

## 역상컬럼 및 고체분산체를 이용한 무정형 아데포비어디피복실의 제조

윤명식<sup>#</sup> · 오다원 · 맹효찬 · 홍혜숙 · 박미경 · 이용택 · 이시범 · 조일환 · 문병석

CJ제일제당(주)

(Received July 20, 2010; Revised August 17, 2010; Accepted August 17, 2010)

### Preparation of Amorphous *Adefovir dipivoxil* using Reverse Phase Column Chromatography and Solid Dispersion Method

Myeong Sik Yoon<sup>#</sup>, Da Won Oh, Hyo Chan Maeng, Hye Suk Hong, Mi Kyung Park,  
Yong Tack Lee, Si Beum Lee, Il Hwan Cho and Byoung Seok Moon

CJ CheilJedang Co., Gyeonggi-do 467-812, Korea

**Abstract** — *Adefovir dipivoxil* which was originally developed by Gilead Sciences has been used as treatments of HIV and HBV, especially a therapeutics for HBeAg positive and negative chronic patients. We developed highly efficient purification method using reverse phase column chromatography for mass production and a stable amorphous *Adefovir dipivoxil* using solid dispersion method. Reverse phase column chromatography led to highly pure product, more than 99.7% by HPLC and can be used for mass production compared with normal column chromatography. Solid dispersion method containing water-soluble polymer and *Isomalt* showed improved stability of amorphous *Adefovir dipivoxil* against heat and moisture.

**Keywords** □ *Adefovir dipivoxil*, reverse phase, column chromatography, solid dispersion, amorphous, purification, mass production

아데포비어디피복실 ((9-[2-bis((pivaloyloxy)-methoxy)phosphonyl]ethyl)adenin, 상품명: 헵세라)은 아데노신 뉴클레오타이드의 유사체로서 뉴클레오타이드 역전사 효소를 저해하여 HIV 및 B형 간염(HBV)에 대해 뛰어난 생체내 항바이러스 활성을 나타내며,<sup>1,3)</sup> HBeAg 양성 및 HBeAg 음성 만성 B형 간염환자에게 효과가 있는 치료제이다.<sup>4,5)</sup>

아데포비어디피복실은 무정형과 결정형의 2가지 형태가 존재하는 것으로 알려져 있다.<sup>6,7)</sup> 무정형은 결정형에 비해 생체이용률이 높아 안정한 무정형을 제조하는 노력이 이루어져 왔으나, 실제로 결정형에 비해 무정형은 매우 불안정하여 현재까지 상품화 된 예가 없다.

아데포비어디피복실의 안정성을 개선하기 위해 Dahl 등은 알칼리성 부형제를 첨가하여 산으로부터 분해되는 속도를 늦추는 방법을 제시하였으며<sup>8)</sup> Arimili 등은 안정성을 저해하는 주 원인인 수분을 줄이기 위한 방법으로 무수 아데포비어디피복실을 포함

하는 약학 조성물을 보고하였다.<sup>9)</sup>

그러나 Yuan 등은 아데포비어디피복실은 주위에 수분이 존재할 때 가수분해가 빠르게 진행되고 그로 인해 생성되는 분해산물이 아데포비어디피복실의 분해를 더욱 가속시킨다고 보고하였다.<sup>10)</sup> 과립의 제조 공정상 물을 사용하여 제조하기 때문에 따로 습윤 과립을 LOD 1.5% 이하로 건조시키는 부가적인 공정이 필요하고, 장시간 고온에서 수분과 접촉하기 때문에 안정성을 유지하기가 매우 어렵다.<sup>9)</sup>

또한, Takeuchi, Shibata 등은 과립의 무정형 유지 방법으로 Spray dry와 코포비돈(PVP)을 이용하는 고체분산체<sup>11-13)</sup>에 대해 보고하였고, 유사한 내용으로 Wang 등은 아데포비어디피복실을 유기용매류에 용해시킨 후 Spray dry를 하여<sup>14)</sup> 새로운 결정형을 얻어낼 수 있음을 밝혔다. 그러나 이러한 방법들은 공정중의 낮은 수율 및 주위의 수분을 흡착하여 아데포비어디피복실의 분해를 촉진하고, 장기간 고온에 노출 시 결정형의 변화 등 안정성을 유지하는데 문제점이 있다.

