

Ön İlaçların Tasarımı ve Kanser Tedavisindeki Fonksiyonları

Design of Prodrugs and Their Functions in Cancer Treatment

Esra KARAGÜL¹

Özge SOYLU-ETER¹



¹Istanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul,
Türkiye



ÖZ

Ön ilaçlar, ana ilaçlardan yararlanma miktarını arttırmak için tasarlanan ve kimyasal modifikasyonlarla elde edilen inaktif ilaç formlarıdır. Bu ilaçlar, farmakolojik olarak inaktif olup *in vivo* ortamda ya da insan vücudunda aktive olabilmektedir. İlaçların farmasötik, farmakodinamik ve/veya farmakokinetik özelliklerini iyileştirmek veya hedeflemeyi sağlamak amacıyla ana ilaç moleküllerinden ön ilaçlar türevlendirilmektedir. Ön ilaçların biyoaktivasyonu, türevlendirmeyi sağlayan fonksiyonel grupların enzimatik veya non-enzimatik reaksiyona uğraması ile mümkün olmaktadır. Biyoaktivasyonu sağlayan araçların hedef dokuya spesifik olmasıyla istenen dokuya hedeflendirme de sağlanabilmektedir. Antikanser ilaçların sağlıklı hücrelere sitotoksik etki göstermesi sebebiyle ön ilaç stratejisi, kanser tedavisinde de ilgi görmektedir. Tümöre özgü özellikleri hedef alan ön ilaçlar sayesinde selektif bir tedavi sağlanabilmekte ve sağlıklı hücrelerin zarar görmesi azaltılmaktadır. Bu çalışmada, ön ilaçların kavramsal çerçevesi çizilerek önemi vurgulandı, amaçları, hazırlama yöntemleri ve hedefleme teknikleri ön ilaç örnekleri ile incelendi. Ayrıca ön ilaçların kanser tedavisindeki yeri ve kullanımı güncel araştırmalar ışığında özetlendi.

Anahtar Kelimeler: Ön ilaç, tasarım, hedefleme, kanser, selektivite

ABSTRACT

Prodrugs are inactive drug forms that are generated chemically modifications with the intention of increasing the availability of parent drugs. These drugs can be activated *in vivo* or inside the human body, despite being pharmacologically inactive. To ensure targeting or enhance the pharmaceutical, pharmacodynamic, and/or pharmacokinetic qualities of medications, prodrugs are derived from parent drug molecules. Enzymatic or non-enzymatic reactions of functional groups that provide derivatization are the means by which prodrugs are bioactivated. Targeting to the intended tissue can also be accomplished because the instruments used to produce bioactivation are specific to the target tissue. The prodrug approach is likewise relevant to the treatment of cancer because anticancer drugs have cytotoxic effects on healthy cells. Targeted prodrugs, which focus on tumor-specific features, allow for selective treatment and reduce damage to healthy cells. The theoretical framework of prodrugs was outlined in this paper, emphasizing on their significance, objectives, preparation methods, and targeting techniques, along with examples of prodrugs, along with examples of prodrugs. Additionally, the current research provided a summary of the usage and breadth of prodrugs in cancer treatment.

Keywords: Prodrug, design, targeting, cancer, selectivity

Geliş Tarihi/Received 05.02.2024
Kabul Tarihi/Accepted 24.04.2024
Yayın Tarihi/Publication Date 22.05.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding author:
Esra KARAGÜL

E-mail: esrakra99@gmail.com

Cite this article: Karagül S, Soylu-Eter Ö.
Design of prodrugs and their functions in
cancer treatment. *J Ata-Chem.*
2024;4(1):35-43.



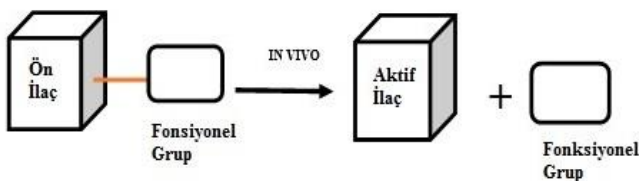
Content of this journal is licensed under a Creative
Commons Attribution-Noncommercial 4.0
International License.

GİRİŞ

İlaç molekülleri, hedeflenen terapötik etkinin yanında istenmeyen etkilere ve özelliklere sahiptir. İstenmeyen etkiler, ilaçların klinik etkisinin önüne geçebilmekte veya etkisini azaltabilmektedir. Sudaki düşük çözünürlük, düşük permeabilite, metabolik instabilite, yan etkiler¹, yüksek düzeyde ilk geçiş etkisi, kötü tat, formülasyon zorlukları, toksisite, hedefe yönelik seçiciliğin zayıflığı, yarılanma ömrünün kısa olması gibi sebepler istenmeyen etkilere ve özelliklere örnek olarak verilebilir. İstenmeyen özelliklerin bertaraf edilmesi, birçok araştırmancının hedefi olmakla birlikte medisinale kimya araştırmalarının da başlıca hedefleri arasında yer almaktadır. Bu amaçla, ön ilaç yaklaşımı, istenen terapötik etkiyi ortaya çıkarırken birçok istenmeyen ilaç özelliğini çözmek için yıllar önce geliştirildi.²

Prodrug, proajan veya ön ilaç terimi ilk kez 1958'de medisinale kimyacı Adrien Albert tarafından, 'Selektif Toksikite' adlı kitabında ortaya atıldı³ ve terapötik aktivite sağlamak için vücutta metabolizma veya biyotransformasyona uğrayarak aktif olan bileşikler olarak tanımlandı.² İlaçların, ana ilaçlardan enzimatik saldırı ile yeniden üretildiği türevlere dönüştürülmesi konusunda çalışma yapan N. J. Harper⁴ gibi diğer bilim insanları da bu kavramı destekledi. Ancak Harper, vücutta biyotransformasyona uğramak üzere kasıtlı olarak tasarlanmış ön ilaçları içeren ve alternatif bir terim olan ilaç latensiyonu kavramını 1959 yılında tanımladı.²

