

## پرودرگ‌های ایستری و نقش آن‌ها در کشف و طراحی ادویه

پوهنیار عبدالجلیل نثار

دیپارتمنت فارمسی شیمیک و کنترل ادویه، پوهنځی فارمسی، پوهنتون کابل، کابل، افغانستان

ایمیل: nesarjalil180@gmail.com

### چکیده

از جمله مشکلات عمده در طراحی بعضی ادویه انحلالیت نامناسب در مایعات بیولوژیکی عضویت، جذب نامناسب و عدم مقاومت در مقابل هایدرولیز می‌باشد. از این سبب طراحی ادویه به شکل پرودرگ‌های ایستری می‌تواند باعث بهبود چالش‌های فوق گردد. امروزه بیش از 30 درصد ادویه موجود در مارکیت دواپی را پرودرگ‌ها تشکیل می‌دهند و پرودرگ‌های ایستری، بیش‌ترین پرودرگ‌های مستعمله به‌شمار می‌رود. این رساله یک مقاله مروری بوده که در نوشتن آن از منابع معتبر علمی استفاده گردیده است. پرودرگ‌های ایستری دارای ثبات کیمیای بیش‌تر در محیط‌های مختلف، انحلالیت مناسب در آب، جذب و نفوذ مناسب از طریق غشای حجروی و مقاومت در مقابل هایدرولیز دارند و از این خواص پرودرگ‌های ایستری در کشف و طراحی ادویه استفاده می‌گردد.

**نکات کلیدی:** طراحی ادویه؛ پرودرگ؛ پرودرگ‌های ایستری؛ انحلالیت آبی پرودرگ‌های ایستری؛ انحلالیت شحمی پرودرگ‌های ایستری

## Ester Prodrugs and Their Role in Drug Discovery and Design

Jr. Teaching asstt. Abduljalil Nesar

Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Quality Control, Faculty of Pharmacy, Kabul University, Kabul, Afghanistan

Email: nesarjalil180@gmail.com

### Abstract

One of the challenges in designing some drugs is to ensure proper dissolution in biological fluids, adequate absorption and resistance to hydrolysis. Ester prodrugs are a form of drug design that can address these issues. Ester prodrugs are the most prevalent type of prodrugs, accounting for more than 30% of all drugs in the market. This is a review article based on reliable scientific sources. Ester prodrugs have advantages such as enhanced chemical stability in various conditions, improved water solubility, suitable absorption and permeability across the cell membrane, and resistance to hydrolysis. These properties of ester prodrugs are useful for drug discovery and design.

**Keywords:** Drug Design; Prodrug; Ester Prodrugs; Water Solubility of Ester Prodrugs, Lipid Solubility of Ester Prodrugs

## مقدمه

امروزه با پیشرفت در تکنالوژی طراحی دوا و گسترش صنعت دوا، شیوه‌های جدید و مدرن تهیه ادویه به وجود آمده است. یکی از مشکلات اساسی را که در طراحی و تهیه ادویه برای کیمیادانان ایجاد می‌گردد، می‌توان عدم ایجاد تأثیرات مطلوب ادویه، افزایش عوارض جانبی و کاهش میسریت بیولوژیک ادویه طراحی شده یادآوری نمود. در حالی که این ادویه مطالعات ماقبل کلینیکی را به وجه احسن سپری نموده است. علت آن را می‌توان موجودیت تفاوت‌های فیزیولوژیکی در بدن دانست. یکی از شیوه‌های جدیدی که منجر به بهبود چالش‌های فوق مربوط به ادویه در داخل بدن می‌گردد را می‌توان تهیه ادویه و سایر مستحضرات دوا، به شکل پرودرگ‌ها یادآور شد. پرودرگ‌ها محصولات دوا، اند که تأثیرات فارماکولوژیکی نداشته و غیر فعال بوده؛ ولی زمانی که وارد بدن گردد و به نواحی هدف نزدیک می‌گردند، تحت تأثیر انزیم‌های بدن قرار گرفته و در نتیجه میتابولیزم به شکل فعال خود تبدیل می‌گردند. شکل فعال پرودرگ‌ها مسئول ایجاد تأثیرات فارماکولوژیکی می‌باشند.