한편, 무정형 아데포비어디피복실을 제제화하기 위해서는 고순도의 아데포비어디피복실이 필요하며 Starrett 등은 정지상으로 실리카겔을 이용하는 정상컬럼을 통한 정제방법을 보고하였

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 031-639-4718 (팩스) 031-632-2784  
(E-mail) msyoon@cj.net

다.<sup>15)</sup> 그러나 정상컬럼은 컬럼내에 분리하고자하는 물질의 양이 많아질수록 컬럼내 확산이 빨라져 분리능이 떨어지며 불순물의 생성이 많아져 대량생산이 용이하지 않은 문제점이 있다.

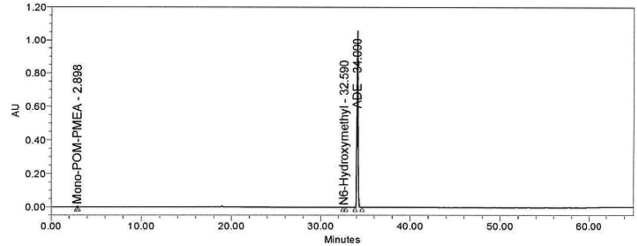
Arimili 등은 개선된 정제 방법으로 아데포비어 디피복실을 결정화 용매와 접촉하여 결정화하여 정제하는 방법을 제시하였다.<sup>9)</sup> 대량 생산에 용이한 방법으로 정제효과가 우수하나 결정화 과정에서 반응 중 생성된 트리에틸아민염산 염의 제거를 위한 추가 여과 공정이 필요하며 여과를 통해 완전한 제거가 어려워 낮은 순도를 초래할 가능성이 많다. 또한 결정형 아데포비어 디피복실이 최종 산물로 얻어지기 때문에 무정형 아데포비어 디피복실을 제조하기 위해서는 결정형 아데포비어 디피복실을 유기용매에 용해시키는 공정이 추가로 필요하다.

이에 본 연구에서는 수용성 폴리머 및 당알콜을 이용한 고체분산체로서 안정한 무정형의 아데포비어디피복실을 제조하고, 역상컬럼을 이용하여 이를 고순도로 대량 정제할 수 있는 개선된 산업기술을 찾자 하였다.

**실험방법**

**시약 및 기기**

실험에서 사용한 정제컬럼은 C<sub>18</sub> 역상컬럼(크기: 40×15 cm, 충전물질: KP-C<sub>18</sub>-HSTM 35~70 μm, 90 Å, C18-bonded silica, 제조사: Biotage)이며, 과립제조에는 유동층과립기 Glatt GPCG-1(Germany)을 사용하였다.



| Peak Name          | RT     | Area    | % Area | Height  |
|--------------------|--------|---------|--------|---------|
| 1 Mono-POM-PMEA    | 2.898  | 19620   | 0.20   | 4406    |
| 2 Mixed Dimer      | 29.250 |         |        |         |
| 3 N6-Hydroxymethyl | 32.590 | 4810    | 0.05   | 476     |
| 4 ADE              | 34.090 | 9702293 | 99.75  | 1064554 |
| 5 N6-Pivaloyl      | 39.527 |         |        |         |
| 6 Dimer            | 49.728 |         |        |         |

Fig. 1 – HPLC data: High-purity amorphous adefovir dipivoxil purified by a reverse phase column chromatography.

NMR은 BRUKER(400 MHz)를 사용하여 얻었으며, HPLC는 Waters사의 Waters alliance(column: Agilent ZORBAX RX-C8, 5 μm, 4.6\*250 mm)를 사용하여 정량하였다. XRD(Powder X-Ray Diffractometer)는 PANalytical사(Fig. 2)와 Bruker사(Fig. 3, 4, 5)의 장비를 사용하여 측정하였다. 반응시약은 주로 Aldrich에서 구입하여 사용하였으며, 부형제로서 Copovidone(Basf), Isomalt(Palatinit GmbH), Lactose monohydrate(ISP), Pre-gelatinized starch(Colorcon), Croscarmellose sodium(JRS Pharma), Talc(Nippon Talc), Sodium stearyl fumarate(JRS Pharma) 등을 구입하여 사용하였다.

