

PRO DRUG DAN APLIKASINYA

Tim pengampu blok 8
Prodi farmasi fkik umy
November 2021



AWAL MULA PERKEMBANGAN PRODRUG

- Albert pertama kali memperkenalkan istilah "prodrug" pada tahun 1958
- Menjelaskan senyawa yang mengalami biotransformasi sebelumnya memunculkan efek farmakologis mereka yaitu **“terapeutik agen yang tidak aktif tetapi dapat diubah menjadi satu atau lebih banyak metabolit aktif”**
- **10% obat yang beredar di dunia adalah prodrug**
- Awal mula modifikasi struktur kloramfenikol : k sodium succinat (kelarutan baik dlm air) dan k palmitat (suspense anak)

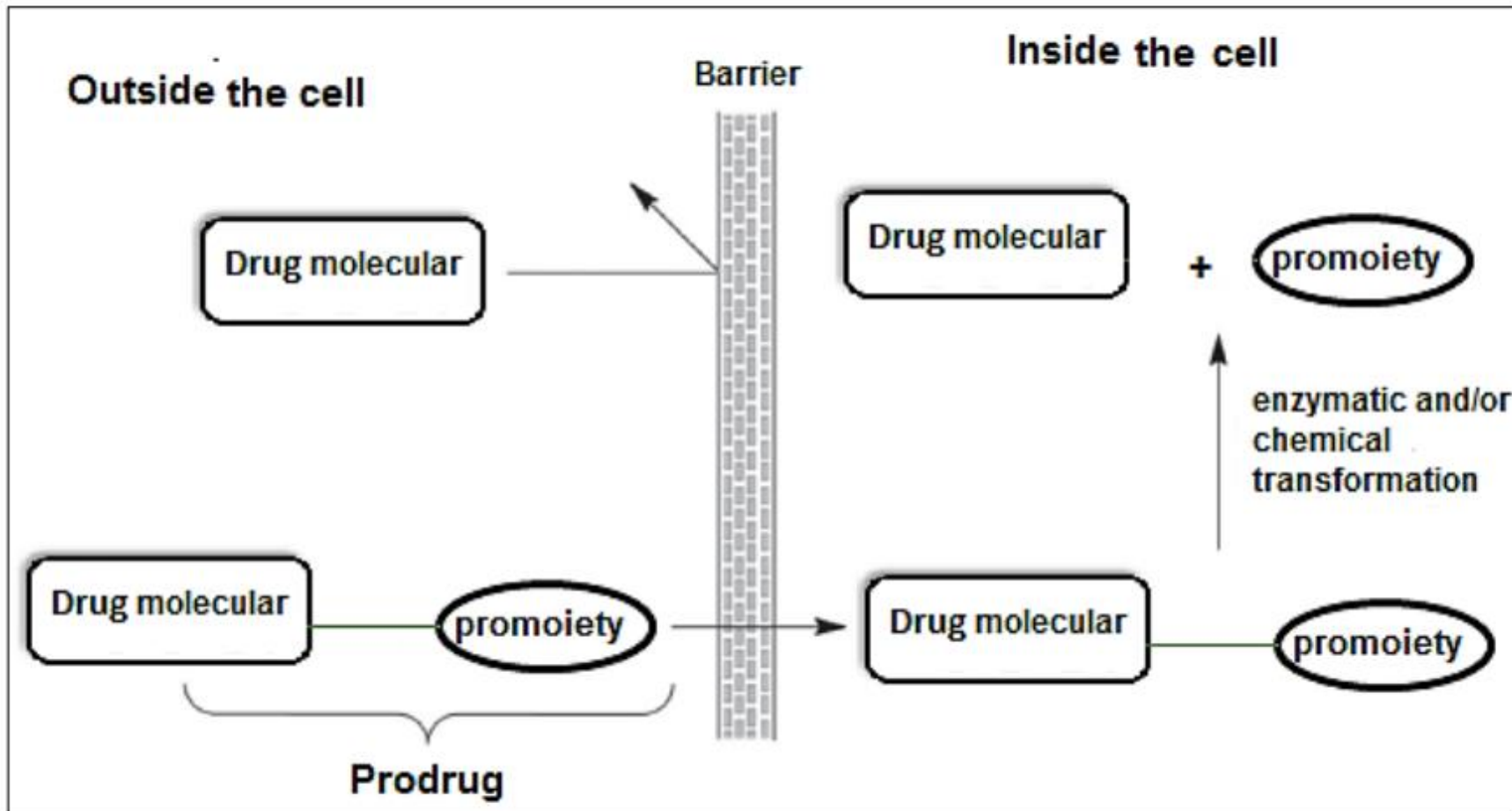
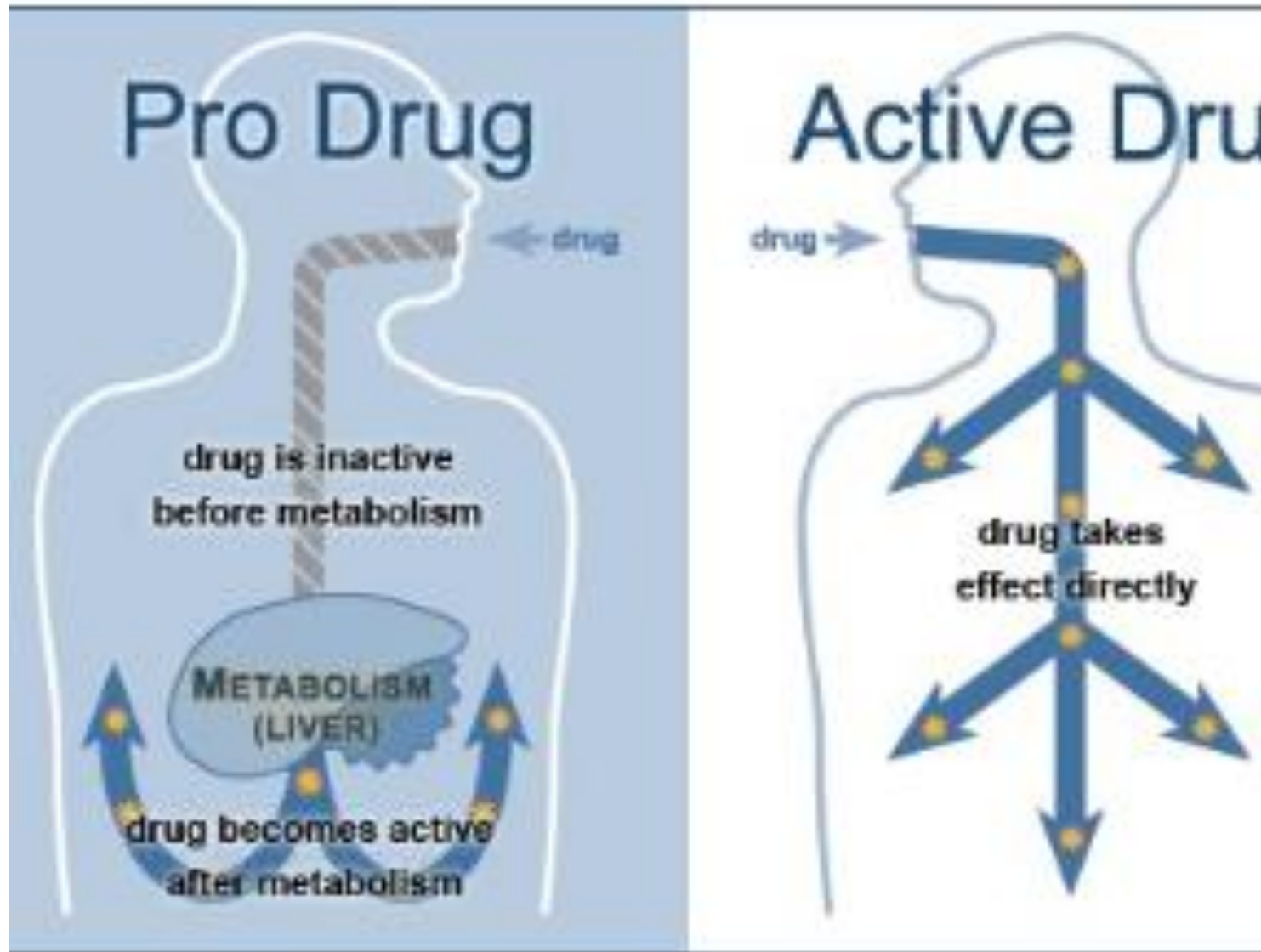