پرودرگ‌ها عبارت از محصولات ابتدایی یا پیش قدم می‌باشند که توسط انزیم‌های بدن به شکل فعال خویش تبدیل می‌گردند. به طور مثال می‌توان ادویه Sulfa pyridine را یکی از قدیمی‌ترین پرودرگ‌ها دانست که توسط باکتری‌های موجود در امعا میتابولیزم گردیده و به اشکال فعال خود تبدیل می‌شود. این پرودرگ برای اولین بار در سال 1950 مجوز استفاده در تداوی امراض اوتوایمیون را از اداره غذا و دوا آمریکا اخذ نمود. از این ادویه برای تداوی امراض کرون (Crohn's diseases) استفاده می‌گردد. ادویه مستعمله امراض قلبی و وعایی نیز به شکل پرودرگ‌های ایستری طراحی گردیده که توسط انزیم‌های ایستراز به شکل فعال خویش در عضویت تبدیل می‌گردند.

با مطالعات انجام شده، امروزه تهیه اشکال دوا، و مستحضرات آن به شیوه پرودرگ، دلچسپی خاصی پیدا نموده و اکثریت کمپنی‌های دوا، کوشش می‌نمایند تا اشکال دوا، را به شکل پرودرگ تهیه نمایند تا منجر به ایجاد تأثیرات مطلوب و مورد نظر در بدن گردد. با گسترش علوم فارماسیوتیکی، روند تهیه اشکال دوا، و مستحضرات آن به شکل پرودرگ‌ها، روز به روز افزایش یافته، طوری که نظر به آمار ارائه شده از مارکیت‌های دوا، در سال ۲۰۰۸، حدود بیش از ۳۰ درصد از محصولات دوا، مالیکول‌های کوچک را در مارکیت‌های دوا، پرودرگ‌ها تشکیل داده است و این آمار در حال گسترش می‌باشد (۲، ۱).

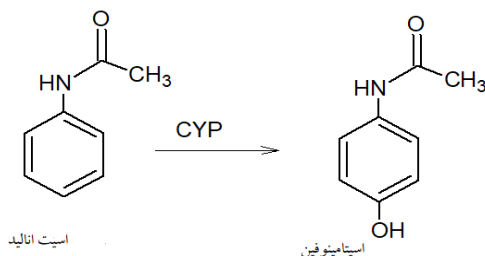
از جمله پرودرگ‌ها می‌توان پرودرگ‌های با ساختار ایستری را از جمله عمده‌ترین و مستعمل‌ترین نوع پرودرگ‌ها در مارکیت‌های دوا، دانست. زیرا این مرکبات دوا، نظر به ساختار ایستری خویش، تحت

تأثیر انزایم‌های بدن راحت‌تر قرار گرفته و در نتیجه زودتر به میتابولیزم رسیده، با میتابولیزم سریع، روند تأثیرات این ادویه نیز سریعاً رخ می‌دهد. بنابر همین دلیل، استفاده از پرودرگ‌هایی با ماهیت ایستری استفاده وسیع‌تری دارند (۳). امروزه در صنایع دوائی و تهیه ادویه، کوشش می‌نمایند نظر به فواید متعدد که ساختار پرودرگ‌های ایستری دارند، از این روش در طراحی و دیزاین ادویه استفاده نمایند. هدف این مقاله که از مأخذ معتبر و مقالات علمی نشر شده در ژورنال‌ها استفاده گردیده، نقش پرودرگ‌های ایستری در کشف و طراحی ادویه می‌باشد.