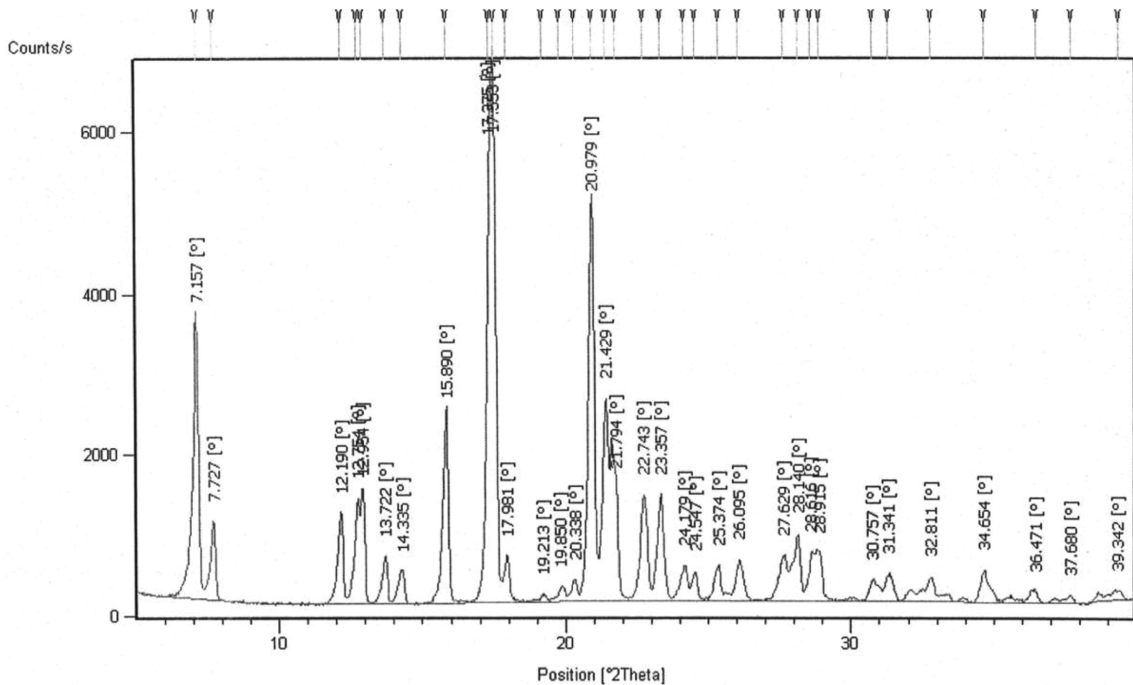


Fig. 2 – XRD pattern of crystalline form I of Adefovir dipivoxil measured by PANalytical instrument.

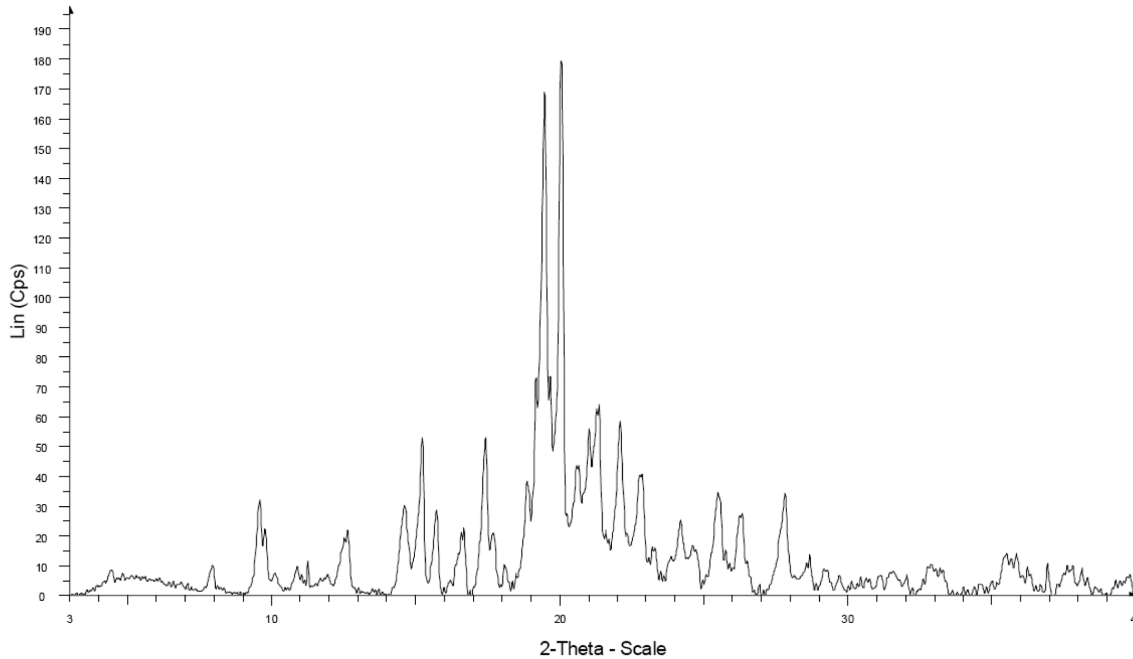


Fig. 3 – XRD pattern of placebo including every excipient except Adefovir dipivoxil.