Fig. 1: A Simplified Illustration of Prodrug Concept.

Di dalamnya ada kemelekatan dari bagian aktif dengan bagian tidak aktif yang harus dipecah dalam tubuh oleh aktifitas enzim. Bagian yang tidak aktif harus bersifat tidak beracun dan sebaiknya cepat dihilangkan dari tubuh.

Promoiety (molekul lain yg mengikat obat) mengubah sifat fisika obat dalam air atau lemak atau memberikan penghantar langsung pada yg dituju

KONSEP PRODRUG



- Secara umum prodrugs merupakan turunan dari bagian aktif obat, dirancang untuk mengalami konversi dalam tubuh dan untuk mengatasi obat yang tidak diinginkan secara karakteristik.
- Modifikasi kimiawi dari obat dirancang untuk diaktifkan untuk menghasilkan **obat induk aktif (parent drug)** setelah enzimatik atau reaksi kimia setelah mereka diberikan ke dalam tubuh

Biotransformation: Prodrugs

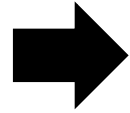
Dr. Steven Farmer



**KENAPA HARUS DIBUAT
PRODRUG??**

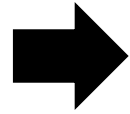
- Alasan di balik penggunaan prodrugs umumnya untuk mengoptimalkan apa yang disebut "**Drug Like Properties**" (sifat obat yang diinginkan) [yaitu, penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME)] karena **sifat sifat itu dapat menyebabkan masalah yang cukup besar** dalam pengembangan obat berikutnya, jika sifat ADME yang dimiliki tidak menguntungkan.
- Hampir semua obat memiliki sifat fisikokimia dan biologi yang tidak diinginkan seperti bioavailabilitas yang rendah, rendahnya tingkat absorpsi obat, efek samping, first pass effect metabolisme dll.
- Kemanjuran terapi obat ini dapat dengan mudah diperbaiki dengan menghilangkan masalah baik secara fisika, kimia atau biologi.
- Reaksi paling umum untuk aktivasi carrier grup yg berhubungan dg prodrug adalah hidrolisis

Physical



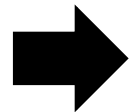
controlled release formulation such as sustained release, prolong release formulation etc.

Biological



to alter the route of administration which may or may not be acceptable to patient.

Chemical



include introduction of prodrug which is **best among** physical and biological means

TUJUAN DESAIN PRO DRUG

Pharmaceutical :

- To improve solubility (e.g., corticosteroids).
- To improve chemical stability (e.g., dopamine).
- To improve organoleptic properties (e.g, chloramphenicol palmitate is sparingly soluble prodrug of chloramphenicol, which is practically tasteless due to its low aqueous solubility as well as it is hydrolysed to active chloramphenicol by the action of pancreatic lipase).
- To decrease irritation and pain.

Memperbaiki Rasa Obat

Salah satu alasan yang menjadi factor penyebab **rendahnya tingkat kepatuhan pasien** dalam minum obat adalah **rasa obat** yang tidak enak → pahit, asam

Ada 2 pendekatan yang dapat digunakan untuk mengatasi rasa tidak pada obat :

1. Mengurangi kelarutan obat di dalam saliva
2. Mengurangi afinitas obat dengan reseptor pada indra perasa

TABLE 6.1
Prodrugs with Improved Taste

<i>Parent Drug</i>	<i>Prodrug with Improved Taste</i>
Chloramphenicol	Palmitate ester
Clindamycin	Palmitate ester
Sulfisoxazole	Acetyl ester
Triamcinolone	Diacetate ester

Mengurangi Nyeri pada GI

- Beberapa obat dapat menyebabkan iritasi lambung atau kerusakan pada obat itu sendiri apabila melewati GI.

Prodrugs to Reduce Gastric Irritation	
<i>Parent Drug</i>	<i>Prodrugs That Cause Little/ No Gastric Distress</i>
Salicylic acid	Salsalate, Aspirin
Diethyl stilbestrol	Fosfestrol
Kanamycin	Kanamycin pamoate
Phenylbutazone	N-methyl piperazine salt
Nicotinic acid	Nicotinic acid hydrazide
Oleandrin	Oleandrin acetate

Reduction of Pain on Injection

Intramuscular injections are particularly painful when the drug precipitates or penetrates into the surrounding cells or when the solution is strongly acidic, alkaline or alcoholic; for example, the low aqueous solubility of clindamycin hydrochloride and the alkaline solution of phenytoin are responsible for pain on injection. This can be overcome by use of more water soluble prodrugs of such agents, for example, the 2'-phosphate ester of clindamycin.



Pharmacokinetic:

- To improve oral absorption or permeability and thus increase bioavailability(ampicillin,Epinephrine),
- To decrease first pass metabolism (propranolol)
- To improve absorption by non oral routes
- To provide organ or tissue selective delivery of active agent.

Enhancement of Bioavailability (Lipophilicity)

Most drugs are absorbed by passive diffusion for which lipophilicity is an important prerequisite. Two reasons can be attributed to the enhanced oral bioavailability of lipophilic compounds:

1. The lipophilic form of a drug has enhanced membrane/water partition coefficient as compared to the hydrophilic form thus favoring passive diffusion; for example, the pivampicillin, bacampicillin and talampicillin prodrugs of ampicillin are more lipophilic, better absorbed (above 98%) and rapidly hydrolyzed to the parent drug in blood, and
2. The lipophilic prodrugs, for example, the esters of erythromycin, have poor solubility in gastric fluids and thus greater stability and better absorption.



Salah satu keuntungan dari peningkatan bioavailabilitas obat dengan meningkatkan lipofilisitas obat adalah mengurangi dosis obat yang dibutuhkan

Prevention of Presystemic Metabolism

Several corticosteroids undergo extensive first-pass hepatic metabolism which can be prevented by use of their ester or ether prodrugs - for example, triamcinolone acetonide. Propranolol is another drug with high first-pass hepatic extraction; its hemisuccinate prodrug is resistant to esterases of liver. The first-pass hepatic metabolism of opiate narcotic agonists or antagonists can be reduced by protecting the enzyme labile phenolic hydroxy group (that undergoes rapid glucuronidation) by forming a prodrug with aspirin. The parent drug is regenerated during first-pass transit of the prodrug through the liver.