Ön ilaçlar, farmakolojik etkinlik açısından inaktif ancak *in vivo* olarak aktif forma dönüşebilen bileşiklerdir.⁵ Bu inaktif bileşikler, vücuda alındıktan sonra tasarlanma amacı doğrultusunda emilmeden önce, emilme bölgesinde veya etki edeceği spesifik bölgede kimyasal veya enzimatik biyotransformasyona uğrayarak farmakolojik olarak aktif hale dönüşürler (Şekil 1)^{6,8}. Bu sebeple, Ayanoglu ön ilaç için, ilacın "saklanmış şekli" tabirini kullandı.⁷



Şekil 1. Ön ilaç kavramı illüstrasyonu.⁸

Amaca yönelik olarak geliştirilen ilk ön ilaç, Schering ilaç firması tarafından 1899 yılında çıkarılan metanamindir. Yine bu dönemde, Bayer ilaç şirketinden bilim insanı Felix Hoffman, yaygın olarak kullanılan antienflamatuvar bir ilaç olan salisilik asitten daha az mide tahrişi ve ülserasyon

özellikleri ile ortaya çıkararak aspirini (asetilsalisilik asit) buldu. Bununla birlikte, aspirinin gerçek bir ön ilaç olup olmadığı tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Roche ilaç firması ise, aspirinin keşfinden 40 yıl sonra, antitüberküloz etkinliğinde bir ilaç olan izoniazidin ön ilaç aktivitesini keşfetti.⁹

Ön ilaçlara olan ilgi, keşfedildiği ilk zamanlardan günümüze artarak devam etmektedir. Dünya çapında pazarlanan ilaçların yaklaşık onda biri ön ilaç olarak sınıflandırılır.¹⁰ 2008-2017 yılları arasında Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan toplam 249 yeni ilaç bileşiğinin 31 tanesi (% 12,5) ön ilaçtır.² Ön ilaçlara dikkat çeken bir örnek olarak 2015 yılında en çok satan ikinci ilaç, hepatit C tedavisinde kullanılan antiviral ajan Harvoni'nin aktif maddesi olan sofosbuvir sayılır.¹¹ Bu veriler ön ilaçların ilaç pazarındaki konumunu önemle vurgulamaktadır.

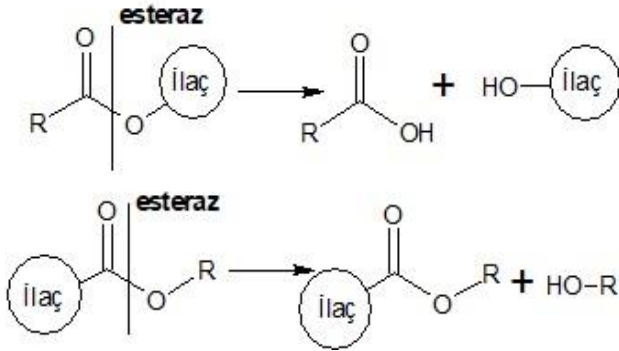
Ön ilaç tasarımı

Ön ilaç tasarımı, ilacın tedavide kullanılmasına engel olan sebeplerden bir veya birkaçına sahip bir ana ilaç molekülüne, uyumlu olan fonksiyonel grubun kovalan bağ ile bağlanarak terapötik etkisinin artırılması esasına dayanmaktadır.^{10,12} İlacın bu modifikasyonu, hedeflenen mekanizmaya uygun olarak seçilmektedir. Tasarımda dikkat edilmesi gereken ana hedeflerden biri, aktif ilacı etkili ve iyi tasarlanmış olarak serbest bırakabilen bir aktivasyon mekanizmasıdır.¹³ Bu mekanizmalar enzimatik veya kimyasal (non-enzimatik) olabilmektedir. Tasarım stratejisinde ana ilaç molekülünün özelliklerinden sonra önemli olan husus, ilaç salımının biyolojik dönüşüm mekanizmalarıdır. İlacın biyoaktivasyonu çoğunlukla enzimatik bir süreç aracılığıyla meydana gelmektedir.

Ön ilaçların biyolojik dönüşümünde en önemli enzimler arasında amidler (örn. tripsin, kimotripsin, elastaz, karboksipeptidaz ve aminopeptidaz) ve ester bazlı (örn. karboksilesteraz, asetilkolinesteraz ve butirikolinesteraz) enzimler bulunur. Bu enzimlerin çoğu hidrolitik enzimlerdir ancak hidrolitik olmayan enzimler de (tüm sitokrom P450 enzimleri dahil) ester ve amid bazlı ön ilaçların biyolojik dönüşümünü kataliz etme yeteneğine sahiptir (Şekil 2).¹⁴

Spesifik dokuların hedeflendiği ön ilaç stratejilerine bir örnek, ön ilacı aktifleştirmek için vücuda verilen enzimleri kullanan yönlendirilmiş enzim ön ilaç tedavisidir. ADEPT (antikora yönelik enzim ön ilaç tedavisi) ve GDEPT (gene yönelik enzim ön ilaç tedavisi), genler, virüsler veya polimer yönelimli enzim ön ilaç tedavisi, *Clostridia* yönelimli enzim ön ilaç tedavisi yaklaşımları hipoksik

kanser çevresinden yararlanarak ilaçları kanserli dokularda bulunan bir bakteri aracılığıyla tümörlere hedeflemek için kullanılır.¹³