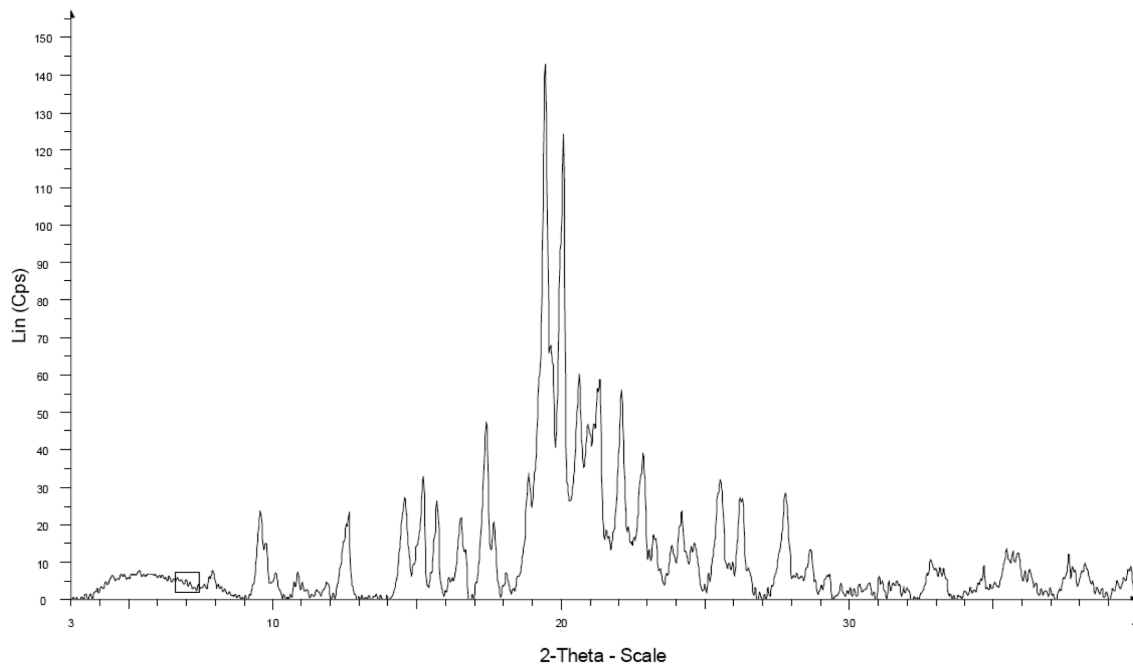


Fig. 4 – XRD pattern of amorphous Adefovir dipivoxil. The diagram shows no characteristic peak at  $2\theta=7.0\sim 7.1$  meaning crystalline form I.

#### 아데포비어디피복실의 합성<sup>16,17)</sup>

반응기에 100 g의 9-[2-(포스포노메톡시에틸아데닌, "아데포비어")와 400 g의 디메틸설폭시드를 투입하였다. 이후 140 g의 트리에틸아민과 250 g의 클로로메틸피발레이트를 순차적으로 투입하고 반응온도를 40°C로 승온하여 5시간 동안 교반하였다. 반응온도를 10~20°C 사이로 냉각한 후 디클로로메탄 500 ml와 정

제수 1000 ml를 투입하고, 5분간 교반한 후 유기층을 분리하였다.

#### 아데포비어 디피복실의 정제

위의 반응에서 얻은 유기층에 정제수 3000 ml를 투입하였다. 이후 메탄설포산을 첨가하여 정제수는 pH 2.2가 되도록 조정하고 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 수층을 분리하였다(순