### پرودرگ

کلمه پرودرگ برای بار اول توسط ادین البرت (Adrien Albert) در سال ۱۹۵۸ استعمال گردید (۴). مطابق به تعریف وی مرکباتی که در محیط بیولوژیک تحت تأثیر انزایم‌های عضویت قرار گرفته و از شکل ابتدایی غیرفعال خود به شکل فعال خویش تبدیل می‌گردند، به نام پرودرگ یاد می‌شوند. تقریباً ۱۰ درصد ادویه تأیید شده در جهان پرودرگ تخمین گردیده است (۵، ۱). با پیشرفت علم و دانش در دو دهه اخیر بعضی مسایل مانند خصوصیات فیزیکی و کیمیاوی، بیوفارمسیوتیکی و فارمکوکینتیکی بسیاری از مرکبات دوائی مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته و این خصوصیات پیرامون ساختمان ادویه‌های که به شکل غیرفعال یا پرودرگ‌ها به بازار عرضه می‌گردند، بیش‌تر قابل اهمیت بوده است، طوری که امروزه تقریباً در حدود ۱۰ هزار مستحضرات دوائی موجود در مارکیت‌های دوائی سراسر جهان، تحت عنوان پرودرگ‌ها تصنیف می‌گردند. با مطالعات انجام شده، امروزه تهیه اشکال دوائی و مستحضرات آن به شیوه پرودرگ، دلچسپی خاصی پیدا نموده و اکثریت کمپنی‌های دوائی کوشش می‌نمایند تا اشکال دوائی را به شکل پرودرگ تهیه نمایند تا منجر به ایجاد تأثیرات مطلوب و مورد نظر در بدن گردد.

اولین مرکب از جمله پرودرگ‌ها عبارت از Acetanilide (شکل ۱) می‌باشد که به نام Antifebrin نیز یاد می‌گردد و از جمله انالجزیک‌ها به‌شمار می‌رود. این پرودرگ در کبد توسط انزایم سایتوکروم (CYP450) به شکل فعال آن که پرستامول می‌باشد، تبدیل می‌گردد (۶). هم‌چنان قدیمی‌ترین مثال پرودرگ را می‌توان Sulfasalazine یادآوری نمود که در سال ۱۹۵۰ تأیید گردید و از جمله ادویه خط اول امراض اوتو ایمیون می‌باشد و در تداوی امراض کرون (Crohn's disease) استعمال می‌گردد (۳). از جمله پرودرگ‌های تأیید شده بیش‌ترین مقدار آن را پرودرگ‌های ایستری تشکیل می‌دهد که برای بهبود اهداف فارمسیوتیکی، فارمکوکینتیکی و فارمکودینامیکی طراحی گردیده است.



شکل ۱: پروردگ اسیت انالید و شکل فعال آن (پرستامول) را نشان می دهد (۶)

با در نظر داشت خصوصیات پروردگها می توان ۳ اهداف اساسی ذیل را منحصیث دلایل اساسی تهیه پروردگ دانست (۷، ۲، ۱).

### الف: اهداف فارمسیوتیکی

این اهداف اکثراً بر مبنای خصوصیات مربوط به تهیه ادویه استوار می باشند. در اهداف فارمسیوتیکی حین تهیه پروردگها مسایل ذیل را می توان در نظر داشت:

۱. بهبود در انحلالیت
۲. ثبات کیمیاوی
۳. بهبودی در خواص ارگانولپتیک
۴. کاهش تخریش ادویه
۵. جلوگیری از تغییرات ادویه

### ب: اهداف فارمکوکنتیتیکی

این اهداف بر مبنای سیر یا عبور پروردگ و اشکال فعال آن در بدن می باشند. در اهداف فارمکوکنتیتیکی موارد ذیل بررسی می گردند:

۱. بهبود در جذب (فمی و غیرفمی) ادویه
۲. جلوگیری از تخریش و یا درد در ناحیه زرق
۳. کاهش در مقاومت باکتری مقاوم به مقابل چندین ادویه
۴. جلوگیری از میتابولیزم ادویه
۵. افزایش و بهبود در نیمه عمر دواپی
۶. بهبود در انتخاب حجره هدف توسط ادویه (۵).