Şekil 2. Ester bazlı ön ilaçların esterazlar ile parçalanarak aktif edilmesi.¹¹

Ön ilaçların biyoaktivasyonu, enzimatik olmayan oksidasyon-redüksiyon gibi bazı prosesler aracılığıyla da olabilir. Proton pompası inhibitörleri (PPI), bu mekanizmaya örnek olarak verilebilmektedir. PPI'lar (örn. omeprazol), mide asiditesini düşürmek için yaygın olarak kullanılan ya sübstitüe piridilmetilsülfinil benzimidazol ya da imidazopiridin türevi yapısında ön ilaçlardır. Bunların tümü, enzimin ekzoplazmik yüzeyinden erişilebilen bir veya daha fazla sistein ile disülfid bağları oluşturan reaktif tiyofillere asit aktivasyonu yoluyla asit salgılayan gastrik (H⁺/K⁺) ATPaz'ı inhibe eder. Aktivasyon sonucunda, piridin protonasyonu nedeniyle parietal hücrenin salgı kanalikülünde birikir ve daha sonra pompaya bağlanır. Asit salgılayan gastrik H⁺/K⁺ ATPaz'daki sistein grubuyla reaksiyona girer ve enzimi inhibe eder. Böylece parietal hücrelerin gastrik asit üretme yeteneği kaybolur.¹⁵

Ön ilaç tasarımı amaçları

Ön ilaçlar tipik olarak farmasötik, farmakokinetik (PK) ve farmakodinamik (PD) engellerin üstesinden gelmek için geliştirilmektedir.¹ Ön ilaç tasarımıdaki ana hedef, ilaçların klinik etkisini engelleyebilecek ya da azaltabilecek çeşitli fizikokimyasal, farmasötik, biyofarmasötik ve farmakokinetik sınırlamaları aşmaktır.¹⁶

Farmasötik faz aşamasındaki ön ilaç tasarımları, ilaç dağıtım sistemine girene kadar olan sorunları hedeflemektedir.¹⁷ Örneğin;

- Tat ve kokunun maskelenmesi (örn. antibakteriyel ajan kloramfenikolün palmitik asitle esterleştirilmesi)¹,
- Enjeksiyon bölgesindeki acının ve irritasyonun azaltılması (örn. propofolün fosforil oksimetil eterifospropofol)¹⁸,

- Çözünürlüğün değiştirilmesi (örn. kloramfenikol hidrojen süksinatın sodyum tuzu)¹⁸,
- Kimyasal stabilitenin artırılması (örn. ampisilin beta laktam halkasına olabilecek saldırıları önlemek için hetasilin¹⁷ veya gastrointesinal hidrolizasyonu önlemek için levodopa etil esteri tasarlanması¹⁹) ön ilaç tasarımı amaçları arasında sayılır.

Farmakokinetik fazın kapsadığı absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon ve eliminasyon aşamalarındaki sınırlamaları aşmayı hedefleyen ön ilaç tasarımı amaçları olarak;

- Oral absorpsiyonun artırılması (örn. asiklovirin L-valil esteri olan valasiklovir)¹⁸,
- Sistemik dolaşıma katılma öncesi metabolizasyonun önlenmesi (örn. parasetamolün ön ilacı fenasetin)¹⁷,
- İlaç etkisinin uzatılması (örn. yağ asitleriyle esterleştirilmiş haloperidol dekanotat)¹⁸,
- Toksisitenin azaltılması (örn. sulindak)¹⁷,
- İlacın spesifik bölgeye ulaştırılması (örn. adrenalinin pivalik asit esteri dipivefrin) örnek olarak verilebilir.¹⁷

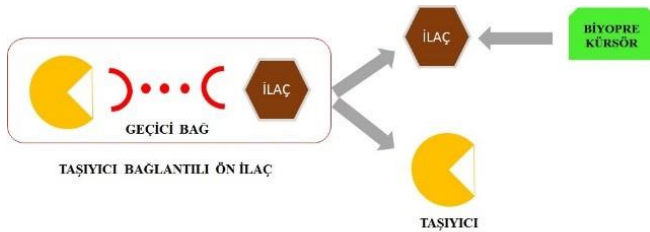
Farmakodinamik hedefler ise, azalan sistemik toksisite ile eş anlamlı olarak anlaşılabilir. Burada terapötik indeksi geliştirmek için bir reaktif ajanın maskelenmesi ve sitotoksik bir ajanın *in situ* aktivasyonu olmak üzere iki ana örnek gösterilmektedir.¹⁷

Geleneksel ön ilaçlar, tipik olarak, ilacın terapötik bakımdan etkin olan miktarını arttırmak için tasarlanır. Bu uygulamalarda, genellikle vücuttaki ilaç dağılımı dikkate alınmaz ve biyolojik dönüşümü gerçekleştirecek enzim (örn. esterazlar, fosfoesterazlar) vücutta çeşitli yerlerde dağılmış halde olabilmektedir. Örneğin, bazı durumlarda, aktivasyon için hedeflenen enzim, ağırlıklı olarak bir organda eksprese edilir ve bir ön ilacın biyolojik dönüşümü ağırlıklı olarak o organda sağlanır.¹¹

Ön ilaç hazırlanması

Ön ilaçlar, taşıyıcı bağlantılı veya biyoprekürsör bazlı yöntemlerle sentezlenebilir (Şekil 3). Taşıyıcı bağlantılı yaklaşım kullanıldığında, etkin madde molekülüne (API) geçici kovalent bağ ile bir taşıyıcı parça bağlanır. Taşıyıcı ön ilacın bölünmesi sonucu, geliştirilmiş biyolojik aktiviteye sahip bir molekül ve hedefleme özelliklerine sahip olabilen (örn. antikolarlar) veya farmakolojik bakımdan inert (örn. polietilen glikol = PEG) taşıyıcı özellikteki en az bir yan üründen oluşur. Taşıyıcı fonksiyonel grup aracılığıyla API'ye bağlanır. Hidroksil veya amino grupları, karboksilik asitler veya karbonil grupları tercih edilebilir. Tercih edilen

fonksiyonel gruplar, kimyasal bağlanma ve hidroliz özelliklerini değiştirebilmektedir.²⁰ Taşıyıcı, bir yağ zinciri (örn. yağ asitleri, gliseritler ve fosfolipitler), aminoasitler (örn. L-triptofan, histidin), polisakkaritler (örn. siklodekstrin, dekstran), bir polimer veya PEG, albümin ya da antikor gibi bir makromolekül olabilir.¹² Taşıyıcıya bağlı ön ilaçlar ayrıca iki parçalı ön ilaçlar, üç parçalı ön ilaçlar ve karşılıklı (mutual) ön ilaçlar olarak bilinen üç alt tipe bölünebilir.¹