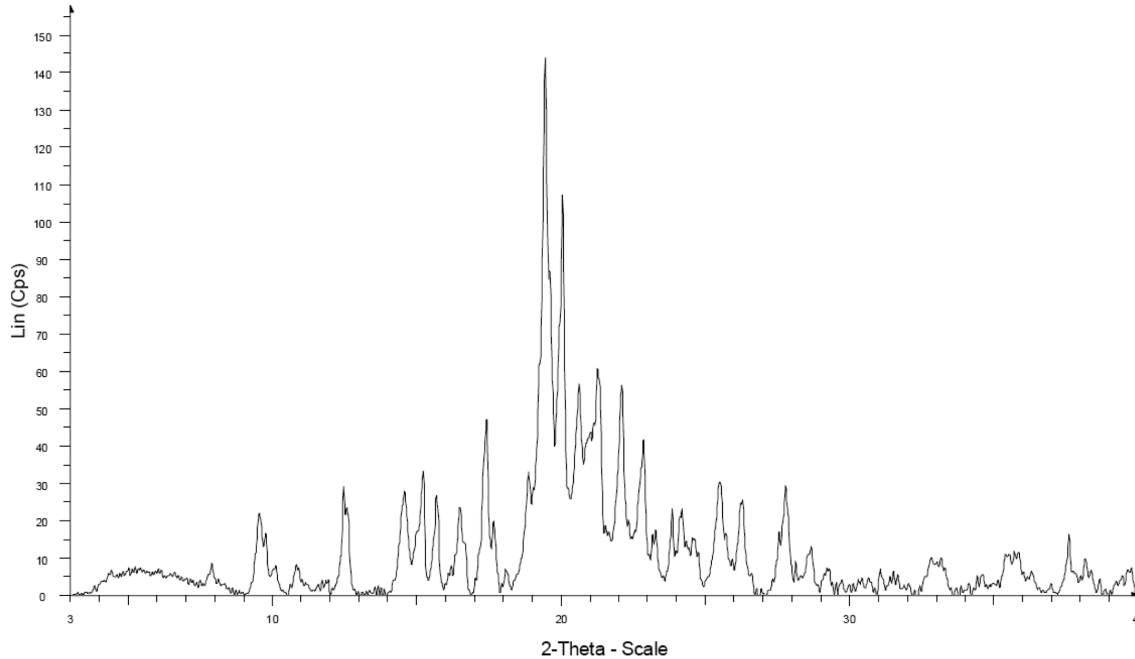


Fig. 5 - XRD pattern of amorphous Adefovir dipivoxil after 4 months at 40°C, 75% RH.

도 90.7% by HPLC). 분리된 수층을 C<sub>18</sub> 역상컬럼(크기: 40\*15 cm, 충전물질: KP-C<sub>18</sub>-HSTM 35~70 μm, 90 Å, C18-bonded silica, 제조사: Biotage)에 통과 시켰다. C<sub>18</sub> 역상컬럼을 통과시킨 수용액을 회수하고, C<sub>18</sub> 역상컬럼은 메탄올과 pH 2.3 염산 수용액을 사용하여 순차적으로 세척하였다.

회수된 수용액을 C<sub>18</sub> 역상컬럼에 다시 통과시켜 회수하고, 회수된 수용액에 디클로로메탄 500 ml를 추가하였다. 반응물을 교반하면서 5% 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 회수된 수용액의 pH를 5.7~5.8 사이로 조절하였다. 교반을 멈춘 후에 디클로로메탄을 분리하고, 황산나트륨을 사용하여 탈수, 여과하였다. 여과된 디클로로메탄을 감압 농축하여 고순도 아데포비어디피복실을 얻었다(수득량: 45 g(25.1%), 함량: 99.7%, 순도: 99.8%).

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.15(s, 1H), δ 8.08(s, 1H), δ 7.21(s, 2H), δ 5.57(d, J=12 Hz, 4H), δ 4.34(t, J=4 Hz, 2H), δ 3.98(d, J=8 Hz, 2H), δ 3.91(t, J=4 Hz, 2H), δ 1.15 (s, 18H)

<sup>13</sup>C NMR(400 MHz, DMSO) δ 176.0, 155.9, 152.3, 149.5, 140.9, 118.5, 81.4, 70.4, 64.9, 63.3, 42.3, 40.1, 39.9, 39.7, 39.5, 39.3, 39.1, 38.9, 38.1, 26.4

#### 아데포비어디피복실 과립(granule)의 제조<sup>18,19)</sup>

아세트론 100 g에 아데포비어 디피복실 10 g과 Kollidone VA64 30 g을 완전히 용해시켰다. 이를 이소말트 60 g을 담체로하여 유동층과립기(Glatt GPCG-1, Germany)를 사용하여 분무 건조하여 무정형 아데포비어 디피복실 고체분산체를 얻었다. 이때 유동층 건조의 흡입온도는 65°C, 배기온도는 35 내지 45°C였다.