### ج: اهداف فارمکودینامیکی

در این اهداف، پروردگها به منظور بهبود در تأثیرات فارمکولوژیکی خویش طراحی می گردند. می توان موارد ذیل را جز اهداف فارمکودینامیکی پروردگها دانست:

۱. کاهش قیمت ادویه
۲. بهبود در اندکس معالجوی ادویه
۳. بهبود در نحو اتصال ادویه به محل مورد نیاز

### تصنیف پرودرگ‌ها

به صورت عموم پرودرگ‌ها را می‌توان به دو صنف اساسی ذیل تقسیم‌بندی نمود:

۱. پرودرگ‌های Carrier linked

۲. محصولات Bio precursor

### پرودرگ‌های Carrier linked

این محصولات دوايي از دو جز اساسی ذیل تشکیل گردیده‌اند:

۱. جز اساسی (دوا)

۲. جز فرعی (حامل)

در این نوع پرودرگ‌ها ماده فعال توسط روابط رجعی اشتراکی با مواد سواغیه وصل گردیده‌اند. اتصال مالیکول فعال دوايي به جز فرعی زمینه نفوذ، جذب، توزیع و داخل شدن به نواحی هدف را فراهم می‌نماید. حاملین در پرودرگ باید خواص ذیل را داشته باشند:

۱. حساسیت‌زا نباشند و سیستم دفاعی را تنبیه نکنند؛

۲. به آسانی تهیه گردد (روند سنتز آن مغلق نباشد)؛

۳. قیمت پایین داشته باشد؛

۴. در مقابل عوامل داخلی بدن نیز مقاوم باشند.

عمده‌ترین پرودرگ‌های متصل به حامل ساختار ایستری و آماییدی دارند؛ اما می‌توان ساختارهای مانند فاسفیت‌ها، کاربیت‌ها، کاربونیته‌ها، اکسایدها را نیز در این صنف مشاهده کرد (۷، ۸).

### محصولات Bio precursor

این محصولات دوايي حاوی حاملین یا جز فرعی در ترکیب ساختاری خویش نمی‌باشند. بلکه این پرودرگ‌ها توسط تعاملات میتابولیزی در بدن مانند: هایدریشن در ستاتین‌ها، اکسیدیشن در ترکیبات کیتونی، ارجاع در Sulindac منجر به ایجاد ترکیبات فعال دوايي خویش می‌گردند (۵). عمده‌ترین ادویه که به شکل پرودرگ‌های ایستری طراحی گردیده‌اند در جدول (۱) ذکر گردیده است.

جدول ۱: ادویه طراحی شده به شکل پرودرگ های ایستری را نشان می دهد (۵.۸-۱۱)

| شماره | نام دوا (پرودرگ ایستری) | گروپ دوا             | استعمال                            |
|-------|-------------------------|----------------------|------------------------------------|
| ۱     | انالاپریل               | نهی کننده انزایم ACE | ضد فرط فشار خون                    |
| ۲     | کینالاپریل              | نهی کننده انزایم ACE | ضد فرط فشار خون                    |
| ۳     | لیزینوپریل              | نهی کننده انزایم ACE | ضد فرط فشار خون                    |
| ۴     | اوسیتامویر              | ادویه ضد ویروسی      | تداوی امراض ناشی از ویروس انفلونزا |
| ۵     | پاکلی تاکسیل            | ادویه ضد سرطانی      | تداوی سرطان                        |
| ۶     | کلورامفنیکول پالمیت     | ادویه ضد میکروبی     | تداوی امراض چشم و گوش              |
| ۷     | سیفوروگزیم              | سفالوسپورین          | تداوی امراض ضد باکتری              |
| ۸     | فلومیتازون              | کورتیکو ستریوید      | تداوی آگزیمارش های جلدی            |
| ۹     | هلوپریدول               | ادویه انتی سایکوتیک  | تداوی شیزوفرنیا                    |
| ۱۰    | ایتوپوزید               | ادویه ضد سرطانی      | تداوی سرطان ریه ها                 |
| ۱۱    | دیکلوفینک               | انالجزیک             | ضد درد، ضد تب، ضد التهاب           |
| ۱۲    | اسایکلوویر              | ضد ویروسی            | تداوی انواع ویروس هرپس             |