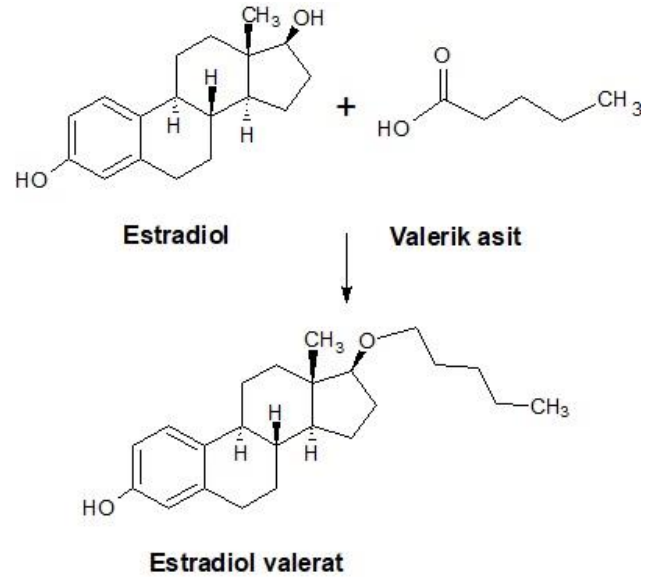
Şekil 3. Taşıyıcı bağlantılı veya biyoprekürsör bazlı ön ilaçlar.²⁰

Biyoprekürsör bazlı ön ilaçlarda taşıyıcı bir grup bulunmaz. Aktivasyon bir fonksiyonel grubun metabolik reaksiyonu ile gerçekleşir. Modifikasyon sonucu oluşan metabolit aktif bileşiktir. Örneğin, aktif ilaç molekülü karboksilik asit grubu içeriyorsa, biyolojik öncü, aldehit ve sonra karboksilik aside okside olabilen bir alkol olabilmektedir. Farmakolojik olarak aktif metabolitler genellikle Faz I reaksiyonları tarafından oluşturulur. Ancak Faz II konjugasyon reaksiyonları da aktif bileşik oluşturabilmektedir.²⁰

Fonksiyonel gruplara dayalı ön ilaç hazırlama yaklaşımları

Lipofilik ön ilaçların türevlendirilmesi için en yaygın olarak kullanılan fonksiyonel grup karboksilik asitlerdir, bu yolla karboksilik esterler elde edilir. Basit esterlerin tercih edilme sebepleri; hazırlanmalarının ucuz olması, kimyasal olarak stabil olmaları ve zararsız hidroliz ürünleri vermeleridir. Bu tür ön ilaçların tipik örnekleri; tirozin metil ester, levodopa etil ester, nipekotik asit etil ester, enalaprilat etil ester, trandolapril, γ -aminobütirik asit (GABA) setil ester ve metotreksat setil esterdir.¹⁹

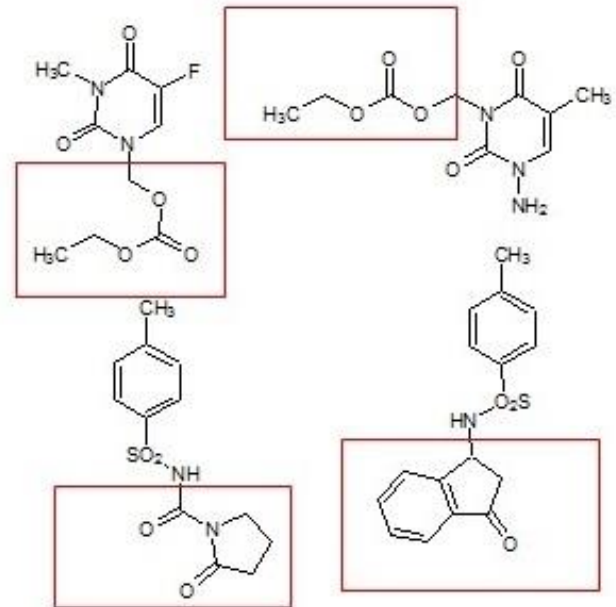
Alkol veya fenolik hidroksil grupları içeren ilaçların türevlendirilmesiyle ön ilaçlar elde edilebilmektedir. Yüksek lipofiliteli ilaçlar, hidroksilik asitlerden başlayarak lipofilik karboksilik asitlerle esterleştirme yoluyla kolayca elde edilebilir.²¹ Estradiolün valerik asit ile esterleştirilmesiyle elde edilen estradiol valerat bu yöntemle elde edilen bir ön ilaçtır (Şekil 4).



Şekil 4. Estradiolün valerik asitle esterleştirilmesiyle estradiol valeratın eldesi.

Aldehitlerin ve ketonların türevlenmesiyle terapötik etkisi artmış ön ilaçlar elde edilmektedir. Örneğin sistein esterleri veya β -aminotiyollerle hazırlanan hidrokortizon ve hidrokortizon-21-asetatın spirotizolidinleri, gelişmiş topikal antienflamatuvar aktivite gösterir.¹⁹

5-Florourasilin (5-FU) N-alkoksikarbonil-oksümetilasyonu ile elde edilen ön ilaç türevleri, geliştirilmiş dağıtım özelliğine sahiptir. Sülfonamidlerin yanında karboksamidler, karbamatlar ve diğer NH-asidik bileşikler, açillenebilir veya ftalidil türevlerine dönüştürülebilir (Şekil 5).¹⁹