Pharmacodynamics :

- To avoid adverse effects or toxicities
- To improve site specificity (i.e., that the site of action of an active drug is rather nonspecific such as anticancer agents)

Upaya untuk
meningkatkan
obat pada target
aksi obat



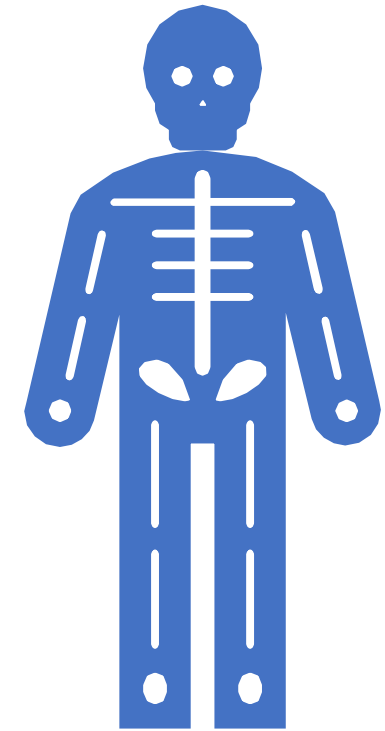
These problems can be overcome by targeting the drug to its site of action by altering its disposition characteristics. There are several approaches to drug targeting and prodrug design is one of them. The prodrug is converted into its active form only in the target organ/tissue by utilizing either specific enzymes or a pH value different from the normal pH for activation. Some of the important examples of site specific drug delivery are discussed below.

Table 1. Examples of prodrug and the purpose of modification.

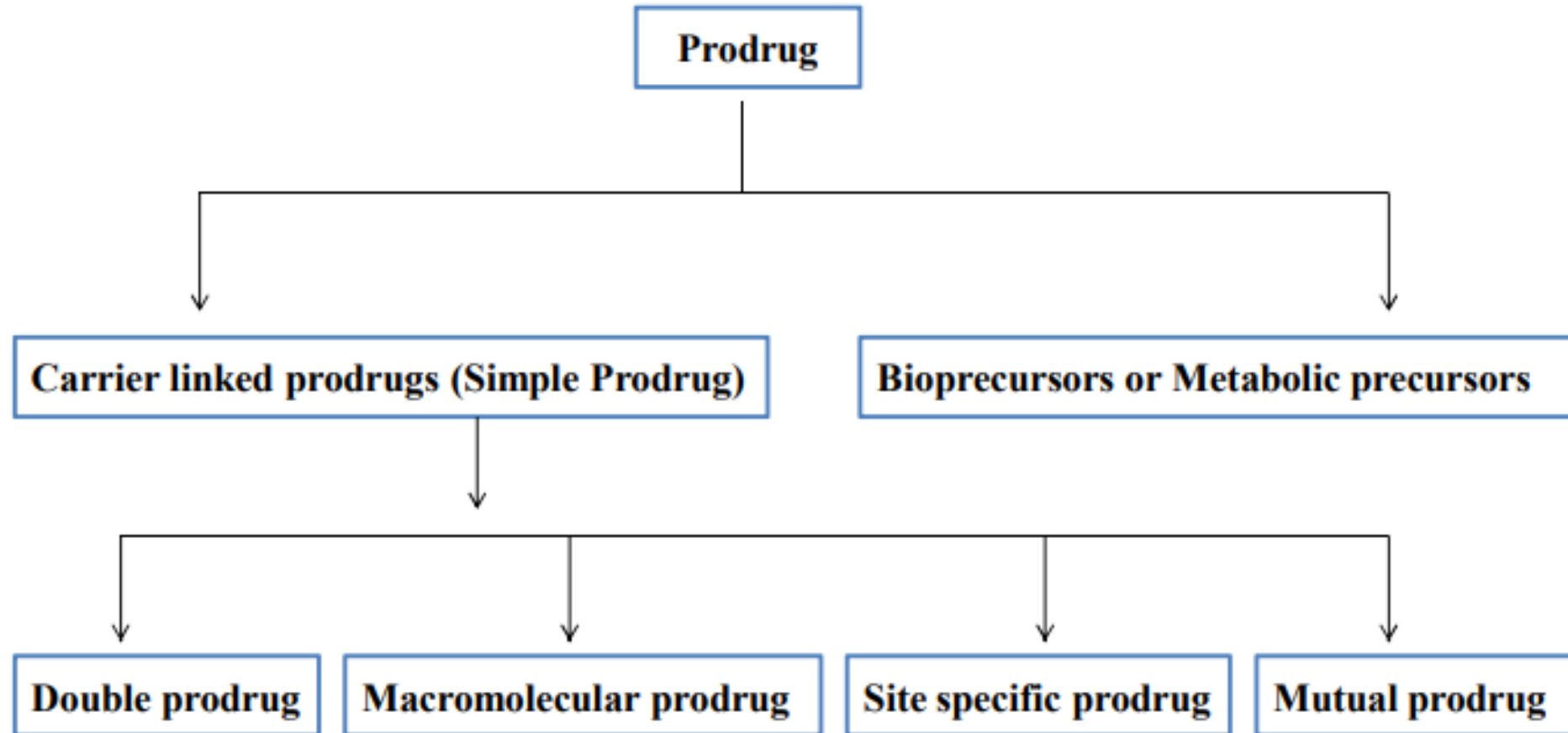
Parent Drug	Prodrug	Reason of Modification
Amoxicillin	Sarmoxicillin	Increase distribution
Ampicillin	Bacampicillin, Pivampicillin, Talampicillin	Increase distribution
Ampicillin	Hetacillin Enhance Bioavailability	Increase stability
Carbencillin	Carfecillin, Carindacillin	Enhance Bioavailability
Chloramphenicol	Chloramphenicol palmitate ester	Improve Taste
Chloramphenicol	Chloramphenicol succinate ester	Water solubility
Clindamycin	Clindamycin palmitate ester	Improve taste
Clindamycin	Clindamycin 2' phosphate ester	Decrease pain on injection
Cefamandole	Cefamandole nafate ester	Stability
Cycloserine	Pentizidone	Stability
Diethylstilbestrol	Fostestrol	Decrease gastric distress
Dopamine	L-dopa	Delivery to brain
Epinephrine	Dipirefrin	Corneal penetration
Erythromycin	Erythromycin ethylsuccinate	Gastric stability
Estradiol	Estradiol cypionate	Extend duration
Elilefrine	Elilefrine stearate ester	Bioavailability
Fluphenazine	Fluphenazine decanoate	Long acting depot injections
Formaldehyde	Methenamine	Urinary tract delivery
Metronidazole	Amino acid esters,	Water solubility
	Benzoyl derivative	Mask taste
Naloxone	Mono and disulphate ester	Extend duration
Nitrogen Mustard	Amide derivative	Delivery to neoplastic tissue
Salicylic acid	Salsalate	Gastrointestinal tolerance and bioavailability
Sulfisoxazole	Acetyl esters	Improve taste
Testosterone	Testosterone propionate	Extend duration
Triamcinolone	Acetonide	Increase topical activity

**BAGAIMANA PRO DRUG
YANG IDEAL??**

1. Prodrug harus secara efektif dikonversi menjadi bentuk aktif obat, setelah adanya proses enzimatik
2. Hasil uraian dari prodrug tidak boleh bersifat toksik