### دلایل انتخاب پرودرگ های ایستری

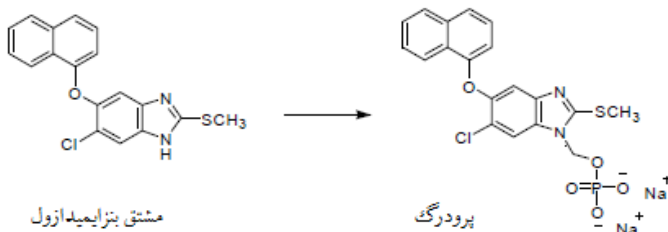
۱. ثبات کیمیای مناسب در محیط های مختلف؛
۲. ثبات در PH مختلف مایعات بدن؛
۳. انحلالیت خوب در آب؛
۴. جذب و نفوذ مناسب از طریق غشای حجروی؛
۵. مقاومت در مقابل هایدرولیز در اثنای جذب؛
۶. تأثیر مناسب و اطراح سریع بعد از ایجاد تأثیرات فارمکولوژیکی در بدن.

### پرودرگ های ایستری منحل در آب

انحلالیت آبی ضعیف، یکی از مشکلات اساسی بسیاری از مرکبات دوا می باشد. هرگاه یک مرکب دوا با انحلالیت آبی درست و مناسبی نداشته باشد. پروسه جذب این محصولات دوا به مشکل روبه رو خواهد شد. می توان با تهیه مرکبات غیر منحل دوا به شکل پرودرگ، منجر به افزایش انحلالیت دوا به مرکب و ایجاد تأثیرات مطلوب آن ها گردد. اشکال دوا به شکل پرودرگ تهیه می گردند، انحلالیت آبی مناسبی دارند. از پرودرگ های ایستری (ایستری فاسفوریک اسید) می توان مرکبات دوا با انحلالیت آبی مناسبی طراحی نمود. موجودیت ایسترهای فاسفیت در ساختمان مرکبات سبب ایجاد یک گروپ وظیفوی آیونی در ترکیب گردیده. از آن جایی که گروپ های وظیفوی آیونی منحل در آب

می‌باشند، سبب انحلالیت آبی مرکب دوایی می‌گردند. پرودرگ‌های ایستری که از فاسفوریک اسید تهیه می‌گردند، بیوترانسفارمیشن سریع‌تری نسبت به سایر فاسفیت‌ها دارند (۱۲).

پرودرگ‌های ایستری که منحل در آب‌اند، به‌شکل ایسترهای فاسفیت، کاربامات، آماید، کاربونات، ایمین و ایترا طراحی گردیده‌اند و دلیل طراحی آن‌ها به‌شکل ایسترهای منحل در آب این است که اکثریت مالیکول‌های دوایی انحلالیت خوب‌تر در مایعات جهاز هاضمه ندارد، از این سبب مالیکول‌های مذکور به‌شکل ایسترهای فاسفیت و یا ایسترهای دیگر منحل در آب طراحی می‌گردد تا انحلالیت بهتر در مایعات جهاز هاضمه را داشته باشد و در نتیجه سبب بهبود میسریت بیولوژیکی آن‌ها گردد (۸، ۱۳، ۱۴). مشتق بنزایمیدازول (شکل ۱) انحلالیت کم‌تر در آب داشته، زمانی که پرودرگ دای سودیم فاسفیت این مرکب را ساختند، در نتیجه ۵۰۰۰۰ مرتبه انحلالیت آبی آن افزایش یافت.