Şekil 5. 5-Florourasilin (5-FU) ön ilaç türevleri

Ön ilaçlarda hedefleme

Dermal hedeflendirme

Cilt bariyeri, kendisini oluşturan hücrelerin arasındaki çok katmanlı çift tabakadan oluşmaktadır.²² Stratum corneum (SC), doğası gereği lipofiliktir ve lipofilik ilaçların nüfuz etmesini destekler ancak SC'nin altındaki katmanların sulu yapısı, ilaçların içinden geçmesi için bazı hidrofilik özellikler içermesini gerektirir. Çoğu zaman, bir ilacın tuz oluşumu veya esterleşme gibi küçük yapısal değişiklikleri, sulu veya lipid çözünürlüğünün artırılmasını sağlayabilir.²³ Esterler, yüksek lipofilitelelerinden dolayı optimal deri geçirgenliği eğilimindedirler, bu nedenle ester sentezi deri geçirgenliğini arttırmanın önemli bir yoludur.²² Örneğin, morfinin iki N-alkil esteri, morfin propiyonat ve morfin enantatin, transdermal uygulama için potansiyel ön ilaç olarak sentezlendi. Her iki ön ilaç da ana ilaçlardan daha fazla lipofiliktir. Bu da morfinin transdermal iletimini sırasıyla 2 ve 5 kat arttırmaktadır.²³

Oküler hedeflendirme

Göz kırpma, zayıf kornea penetrasyonu, gözyaşı döngüsü, gözdeki enzimlerin metabolizasyonu ve nazolakrimal kanaldan sistemik dolaşıma geçme gibi sınırlamalar sebebiyle oküler hedefe ulaşan ilaç miktarı azalabilmektedir. Ön ilaç tasarımı bu sınırlamaların engellenmesi ve oküler biyoyararlanımın artırılması konusunda önem taşımaktadır.¹⁹ Kataraktla ilişkili ağrı ve iltihabın tedavisi için onaylanmış oküler süspanسیون örneği nepafenak (2-amino-3-benzoilbenzenasetamid), amfenak ve aril-asetik asit türevleri kullanılarak geliştirilmiş bir ön ilaçtır.²¹

Lokal hedeflendirme

Hedeflendiği organda aktive olan ön ilaçlar, FDA tarafından iki sınıfa ayrıldı (Tablo 1). Ön ilaçlar beyin, karaciğer, tümör gibi organlara hedefli olabileceği gibi gastrointestinal sıvılar ya da sistemik dolaşımı da hedefleyebilmektedir.

İlacın böbrek dışı toksisitesini azaltmak ve böbrek hastalıklarında terapötik etkinliği arttırmak için böbreğin hedeflenmesi önemlidir. Proksimal tübüler hücreler en yaygın hedefdir.¹⁹ Örneğin, N-asetillenmiş düşük molekül ağırlıklı kitozan ile konjuge prednizolonun, böbrekte serbest prednizolondan 13 kat daha yüksek dağılımda olduğu bulundu.¹⁹

Tablo 1. FDA'nın aktive olduğu bölgeye göre ön ilaç sınıflandırması.²⁴

Sınıf	Dönüşüm bölgesi	Alt tip	Dönüşüm yeri	İlaç örneği
I	Hücre içi	IA	Terapötik hedef	Zidovudin
			Doku ve hücreler	5-Florourasil
		IB	Metabolik dokular (karaciğer, akciğer)	Kaptopril
				Siklofosamid
II	Hücre dışı	IIA	Gastrointestinal sıvılar	Loperamid oksit
				Sülfasalazin
		IIB	Sistemik dolaşım	Fosfenitoin
				Bambuterol

Kanser tedavisinde ön ilaçlar

Kanser, büyüme özelliği bozulmuş hücrelerin klonal yayılımıdır.²⁵ Kanser en önemli semptomu, vücudun çeşitli bölgelerinde oluşan ve diğer organlara yayılabilen anormal bölünen hücrelerin, çevresindeki dokunun veya organın fonksiyonunu yerine getirmesini engellemesidir.²⁶

Kanser oluşumunda kritik durumu oluşturan olay, vücudun bağışıklık hücrelerinin henüz az sayıda olan ve yeni oluşan kanser hücrelerini tanıyıp yok edememesidir. Kronik stres, yaşlanma, kronik zayıflatıcı hastalık, daha önce kemoterapi kullanımı, analjezik, antibiyotik, kortikosteroid gibi ilaç gruplarının suistimali gibi herhangi bir sebeple bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde kanser riski artmaktadır.²⁷

Kanserin sekiz ayırt edici özelliği (tümör büyümesini ve metastatik yayılımı sağlayan ayırt edici ve tamamlayıcı yetenekler) ve iki etkinleştirici özelliği, kanserin biyolojisini anlamak için sağlam bir temel hazırlamaktadır (Şekil 6).^{28,29}

Her insanın farklı DNA'ya sahip olması, her tedavinin kendine göre avantaj ve dezavantajlarının olması sebepleriyle kanser tedavisinin standart bir kuralı yoktur. Hastaya özgü seçilen tedavide; radyoterapi, kemoterapi, cerrahi yöntemler, kemik iliği transplantasyonu, periferik kök hücre transplantasyonu, fotodinamik terapi, kriyocerrahi immünoterapi, hormon terapisi, hedeflenmiş terapiler ve gen terapisi gibi biyolojik terapiler tek başına veya kombine kullanılabilir.^{27,31}



Şekil 6. Kanser ayırt edici ve etkinleştirici özellikleri.^{26,30}

Kemoterapide kullanılan antikanser etkili ilaçlar, tercihen sistemik antiproliferatif ajanlardır. Bu sitotoksik ajanlar; antimetabolitler, alkilleyici ajanlar, DNA kompleksleştirici ajanlar, mitoz inhibitörleri veya hormonlardır. Kanserli olmayan ve çoğalan hücrelere karşı önemli toksisiteye neden oldukları için seçicilikleri azdır. Ön ilaç tedavisi, antikanser etkinlikteki ilaçların daha az reaktif ve tümör dokusunda seçici aktivasyon avantajları ile daha az sitotoksik formunu tasarlamak için alternatif bir yaklaşım sağlar.³²