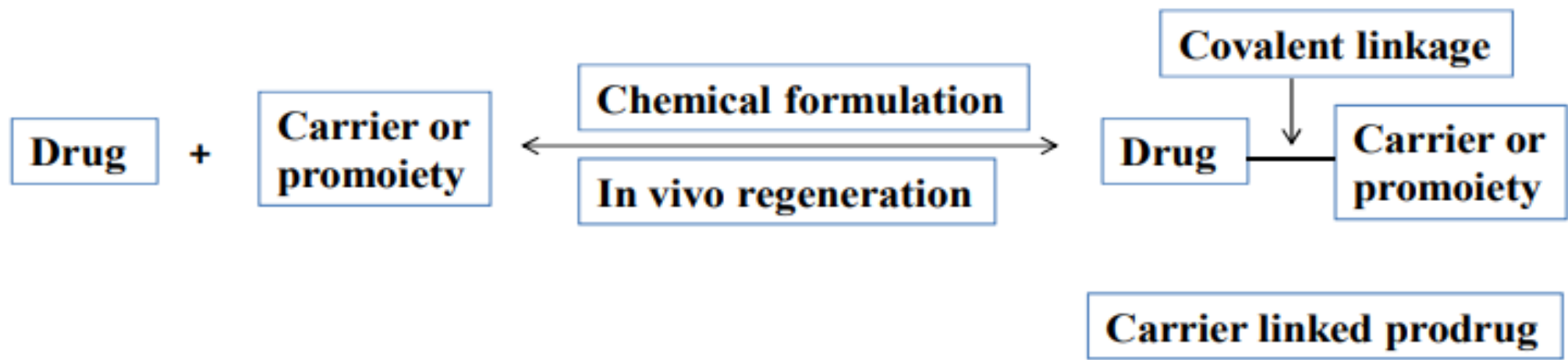


KLASIFIKASI PRO DRUG



Carrier Linked Pro Drug

- Produk yang terdiri dari zat aktif yang digabungkan dengan suatu carrier group yang dapat dihilangkan secara enzymatic (ex: ester).
- Carrier group harus secara biologi tidak aktif dan tidak toksik ketika dilepaskan dari obat.
- **Carrier Linked Pro Drug → pembawa obat yang terikat pada obat**



- The major groups of carrier-linked prodrugs are esters and amides; other groups include phosphates, carbamates, carbonates, oximes, imines and N-Mannich bases (beta-amino ketone carrying compounds)

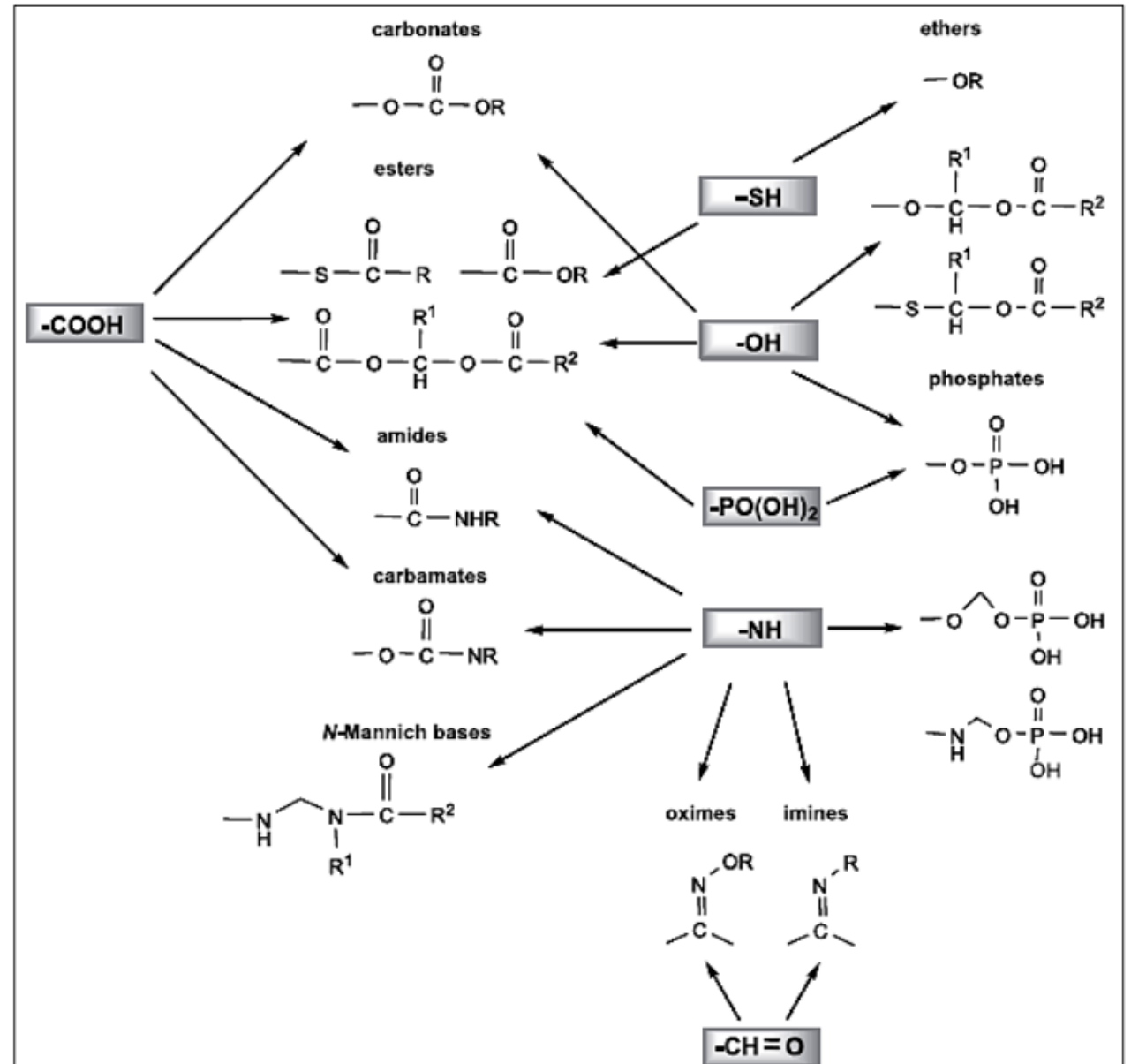
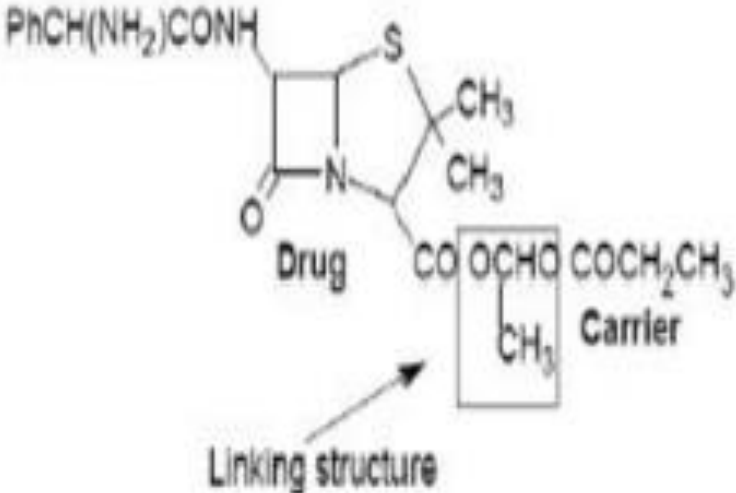
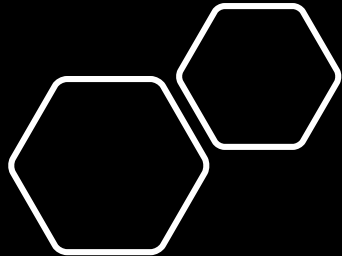


Fig. 2: Functional Groups Utilized in Prodrug Design.



