

Mit dieser Serie möchten wir Sie erinnern. Und zwar an Dinge, die Sie damals in der **PTA-Schule** gelernt, aber inzwischen vielleicht nicht mehr parat haben. Jenes Wissen, das man nicht unbedingt täglich braucht, das jedoch die beratungsstarke PTA ausmacht.



# Prodrugs

Viele aktive Wirkstoffe entstehen erst nach ihrer Einnahme aus einer inaktiven **Vorstufe**. Warum appliziert man nicht gleich den wirksamen Arzneistoff und wie stellt man solche Prodrugs her?

**E**in Arzneistoff ohne eigene biologische Aktivität, der erst im Körper durch eine chemische Reaktion oder eine enzymatische Umwandlung in den aktiven Wirkstoff überführt wird, wird als Prodrug bezeichnet. Während man früher manchmal eher zufällig Prodrugs einsetzte und dies erst später bei der Aufklärung des Wirkungsmechanismus herausfand, sind sie heute ein gern genutztes Werkzeug zur gezielten Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften einer Substanz, insbesondere dann, wenn galenische Mittel nicht zum Ziel führen. Meist geht man so vor, dass eine geeignete Gruppe in das Arzneistoffmolekül eingeführt wird, die nach der Erfüllung ihrer Aufgabe im Körper wieder abgespalten wird. Mögliche Ansatzpunkte

zur Optimierung sind die Wasserlöslichkeit, Permeabilität, Stabilität, Geschmacksverbesserung, Verlängerung der Wirkdauer, Vermeidung von Nebenwirkungen oder die gezielte Anreicherung des Arzneistoffs in bestimmten Geweben.

## Hydrophiler oder lipophiler

Beides kann erwünscht sein. Möchte man einen Arzneistoff für die parenterale Applikation herstellen, muss er ausreichend wasserlöslich sein. Will man jedoch die orale Bioverfügbarkeit verbessern, muss die Substanz eine gewisse Lipophilie aufweisen, um Membranen durchdringen zu können. Für parenterale Formulierungen werden häufig Phosphorsäureester entwickelt. So ist das Prodrug Fospropofol deutlich besser wasserlöslich als die aktive Form Propofol. Gleiches gilt für

das pharmakologisch inaktive Fosfluconazol und das aktive Antimykotikum Fluconazol. Umgekehrt steigt die Bioverfügbarkeit des ACE-Hemmers Enalapril von nur drei Prozent auf 36 bis 44 Prozent durch Bildung des Monoethylesters. Gelegentlich werden auch Doppelster hergestellt, die dann nach der Resorption wieder gespalten werden. Beispiele sind Candesartancilexetil oder die Antibiotika Cefuroximaxetil und Pivampicillin. Chloramphenicol wird zur Erhöhung der Lipophilie mit Palmitinsäure verestert. Dadurch löst sich die Substanz nicht in der Speichelflüssigkeit und schmeckt nicht mehr bitter.

**Verlängerte Wirkdauer und Co-Drug-Prinzip** Sehr lipophile Prodrugs von Steroiden, zum Beispiel Testosteronun-

decanoat, und von Neuroleptika, wie Haloperidoldecanoat, werden nach intramuskulärer Injektion langsam an den Blutkreislauf abgegeben und wirken daher länger. Nach Freisetzung aus dem Depot unterliegen die Substanzen einer schnellen Esterhydrolyse. Die Wirkdauer wird so von Tagen auf Wochen erhöht. Elegant ist auch das Co-Drug-Prinzip. Dabei werden zwei pharmakologisch wirksame Substanzen miteinander verbunden, sodass sie gemeinsam gut bioverfügbar sind. Ein Beispiel ist Sulfasalazin, das bei Colitis ulcerosa angewandt wird und im Darm durch die bakterielle Azoreduktase in die Wirkstoffe 5-Aminosalicylsäure und Sulfapyridin gespalten wird. ■

Sabine Bender,  
Apothekerin / Redaktion