Ön ilaçların seçici aktivasyonu, ilacın hedeflenmesi için ideal bir yoldur. Tümörde seçici aktivasyon için çok sayıda potansiyel mekanizmanın olması kanser tedavisinde ön ilaç kullanımı için avantaj oluşturmaktadır. Mekanizmaların hedefleme stratejileri, tümör dokularında yüksek sayıda bulunan enzimler, tümör çekirdeğindeki hipoksik ortam, düşük hücre dışı pH, tümörün hücre yüzeyinde eksprese edilen antijenler gibi tümöre özgü hedeflere dayanmaktadır.³³

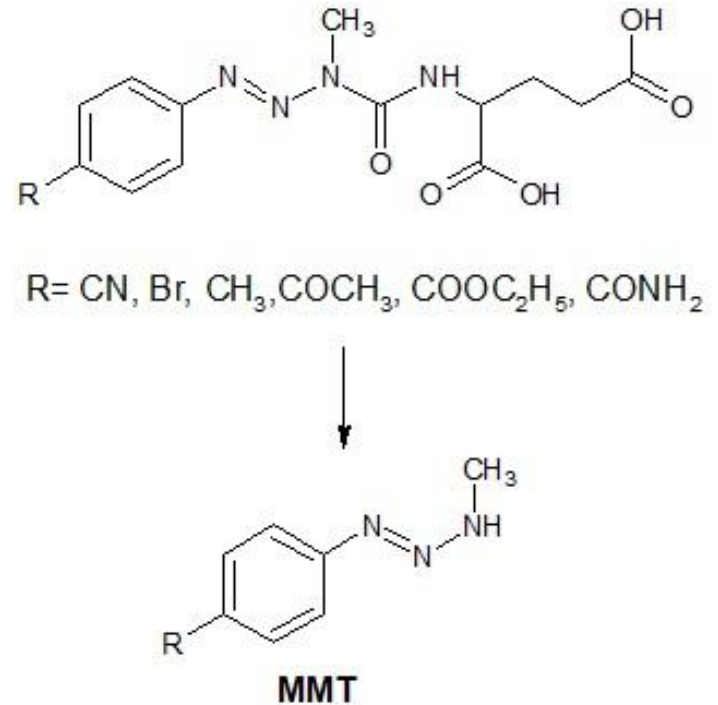
Tümör hücresine özgü olan enzimlerin aktive etmesiyle etkinlik gösteren ön ilaçlar için, (5-(aziridin-1-il)-2,4-dinitrobenzamid) örnek verilebilir. Bu bileşiğin aktif formu, CB1954'ün DT diaforaz enzimi tarafından biyolojik olarak indirgenmesiyle oluşturulan 5-(aziridin-1-il)-4-hidroksilamino-2-nitrobenzamid'dir. Bu biyoaktivasyon sonucunda bileşik çok seçici sitotoksikite göstermektedir.³⁴

Son yıllarda yapılan başka bir araştırmada, 6-diazo-5-okso-L-norlösin (DON) gibi glutamin antagonistlerin doz sınırlayıcı gastrointestinal toksisitesi nedeniyle klinik olarak geliştirilememesinden, ön ilacı DRP-104'ün, tümörlerdeki zenginleştirilmiş esteraz ve proteaz enzimleri ortamı tarafından yerinden çıkarılabilen metabolizması sayesinde, gastrointestinal sistem kanalına kıyasla

tümörde 11 kat daha yüksek DON maruziyetine yol açarak, minimum gastrointestinal toksisitesi ile güçlü antikanser aktiviteye yol açtığı raporlanmıştır.³⁵

Hipoksiyi hedeflemeye yönelik bir yaklaşım, hipoksik dokuda enzimatik indirgeme ile aktive edilen biyoindirgeyici ön ilaçlar geliştirmeyi amaçlar.³⁶ Biyoindirgeyici alkilleyici maddeler olarak da bilinen hipoksi ile aktive olan ön ilaçlar (HAP'ler) genellikle hipoksik koşullar altında, sitotoksik türler oluşturmak için bir veya iki elektron ile oksidoredüktazlar tarafından enzimatik olarak indirgenerek biyotransformasyona uğrayan deaktive edilmiş veya maskelenmiş türlerdir.^{37,38} Nitro bileşikleri, N-oksitler, kinonlar ve metal kompleksleri dahil olmak üzere hipoksi ile aktive olan bu ön ilaçlar, genellikle bu ortak aktivasyon mekanizmasını paylaşır.³⁸

Hipoksik tümörlerin, normal dokudan daha düşük hücre dışı pH göstermesi sebebiyle³⁹, pH'a duyarlı ön ilaçlar geliştirilebilir. Doksorubisinin (Dox) (6-maleimidokaproil) hidrazon türevi olan INNO-206, aside dayanıksız bir hidrazon bağlayıcı ve bir tiyol-reaktif grup maleimid parçası içeren albümin bağlayıcı bir ön ilaçtır ve Dox'tan daha üstün antikanser etkinlik gösterir.⁴⁰



Şekil 7. Triazen ön ilaçlarının yapıları ve ön ilaçların alkilleyici ajan MMT'ye CPG2 aracılı dönüşümü.

Antikora yönelik enzim ön ilaç tedavisinde (ADEPT) ön ilacı aktive edebilecek, insan dışı bir enzim ile ön ilaç antikora bağlı halde sisteme verilir. ADEPT, tümörlere

seçici olarak yüksek doz sitotoksik tedavi verme potansiyeline sahiptir, böylece toksisitenin normal doku üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkilerini sınırlandırır.^{30,33} CPG2'nin aktivasyonuna dayanan birkaç yeni üre triazen ön ilacı ADEPT'de uygulanmak üzere geliştirildi (Şekil 7). Yeterli lipofiliteye sahip küçük moleküllü ön ilaç, antikor-enzim konjugatından CPG2 tarafından aktive edilecek kanser hücreleri boyunca serbestçe dağılacak, daha sonra alkilleyici ajanlar olarak hareket eden monometiltriazenler (MMT), malign hücrelere spesifik olarak iletmek için salınacaktır. CPG2 için iyi substratlar olarak sentezlenmiş bu ön ilaçlar, ADEPT stratejisi için yeni adaylar olabilir.⁴⁰

SONUÇ VE TARTIŞMALAR

Bu çalışmada ana ilaçların, biyoyararlanım ve selektivitenin artırılması amacıyla kullanılan ön ilaçların tasarlanması, geliştirilmesi, çeşitlendirilmesi hakkında yapılan bazı önemli ve güncel çalışmalar özetlenmiştir.

