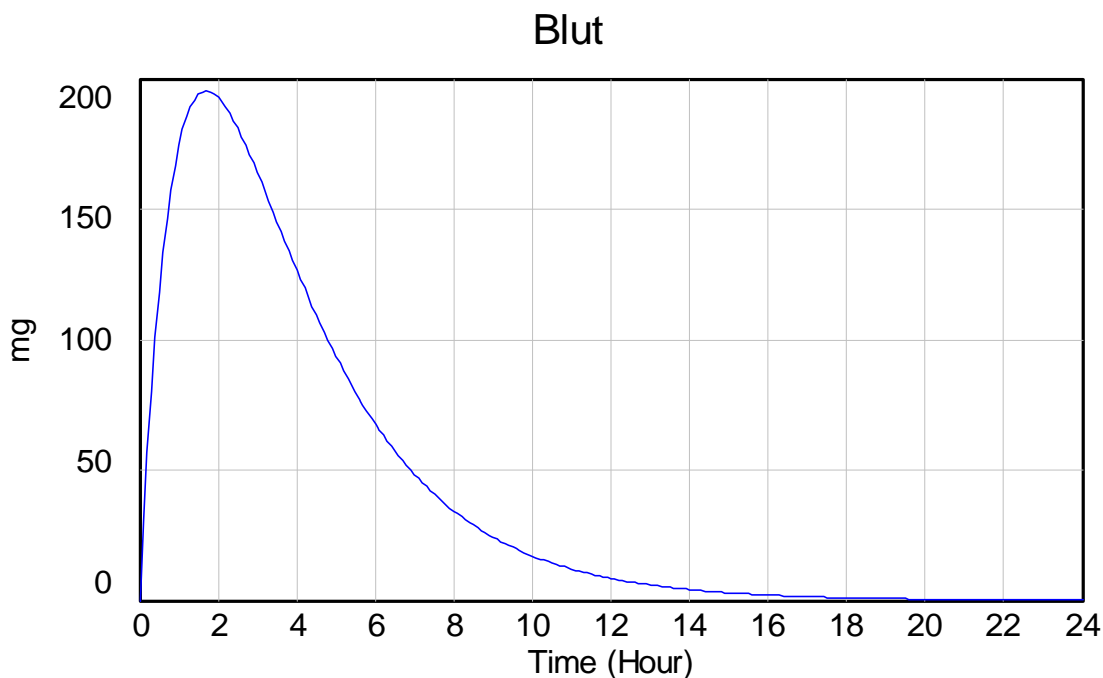
Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- (01) Blut= INTEG (+Resorption-Elimination, 0)
Units: mg
- (02) Darm= INTEG (-Resorption, 500*0.7)
Units: mg
Verfügbarkeit 70%
- (03) Elimination= ke*Blut
Units: mg/Hour

² Bützer Peter, Roth Markus, Die Zeit im Griff, Systemdynamik in Chemie und Biochemie, verlag pestalozzianum, Zürich 2006, S. 57ff

- (04) FINAL TIME = 24
Units: Hour
The final time for the simulation.
- (05) HWZe= 2
Units: Hour [2,4]
- (06) HWZr= 0.8
Units: Hour
- (07) INITIAL TIME = 0
Units: Hour
The initial time for the simulation.
- (08) k1= LN(2)/HWZr
Units: 1/Hour
- (09) ke= LN(2)/HWZe
Units: 1/Hour
- (10) Resorption= k1*Darm
Units: mg/Hour
- (11) SAVEPER = TIME STEP
Units: Hour [0,?]
The frequency with which output is stored.
- (12) TIME STEP = 0.1
Units: Hour [0,?]
The time step for the simulation.

Zeitdiagramm:



Blut : Current

5. Was ist der pH-Wert, wenn 500 mg Mefenaminsäure in 0.2 l Wasser gelöst werden?

$$\text{pH} = \frac{1}{2} * (\text{pKs} - \log(c)) = \frac{1}{2} * (4.2 - \log(0.5/241.29/0.2)) = 3.09$$