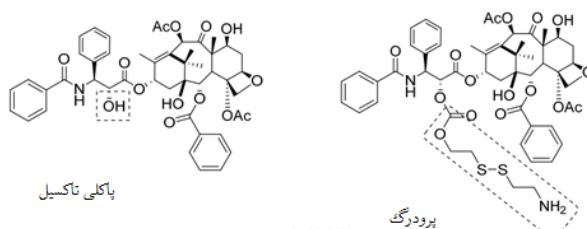


مشتق بنزایمیدازول

پرودرگ

شکل ۱: ساختمان پرودرگ فاسفیت مشتق بنزایمیدازول را نشان می‌دهد (۸)

تهیه پرودرگ‌های ایستری در تداوی سرطان‌ها نیز یکی از مباحث عمده طراحی و دیزاین دوایی را تشکیل می‌دهد. به‌طور مثال ادویه Paclitaxel (شکل ۲) از جمله ادویه ضد سرطانی خوبی بوده؛ ولی انحلالیت آبی پایین این مرکب، تأثیرات دوایی آن را محدود نموده است؛ ولی با تهیه پرودرگ‌های ایستری ادویه فوق می‌توان انحلالیت و تأثیرات فارمکولوژیکی این مرکب دوایی را افزایش داد.



پاکلی تاکسیل

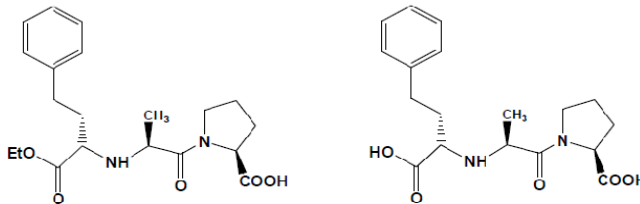
پرودرگ

شکل ۲: ساختمان پاکلی تاکسیل و شکل پرودرگ آن را نشان می‌دهد (۸)

پرودرگ‌های ایستری منحل در آب بیش‌ترین پرودرگ‌های طراحی شده در مارکیتهای دوایی را تشکیل می‌دهند؛ زیرا روند فعال شدن آن‌ها سریع‌تر بوده و توزیع مناسبی در مایعات بدن دارا می‌باشند.

## پرودرگ‌های ایستری منحل در شحم

به منظور بهبود خاصیت لیپوفیلیک مرکبات دوائی و عبور مرکبات دوائی از غشاهای بیولوژیک بدن می‌توان گروپ‌های قطبی و قابل آیونایز موجود در مرکب را به پرودرگ‌های ایستری تبدیل نمود. پرودرگ‌های ایستری به منظور بهبود میسریت بیولوژیکی، بهبود نفوذپذیری از طریق غشای حجروی، اختصاص دادن ساحه عمل، جلوگیری از میتابولیزم عبور اول کبدی و جلوگیری از ایجاد درد و تخریش در ناحیه زرق طراحی می‌گردد (۱۴، ۱۵). نفوذپذیری از طریق غشای حجروی تأثیرات عمده بالای مؤثریت دوا را دارا می‌باشد. در دواهای فمی، رایج‌ترین راه‌های جذب، مکانیزم‌های انتقال غیرفعال بدون تسهیل و عمدتاً غیراختصاصی است. لیپوفیل بودن دواهای با نفوذپذیری ضعیف را می‌توان با اصلاح و تغییرات هایدروکاربنی افزایش داد. در چنین مواردی استراتژی پرودرگ می‌تواند گزینه بسیار ارزشمند باشد. بهبود لیپوفیلیسی دوا، گسترده‌ترین و موفق‌ترین زمینه تحقیقات پرودرگ‌ها بوده است که با پوشاندن گروپ‌های وظیفوی قطبی آیونایز یا غیر آیونایز برای افزایش جذب فمی یا موضعی به دست آمده است. مثال خوب این روش عبارت از ایستریفیکیشن انالپريلات (قطبی و غیر قابل نفوذ) به انالپريل (شکل ۳) که یک دواي ضد فرط فشار خون (کم‌تر قطبی و نفوذپذیر) است، می‌باشد.