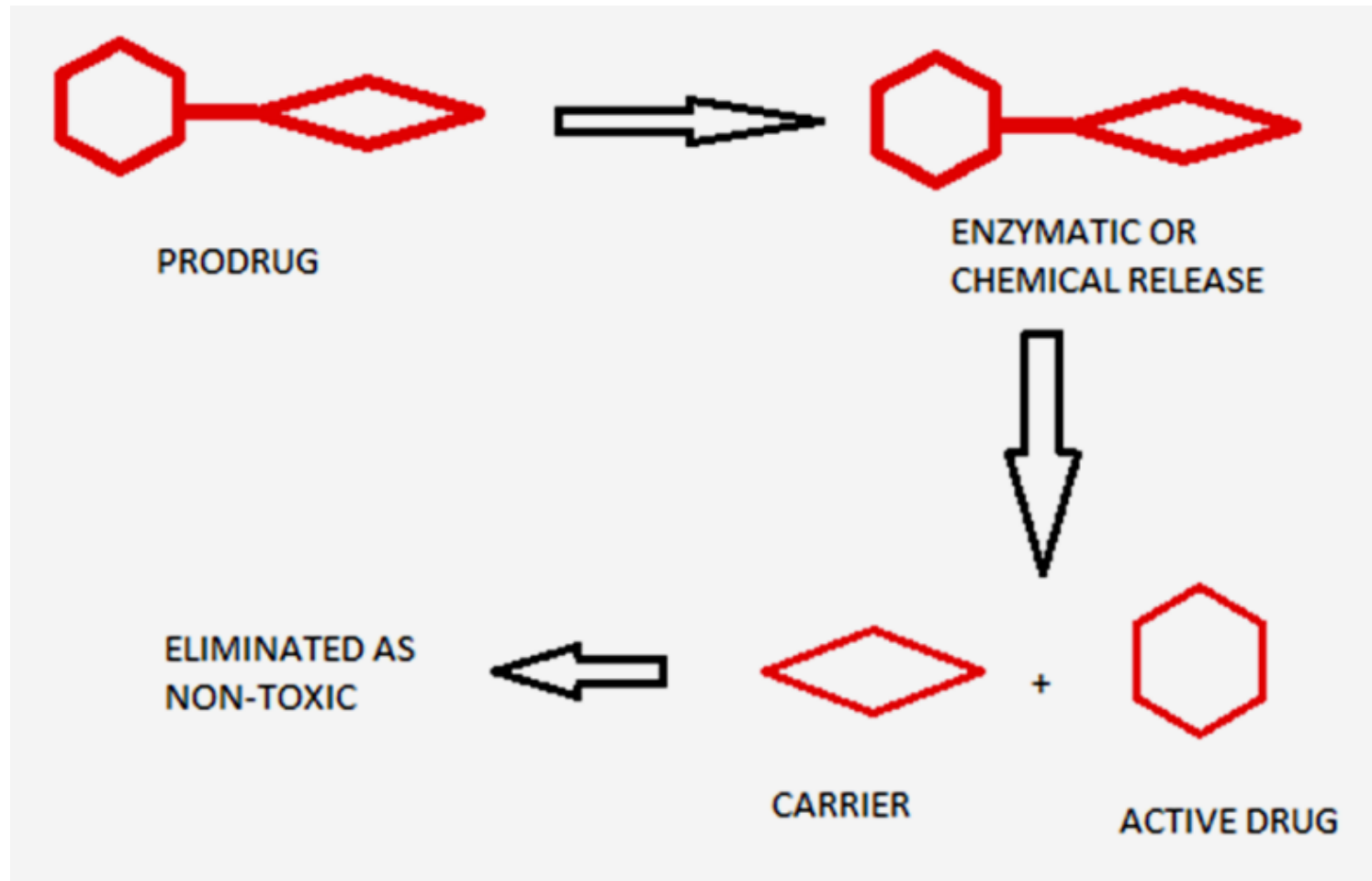
Bacampicillin a prodrug for Ampicillin

“Carrier or Promoiety” mengubah sifat fisika obat sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air atau lemak atau memberikan penghantaran langsung pada daerah yang dituju

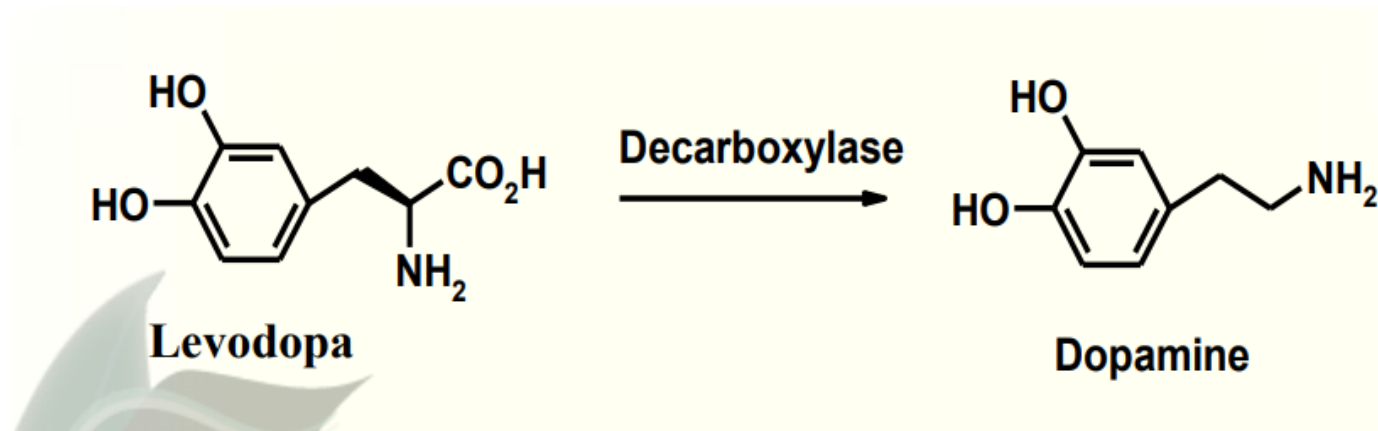
1. Meningkatkan absorpsi
2. Mengurangi rasa sakit pada injeksi
3. Menghilangkan rasa yang tidak enak
4. Mengurangi toksisitas
5. Menurunkan inaktivasi metabolit
6. Meningkatkan stabilitas kimia
7. Memperlama atau memperpendek aksi

Secara umum promoieti harus memiliki sifat nonimunogenik mudah disintesis dengan biaya yang kecil dan stabil saat per!alanan prodrug