Farmasötik, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri geliştirmek için tasarlanan ve pazarlanan ön ilaç sayısı zamanla artıyor olsa da hala absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon ve eliminasyon aşamalarında problemler ile karşılaşmaktadır. Bu zorlukları aşmak için çeşitli stratejiler geliştirilmektedir. Örneğin, ön ilaçlar, nanopartiküllere (NP'ler) redoks, pH ve sıcaklık gibi uyarılara yanıt veren özellikleri yerleştirerek terapötik etkileri artırır ve yan etkileri azaltır. Ön ilaca dayalı nanosistemler, *in vivo* olarak artan kimyasal stabilite, daha uzun ilaç salım süresi ve bozulma gerçekleşmeden önce düşük toksisite gibi önemli kolaylıklar sunması sebebiyle ilgiyle karşılanmaktadır.⁸ Örneğin, Pt(IV) ön ilaç nanoterapötiklerinin, Pt(IV) ön ilaçlarını kemoterapötiklerden, ışığa duyarlılaştırıcılardan immünomodülatörler vb. kadar çeşitli terapötik ajanlarla başarılı bir şekilde birlikte sunabildiği çok sayıda literatürde bildirilmiştir.⁴¹

Ön ilaçlar için seçici aktivasyon mekanizmaları araştırılmaya devam etmektedir. Redoksa duyarlı ön ilaçlar⁴², ısıya hassas ön ilaçlar⁴³, radyasyon aracılığıyla aktive olan ön ilaçlar^{44,45} gelecek için umut vaat etmektedir.

Ayrıca, ön ilaç stratejileri, sağlıklı hücrelere toksik olmaması ve spesifik olarak aşırı eksprese edilen enzimler tarafından aktive edilmesiyle ileriye dönük araştırma alanı olabilir. Bu anormal şekilde artan enzimler, istenen kanser bölgelerinde veya hücre içinde ilaç salınımını sağlamak için ön ilaçların spesifik bölünmesi için kullanılabilir. Antikor-ilaç konjugatının geliştirilmesinde, güçlü sitotoksik ilaçların kanserle ilişkili antijenlere özgü monoklonal antikorlar ile

konjugasyonu, terapötik etkiyi önemli ölçüde arttırabilir. İki antikor-ilaç konjugatı, brentuksimab vedotin ve ado-trastuzumab emtansin FDA tarafından onaylandı ve şu anda belirli kanserlerin tedavisi için piyasada bulunmaktadır.⁴⁰ Şu anda hipoksi ile aktive olan ön ilaçlar, evofosfamid (TH-302) ve apazikuon (EO9) klinik ilerleme göstermektedir.³⁸ Evofosfamid ön ilacı, aktivasyonun büyük ölçüde hipoksik hücreler içinde meydana gelecek şekilde tasarlandı.²

Geçtiğimiz on yılda, evofosfamidin de yer aldığı, iksazomib sitrat, aldoksorubisin, abirateron asetat ve romidepsin dahil olmak üzere beş antikanser ön ilacı FDA tarafından onaylanmıştır.³⁵ Ön ilaçlar alanında artan literatür bilgisi sayesinde yapılacak kapsamlı araştırmalar ile gelecekte daha fazla pazarlanabilir ön ilaç üretilmesi hedeflenmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir-E.K., Ö.S-E.; Tasarım-E.K., Ö.S-E.; Denetleme- Ö.S-E.; Kaynaklar- E.K., Ö.S-E.; Analiz ve/ veya Yorum- E.K., Ö.S-E.; Literatür Taraması- E.K., Ö.S-E.; Yazıyı Yazan- E.K., Ö.S-E.; Eleştirel İnceleme- Ö.S-E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir. Bu makale, Esra Karagül'ün İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Lisans Bitirme Projesi kapsamında gerçekleştirildi.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.K., Ö.S-E.; Design- E.K., Ö.S-E.; Supervision- Ö.S-E.; Resources- E.K., Ö.S-E.; Analysis and/or Interpretation- E.K., Ö.S-E.; Literature Search- E.K., Ö.S-E.; Writing Manuscript- E.K., Ö.S-E.; Critical Review- Ö.S-E.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support. This article was carried out within the scope of Esra Karagül's Istanbul University Faculty of Pharmacy Undergraduate Graduation Project.

Kaynaklar

1. Di L, Kerns EH. Drug-Like Properties: Concepts, Structure Design and Methods from ADME to Toxicity Optimization. Academic Press, 2016:1-3.
2. Choudhary D, Goykar H, Kalyane D, et al. Prodrug design for improving the biopharmaceutical properties of therapeutic drugs. *The Future of Pharmaceutical Product Development and Research*, Academic Press. London.2020:179-226.
3. Albert A. Selective Toxicity: The physico-chemical basis of therapy. Springer. Berlin. 1985.