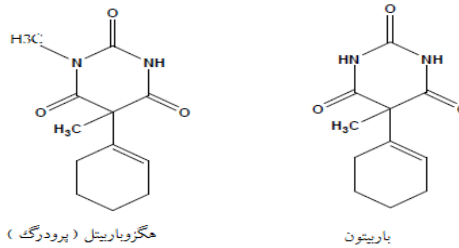
انالپريل (پرودرگ)

انالپريلات (شکل اصلی ادويه)

شکل ۳: ساختمان ادويه انالپريلات و شکل پرودرگ آن (انالپريل) را نشان می‌دهد (۱۶)

هم‌چنان طراحی پرودرگ‌های ایستری به منظور تطبیق ادويه به شکل موضعی نیز می‌باشد. به‌طور مثال ایسترهای Ketorolac که یک ادويه ضد التهابی غیر استروئیدی می‌باشد، با اسیدهای شحمی استاریک اسید، لینولیک اسید و اولیک اسید به منظور بهبود قابلیت نفوذیه ادويه از طریق طبقات جلد، افزایش مؤثریت ادويه، کاهش عوارض جانبی استفاده می‌گردد (۱۷، ۱۸). مثال دیگر از افزایش لیپوفیلیسی دوا توسط روش پرودرگ عبارت از پرودرگ باریتون، هگزاباریتون (شکل ۴) می‌باشد که در آن گروپ امین میتایلیشن گردیده و تأثیرات هایدروفوبیک آن را افزایش داده است.





شکل ۳: ساختمان باریتون و شکل پرودرگ آن را نشان می‌دهد (۱۶)

### پرودرگ‌های ایستری ضد میکروبی

در بسیاری از مایکروارگانیزم‌ها انزایم‌های ایستری وجود دارد و می‌توان با طراحی انتی‌بیوتیک‌ها به شکل پرودرگ‌های ایستری زمینه تأثیرات مناسب و مطلوب را ایجاد نمود. به‌طور مثال ادویه Colistin یک دواى با ساختار حلقوی لیوپپتید بوده که مربوط به خانواده Polymyxin می‌باشد و تداوی خط‌نهایی انتانات مقاوم به مقابل چندین ادویه می‌باشد؛ اما نظر به تأثیرات سمی این ادویه بالای انساج عصبی و کلیوی، تطبیق سیستمیک این ادویه خطرناک می‌باشد. بناً می‌توان با تهیه پرودرگ‌های Colistin از تأثیرات سمی آن جلوگیری نمود. پرودرگ این ادویه، دارای ساختمان Colistin Methane sulfonate می‌باشد که تأثیرات تخریش‌کننده بالای سیستم‌های کلیوی و عصبی ندارد. از آنجایی‌که این پرودرگ دارای ساختار ایستری می‌باشد، توسط ایستراز موجود در مایکروارگانیزم‌ها به میتابولیزم رسیده و به‌شکل فعال خویش تبدیل می‌گردند (۱۹).

### نتیجه‌گیری

پرودرگ‌ها به محصولات دوايي فارمسئوتیکی گفته می‌شوند که در قدم اول دارای تأثیرات فارمکولوژیکی نبوده؛ ولی زمانی‌که تحت تأثیر انزایم‌های مختلف در بدن قرار می‌گیرند، به اشکال فعال خویش تبدیل می‌شوند. با طراحی و دیزاین ادویه و سایر مستحضرات دوايي می‌توان تأثیرات فارمکولوژیکی و میسریت بیولوژیکی ادویه را افزایش داد. بنابر ایجاد تأثیرات مطلوب پرودرگ‌ها، امروزه در حدود بیش از ۳۰ درصد از محصولات دوايي فارمسئوتیکی، به‌شکل پرودرگ‌ها طراحی می‌گردد که این امکان، افزایش چشم‌گیر آمار را در سال‌های پیشروی خواهد داشت. از پرودرگ‌های ایستری نسبت به سایر پرودرگ‌ها بیش‌تر استفاده می‌گردد و نظر به آمار ارایه شده از مارکیت‌های دوايي، در حدود بیش از ۹۰ درصد از پرودرگ‌های موجود در مارکیت‌های دوايي را پرودرگ‌های ایستری تشکیل می‌دهد. این پرودرگ‌ها نظر به سایر پرودرگ‌ها، روند فعال‌سازی ساده‌تر و سریع‌تر دارد. پرودرگ‌های ایستری به‌منظور بهبود میسریت بیولوژیکی ادویه، افزایش انحلالیت آبی و شحمی ادویه، افزایش نفوذپذیری و جذب، تطبیق موضعی ادویه و جلوگیری از میتابولیزم عبور اول کبدی طراحی می‌گردد.