Mekanisme Carrier Linked Pro Drug



Carrier Linked prodrug to improve membran permeability



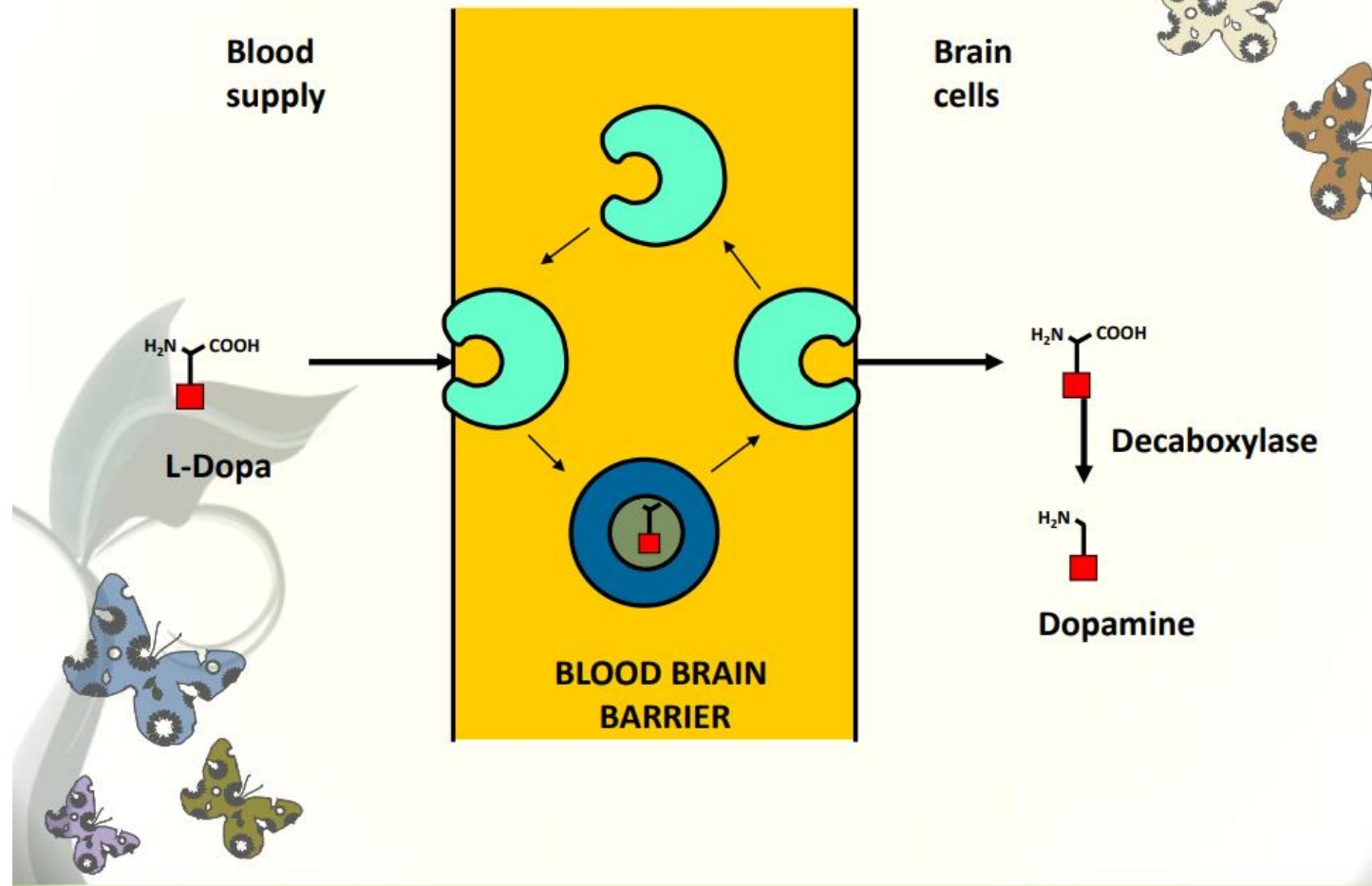
Dopamine

- Biasanya digunakan untuk pengobatan penyakit Parkinson
- Terlalu polar untuk melewati membran sel dan sawar darah otak

Levodopa

- Lipophilic prodrug dan dapat melewati membran sel
- Dibawa melewati membran sel dengan protein pengangkut untuk asam amino
- Didecarboksilasi di sel menjadi dopamine

Prodrug to improve membrane permeability



Chloramphenicol

- Chloramphenicol kelarutan dalam airnya rendah
- Dapat menyebabkan sakit pada tempat injeksi
- Obat dapat mengendap dalam larutan dan dapat berbahaya bagi jaringan tubuh

Untuk mengatasi hal tersebut:

- Penyiapan obat dengan meningkatkan kelarutannya dalam solven yang akan digunakan
- Succinate ester dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutannya dalam air
- Aktivasi terjadi di plasma menjadi zat aktif dan succinate ester
- Ester dikatalisis oleh keberadaan esterase di plasma.

Double prodrug

- Prodrug ini terdiri dari obat aktif secara kovalen terhubung ke pembawa inert atau bagian transportasi, umumnya ester atau amida.
- Obat-obatan semacam itu telah banyak berubah lipofilisitas karena pembawa yang terpasang.
- Obat aktif dilepaskan secara hidrolisis

Macromolecular prodrug

- Ketika macromolecules seperti polysaccharides, dextrans, cyclodextrins, proteins, peptides and polymers digunakan sebagai “carrier” atau pembawa.

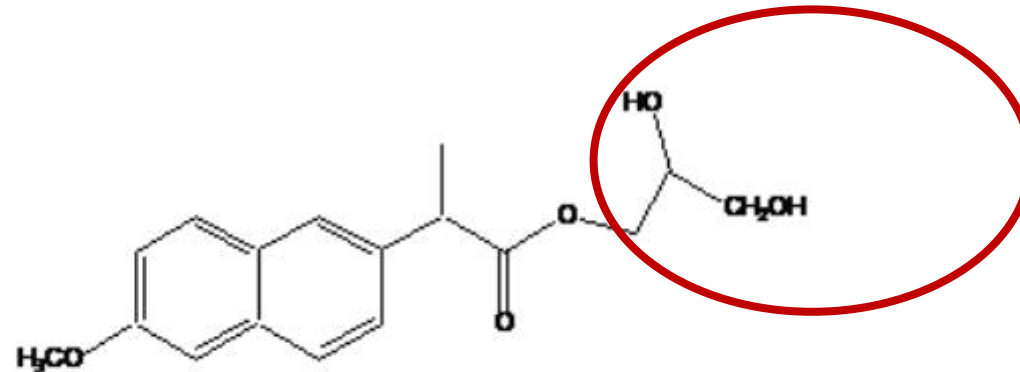


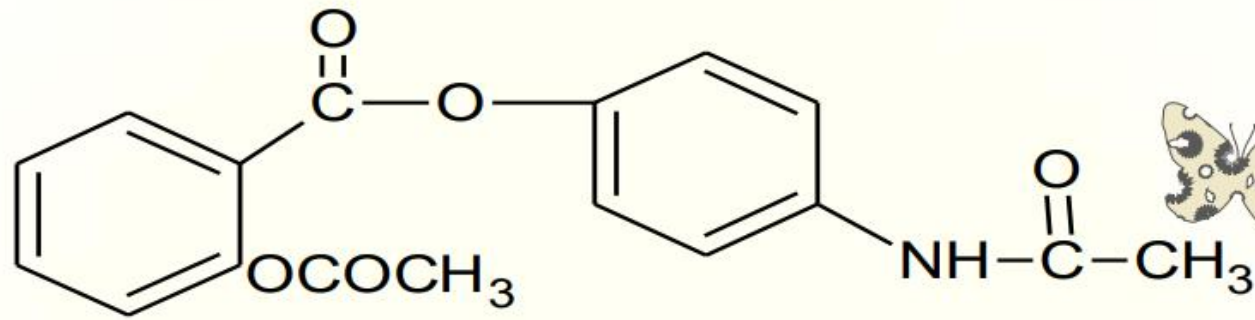
Fig. (4). Naproxen-2-glyceride.