4. Harper NJ. Drug Latentiation. *J Med Chem.* 1959;1(5):467-500.
5. Abelian A, Michael D, Wallach J, et al. Pharmaceutical Chemistry. Remington The Science and Practice of Pharmacy, Academic Press. Philadelphia. 2020:105-128.
6. Rautio J, Laine K, Gynther M, et al. Prodrug approaches for CNS delivery. *The AAPS Journal.* 2008;10(1):92-102.
7. Ayanoglu G. İlaç Taşınmasını Kolaylaştırma Yönünden Ön-ilaç (pro – drug) şekli. *J Pharm Sci.* 1980;5(1):7-10.
8. Alagöz Z, Adejare A. Prodrugs. *Pharm Chem.* 2021;9:169-186.
9. Huttunen KM, Raunio H, Rautio J. Prodrugs-from serendipity to rational design. *Pharmacol Rev.* 2011;63(3):750-771.
10. Karaman R. Prodrugs-Current and Future Drug Development Strategy. *IJMPCR.* 2014;1(2):58-63.
11. Walther R, Rautio J, Zelikin AN. Prodrugs in medicinal chemistry and enzyme prodrug therapies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;118:65-77.
12. Gandhi P, Chabukswar A, Jagdale S. Carriers for Prodrug Synthesis: A Review. *Indian J Pharm Sci.* 2019;81(3):406-414.
13. Markovic M, Ben-Shabat S, Dahan A. Prodrugs for Improved Drug Delivery: Lessons Learned from Recently Developed and Marketed Products. *Pharm.* 2020;12(11):1031.
14. Rita B, Akhilesh T. Prodrug: Design and Its Applications. *J Pharm Nanotechnol.* 2015;3(2):103-106.
15. Shin JM, Cho YM, Sachs G. Chemistry of Covalent Inhibition of the Gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by Proton Pump Inhibitors. *J Am Chem Soc.* 2004;126(25):7800-7811.
16. Stella V, Borchardt R, Hageman M, et al. Prodrugs: Challenges and Rewards. In V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag, J. Tilley, Biotechnology, AAPS Press and Springer, New York.2007;1:3-36,.
17. Stella V, Charman W, Naringrekar V. Prodrugs Do They Have Advantages in Clinical Practice. *Drugs.* 1985;29: 455-473.
18. Hajnal K, Gabriel H, Aura R, et al. Prodrug Strategy in Drug Development. *Acta Marisiensis Seria Med.* 2016;62(3):356-362.
19. Choi-Sledeski Y, Wermuth C. Designing Prodrugs and Bioprecursors. The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, 2015:657-692.
20. Abet V, Filace F, Recio J, et al. Prodrug approach: An overview of recent cases. *Eur J Med Chem.* 2017;127:810-827.
21. Chauhan A, Khan T. Prodrugs - Current Development and Applications in Ocular Drug Delivery. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2021;66(9):102836.
22. Ita K. Prodrugs. Transdermal Drug Delivery Concepts and Applications. 2020;7:123-141,
23. N'Da DD. Prodrug strategies for enhancing the percutaneous absorption of drug. *Molecules.* 2014;19(12):20780-20807.
24. Wu K. A New Classification of Prodrugs: Regulatory Perspectives. *Pharm.* 2009;2(3):77-81.
25. Yokuş B, Ülker DÜ. Kanser biyokimyası. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 2012;1(2):7-18.
26. Oylar Ö, Tekin İ. Kanserın teşhis ve tedavisinde nanoteknolojinin önemi. *UUJFE.* 2011;16(1):147-154.
27. Roy P, Saikia B. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer.* 2016;53(3):441-442.
28. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-674.
29. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46.
30. Sharma SK, Bagshawe KD. Antibody Directed Enzyme Prodrug Therapy (ADEPT): Trials and tribulations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;118:2-7.
31. Baykara O. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *BAUN Sağ Bil Derg.* 2016;5(3):154-165.

32. Singh Y, Palombo M, Sinko P. Recent Trends in Targeted Anticancer Prodrug and Conjugate Design. *Curr Med Chem*. 2008;15(18):1802-1826.
33. Denny W. Prodrug strategies in cancer therapy. *Eur J Med Chem*. 2001;36(7-8):577-595.
34. Knox R, Friedlos F, Marchbank T, et al. Bioactivation of CB 1954: reaction of the active 4-hydroxylamino derivative with thioesters to form the ultimate DNA-DNA interstrand crosslinking species. *Biochem Pharmacol*. 1991;42(9):1691-1697.
35. Rais R, Lemberg KM, Tenora L, et al. Discovery of DRP-104, a tumor-targeted metabolic inhibitor prodrug. *Sci Adv*. 2022;18;8(46):eabq5925.
36. Wilson W, Hay M. Targeting hypoxia in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(6):393-410.
37. Guise C, Mowday A, Ashoorzadeh A, et al. Bioreductive prodrugs as cancer therapeutics: targeting tumor hypoxia. *Chin J Cancer*. 2014;33(2):80-86.
38. Graham K, Unger E. Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment. *Int J Med*. 2018;13:6049-6058.
39. Denny W. The Design of Selectively-Activated Prodrugs for Cancer Chemotherapy. *Curr Pharm Des*. 1996;2(3):281-294.
40. Zhang X, Li X, You Q, et al. Prodrug strategy for cancer cell-specific targeting: A recent overview. *Eur J Med Chem*. 2017;139:542-563.
41. Zheng S, Li G, Shi J, et al. Emerging platinum(IV) prodrug nanotherapeutics: A new epoch for platinum-based cancer therapy. *J Control Release*. 2023;361:819-846.
42. McAdam AD, Batchelor LK, Romano-deGea J, et al. Thermoresponsive carboplatin-releasing prodrugs. *J Inorg Biochem*. 2024;254:112505.
43. Prange CJ, Sayed NYB, Feng B, et al. A redox-responsive prodrug for tumor-targeted glutamine restriction. *J Control Release*. 2024;368:251-264.
44. Sun J, Yao H, Ren X, et al. Radiation-Activated Resiquimod Prodrug Nanomaterials for Enhancing Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Nano Lett*. 2024; 24(9):2921-2930.
45. Farrer NJ, Higgins GS, Kunkler IH. Radiation-induced prodrug activation: extending combined modality therapy for some solid tumours. *Br J Cancer*. 2022;126(9):1241-1243.