## منابع

1. Zawilska JB, Wojcieszak J, Olejniczak AB. Prodrugs: A challenge for the drug development. *Pharmacol Reports*. 2013;65(1):1–14.
2. Dahan A, Zimmermann EM, Ben-shabat S. Modern Prodrug Design for Targeted Oral Drug Delivery. 2014;16489–505.
3. RoleofProdrugsindrugdesign.pdf.
4. Chakravarthi, G K, Vijayaraj S, Venugopal A, Ch N, Saritha B. Role of Prodrugs in Solubility Enhancement of Drugs. *PharmaTutor*. 2014;2(12):33–48.
5. Hajnal K, Gabriel H, Aura R, Erzsébet V, Blanka SS. Prodrug Strategy in Drug Development. 2016;62(3):356–62.
6. Souza MCBA. Artigo Prodrugs : Over o i g Drugs ' O sta les y I a tive Pre ursors Pró-Fármacos : Superando Obstáculos de Fármacos com Precursores Prodrugs : Over o i g Drugs ' O sta les y I a tive Pre ursors. 2016;8(5):1485–509.
7. Ram PR, Priyanka P, Shreekrishna L, Saroj S. PRODRUG AS A NOVEL APPROACH OF DRUG DELIVERY- A REVIEW RESEARCH ARTICLE PRODRUG AS A NOVEL APPROACH OF DRUG DELIVERY- A REVIEW. 2015;(May).
8. Jornada DH, Dos Santos Fernandes GF, Chiba DE, De Melo TRF, Dos Santos JL, Chung MC. The prodrug approach: A successful tool for improving drug solubility. *Molecules*. 2016;21(1).
9. Meng Z, Lv Q, Lu J, Yao H, Lv X, Jiang F, et al. Prodrug Strategies for Paclitaxel.
10. Vale N, Ferreira A, Matos J, Fresco P, Gouveia MJ. Amino acids in the development of Prodrugs. *Molecules*. 2018;23(9).
11. Stella VJ, Nti-Addae KW. Prodrug strategies to overcome poor water solubility. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(7):677–94.
12. Sofa MJ. Nucleotide prodrugs for HCV therapy. *Antivir Chem Chemother*. 2012;22(1):23–49.
13. Wiemer AJ. Metabolic Efficacy of Phosphate Prodrugs and the Remdesivir Paradigm. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020;3(4):613–26.
14. Karaman R. Prodrugs design based on inter- and intramolecular chemical processes. *Chem Biol Drug Des*. 2013;82(6):643–68.
15. Article R. Available online through. 2013;1(3):255–62.
16. Karaman R. Prodrugs design based on inter- and intramolecular chemical processes. Vol. 82, *Chemical Biology and Drug Design*. 2013. 643–668 p.
17. Ahmad AM. Potential pharmacokinetic interactions between antiretrovirals and medicinal plants used as complementary and African traditional medicines. *Biopharm Drug Dispos* [Internet]. 2007;28(3):135–43. Available from: file:///C:/Users/ASUS/Desktop/Rujukan PhD/TAM R/bdd.593.pdf
18. Yun S, Kim JS. Ketorolac Ester Enhancer-prodrugs: Preparation and Evaluation of Their Physicochemical Properties. *J Korean Pharm Sci*. 2008;38(6):405–12.
19. Zhu C, Schneider EK, Wang J, Kempe K, Wilson P, Velkov T, et al. A traceless reversible polymeric colistin prodrug to combat multidrug-resistant (MDR) gram-negative bacteria. *J Control Release* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.02.005>