Site- specific prodrugs

- Dimana pembawa atau “carrier” bertindak sebagai pengangkut obat aktif ke target aksi spesifik.

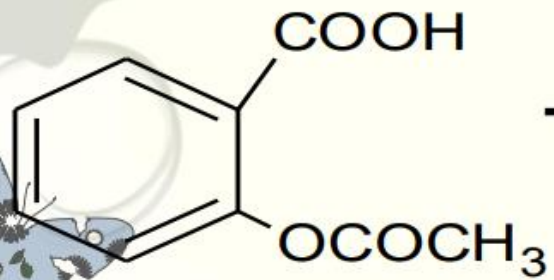
Mutual Pro Drug

- Terdiri dari dua obat aktif secara farmakologis yang bergabung satu sama lain menjadi molekul tunggal
- Tujuannya untuk menutupi efek samping obat aktif dan memberikan tindakan sinergis.
- Ex. Benorylate merupakan mutual prodrug dari Aspirin & Paracetamol

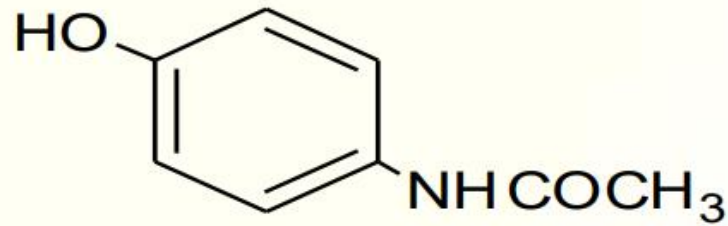


prodrug

(Benorylate)



+



Asprin

Paracetamol

Bioprekursor

- Tidak terdiri dari suatu ikatan temporer antara zat aktif dan suatu carrier (pembawa) tetapi didesain dari modifikasi molekul dari dasar zat aktif tersebut
- Senyawa dikonversi menjadi zat aktif melalui biotransformasi metabolit.
- Lipofilisitas umumnya tidak mengalami perubahan.
- Reaksi kimia terjadi dalam proses ini termasuk oksidasi atau reduksi. (misalnya amina menjadi aldehida menjadi asam karboksilat).
- Ex: phenylbutazone yang merupakan metabolic precursor prodrug dari oxyphenbutazone.

**BAGAIMANA APLIKASI PRO
DRUG ??**

Aplikasi Farmasetik:

- Memperbaiki rasa
- Memperbaiki bau
- Perubahan bentuk fisik untuk preparasi sediaan solid
- Mengurangi rasa sakit pada injeksi
- Meningkatkan solubilitas obat dan kecepatan disolusi.

Aplikasi farmakokinetika dan Farmakodinamik :

- Meningkatkan bioavailability (lipofilisitas),
- Mencegah metabolisme presistemik, → kortikosteroid dicegah first pass metabolism dg bentuk ester: contoh triamcinolon
- Memperlama durasi aksinya,
- Mengurangi toksisitas,
- Penghantaran obat tertarget.

Perubahan bentuk fisik obat :

- Beberapa obat dalam bentuk cairan tidak cocok diformulasikan dalam bentuk tablet terutama jika dosisnya tinggi.
- Metode konversi dari obat cair menjadi prodrug solid melibatkan pembentukan molekul simetris yang memiliki kecenderungan tinggi untuk mengkristal.
- Example: - ethyl mercapto & trichloroethanol

Mengurangi iritasi saluran pencernaan :

- Beberapa obat dapat menyebabkan iritasi dan berbahaya bagi mukosa lambung melalui kontak langsung, meningkatkan rangsangan sekresi asam atau mengganggu lapisan mukosa.
- NSAID terutama salisilat memiliki kecenderungan tersebut menyebabkan penurunan pH dan menginduksi terjadinya ulkus.

Prodrugs to Reduce Gastric Irritation

Parent Drug

Prodrugs That Cause Little/ No Gastric Distress

Salicylic acid

Salsalate, Aspirin

Diethyl stilbestrol

Fosfestrol

Kanamycin

Kanamycin pamoate

Phenylbutazone

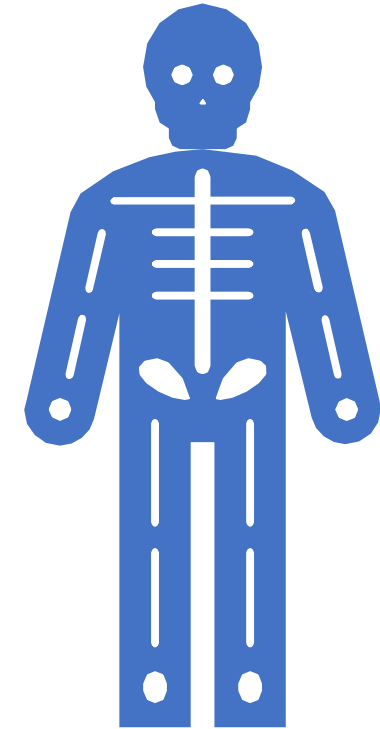
N-methyl piperazine salt

Nicotinic acid

Nicotinic acid hydrazide

Oleandrin

Oleandrin acetate



Mengurangi rasa sakit pada injeksi

- Injeksi intramuskular seringkali menyakitkan ketika obat dapat mengendap atau ketika larutan terlalu asam, basa atau alkohol.

Contoh: kelarutan dalam air yang rendah dari clindamycin hydrochloride menyebabkan rasa sakit pada saat injeksi.

- Hal ini dapat diatasi dengan menggunakan prodrug yang memiliki kelarutan dalam air yang lebih baik seperti agen 2-phosphate ester clindamycin.

Meningkatkan solubilitas dan kecepatan disolusi obat:

- Disolusi merupakan rate limiting step dalam absorpsi dari obat yang kelarutan dalam air rendah atau ketika formulasi sediaan parenteral atau mata dari agen yang diinginkan.
- Garam sodium succinate memiliki stabilitas kimia yang rendah sehingga bentuk ester phosphat lebih disukai.
- Prodrug glycoside & ester lysin dari benzodizepines dapat larut dalam air.
- Seperti promoietyes hidrofilik ketika penggunaan parenteral lebih menguntungkan dibanding larutan propylene glycol , dimana toksik dan menyakitkan.

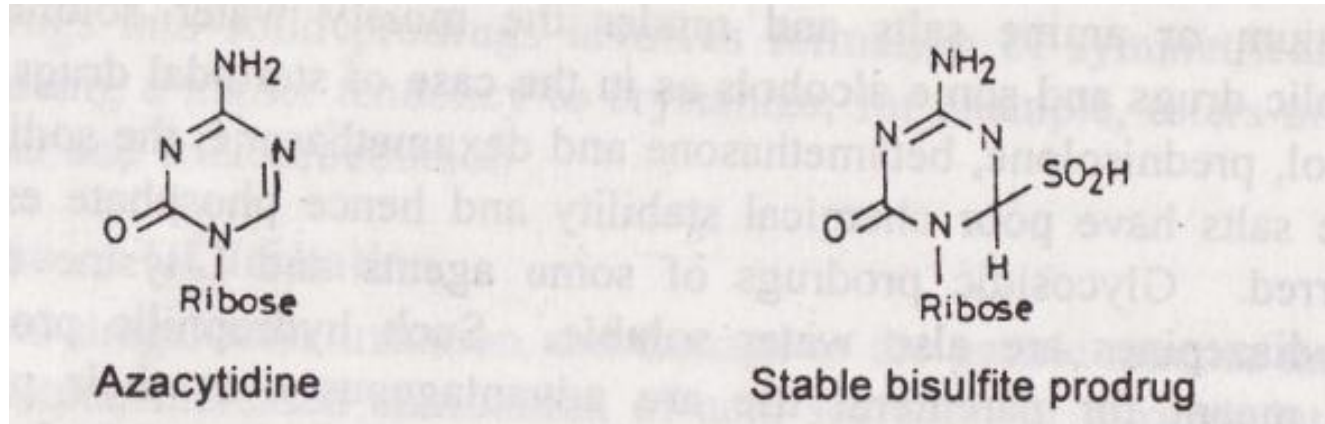
Hydrophilic Prodrugs of Poorly Aqueous Soluble Drugs

<i>Parent Drug</i>	<i>Prodrugs with Enhanced Hydrophilicity</i>
Chloramphenicol	Sodium succinate ester
Tocopherols	Sodium succinate ester
Corticosteroids	21-sodium succinates, 21-phosphate esters
Testosterone	Phosphate ester
Menthol	β -Glucoside
Sulfanilamide	Glucosyl sulfanilamide
Tetracycline	Tetralysine
Diazepam	L-lysine ester
Metronidazole	Amino acid esters

Meningkatkan stabilitas kimia :

Contoh: obat anti-kanker azacytidine.


Larutan air dari obat tersebut mudah terhidrolisis tetapi prodrug bisulfit lebih stabil dari degradasi PH asam dan lebih larut dalam air dibanding obat induk.



Prodrug untuk lokasi tertarget

- Penghantaran dengan lokasi tertarget adalah tujuan akhir dari semua program riset penghantaran obat, dimana diperoleh hasil terapeutik obat yang optimal dan efek yang tidak dikehendaki kecil.
- Hal ini diinginkan untuk senyawa dengan toksisitas yang tinggi seperti senyawa anti kanker.
- Tujuan utama dari Prodrug untuk lokasi tertarget adalah untuk memperoleh ketepatan yang tinggi dan efek langsung pada target dengan minimal efek samping minimal pada tubuh.

- Suatu obat setelah diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik dapat didistribusikan ke lokasi targetnya atau lokasi non-targetnya.
- Distribusi ke jaringan non-target bisa menyebabkan efek toksik yang tidak diinginkan dan juga tidak cukupnya konsentrasi ke lokasi target.
- Jika lokasi target terlalu jauh dan memerlukan waktu yang lama untuk distribusi obat dapat menyebabkan obat dieliminasi tanpa mencapai lokasi yang diharapkan.
- Untuk mengurangi permasalahan tersebut, sistem penghantaran obat tertarget menggunakan prodrug dapat digunakan.

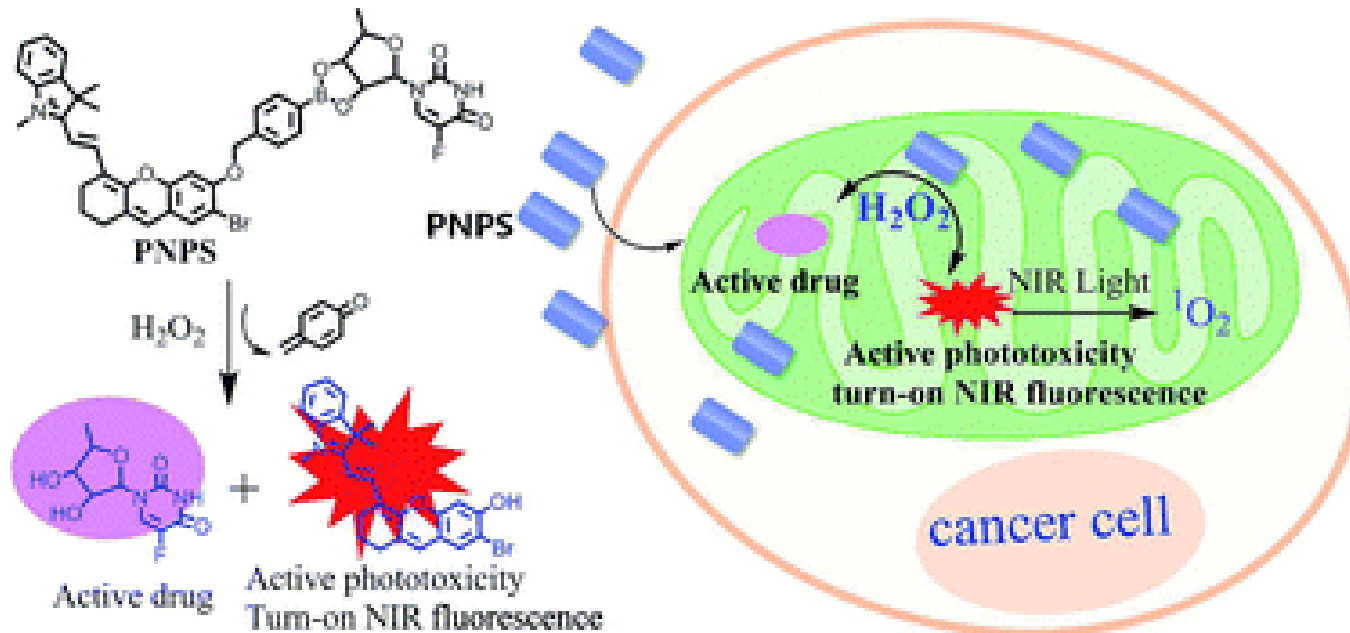


Prodrug baru dengan modifikasi sifat-sifat dapat didesain khusus agar tercapai konsentrasi yang tinggi dari biotransformasi obat yang diinginkan untuk mencapai lokasi target, seperti:

- Brain targeting
- Kidney targeting
- Liver targeting
- Virus targeting
- Tumor targeting
- Lymphatic targeting
- Colon targeting: prodrug polar, Prodrug diaktivasi oleh keberadaan enzim bakteri di colon menyebabkan absorpsi yang cepat melalui membran colon. Ex: sulfasalazine

Prodrugs have been used to **improve the selectivity and efficacy of cancer therapy** by targeting unique abnormal markers that are overexpressed by cancer cells and are absent in normal tissues.

- Liu, et al, 2017, A mitochondrial-targeted prodrug for NIR imaging guided and synergetic NIR photodynamic-chemo cancer therapy
- Prodrug PNPS
- **PNPS** contains a NIR photosensitizer (**NPS**) and an anticancer drug 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR).



Bioprecursor atau metabolic precursor

- Tidak terdiri dari suatu ikatan temporer antara zat aktif dan suatu carrier (pembawa) tetapi didesain dari modifikasi molekul dari dasar zat aktif tersebut
- Senyawa dikonversi menjadi zat aktif melalui biotransformasi metabolit.
- Tipe aktivasi
 - Oksidasi (metode yang umum)
 - Reduksi
 - Phosphorilasi (Untuk agen antiviral)

- Contoh oksidasi– Nabumetone, merupakan suatu Non-steroid antiinflammatory prodrug digunakan untuk arthritis



enzim pengoksidasi yg bnyk di tubuh

TERIMAKASIH