#### 아데포비어디피복실 정제(tablet)의 제조

무정형 아데포비어 디피복실 고체 분산체 100 g(아데포비어 디피복실로서 10 g), 락토스 23 g, 전겔화전분 7.5 g, 크로스카멜로오스 소듐 12 g, 탈크 9 g 및 스테아린산 마그네슘 1.5 g을 균질하게 혼합한 후 단위 제제당 아데포비어 디피복실 10 mg 해당량으로 타정하여 정제를 얻었다.

#### 무정형 아데포비어 디피복실의 열역학적 안정성 실험

무정형 고체분산체를 40°C, 상대습도 75% 조건에서 실리카겔 3 g과 함께 유도 밀봉식의 고밀도 폴리에틸렌 용기에 넣어 포장하고 상이한 시점에서 면적 표준화법에 의하여 잔류 아데포비어 디피복실의 함량을 측정하였다.

#### 무정형 아데포비어디피복실의 X-선 분말 회절 분석

결정형 아데포비어 디피복실, 부형제만의 placebo시료, 위의 실험과 같이 제조된 무정형 아데포비어디피복실을 온도 40°C, 상대습도 75%에서 유도 밀봉식의 고밀도 폴리에틸렌용기에 넣어 포장하여 4개월 후 X-선 분말 회절 분석기기를 사용하여 측정하였다.

## 결과 및 고찰

#### 아데포비어디피복실의 정제

정상컬럼을 이용하여 아데포비어디피복실을 정제하는 방법은 컬럼의 고정상의 양에 비하여 분리할 수 있는 양이 크지 않고 분리보다는 확산되는 패턴이 강해 정제효과가 떨어져 대량생산을

위한 정제방법으로는 적당하지 않다. 본 연구에서는 정제효과가 우수하고 대량생산에 적용이 가능하며 무정형 고체분산체 제조 시 필요한 순도를 충족할 수 있는 역상컬럼을 이용한 정제법을 개발하였다. 역상컬럼을 이용한 정제의 첫 단계로서 트리에틸아민 염산염의 제거 및 유기용매로 추출이 필요하다. 이를 위해 유기용매를 첨가한 후 반응용액을 물로 세척하게 되며 이때 사용될 수 있는 유기용매 중 아데포비어디피복실의 용해도가 높은 디클로로메탄 또는 이소프로필 아세테이트를 사용하였다.

다음 단계로서 유기용매에 용해되어 있는 반응 부산물의 제거를 위해서 물층으로 아데포비어디피복실을 추출하는 단계가 필요하다. 분리된 유기용매에 물을 넣은 다음 산을 첨가하여 아데포비어디피복실염을 형성하여 수층으로 분리한다. 이 경우 사용 가능한 산으로서 유기산, 무기산 모두 고려할 수 있으며 그 중 염산, 황산, 질산, 메탄설폰산등으로 염을 생성시켜 용해도가 비교적 우수한 메탄설폰산을 선택하여 사용하였다.

정제과정은 분리된 수용액을 C<sub>18</sub> 역상컬럼(크기: 40×15 cm, 충전물질: KP-C<sub>18</sub>-HSTM 35~70 μm, 90 Å, C18-bonded silica, 제조사: Biotage) 에 통과시키고, 통과된 액을 회수하는 과정으로 이루어진다. 이동상으로 pH가 2.3인 염산수용액을 사용하여 유속(flow rate) 49.5 ml/min로 흘려주었다. HPLC로 역상컬럼을 통과한 정제액에 대한 아데포비어디피복실의 농도를 계산할 수 있으며, 1.0 μg/ml 이하가 될 때까지 추가로 역상컬럼에 통과시켜 남아 있는 아데포비어디피복실염을 회수한다. 회수된 수용액에 유기용매를 첨가하고, 염기물질을 첨가하여 수용액의 pH를 5.7~5.8 사이로 조정하여 염을 제거한다. 염이 제거된 아데포비어디피복실은 유기용매에 잘 용해되어 유기층으로 이동하게 되며 물층에는 염을 비롯한 수용성 불순물들이 용해되어 층분리시 제거된다. 염기는 통상적으로 중화할 때 자주 이용되는 5.0% 중탄산나트륨 용액을 사용하였다. 이후 회수된 유기용매를 감압증류시켜 정제된 고순도의 아데포비어디피복실 고체를 얻는다. Fig. 1은 이와 같이 정제된 아데포비어디피복실의 HPLC 결과를 나타내며 99.7% 이상의 높은 순도와 적은 유연물질의 수를 보여주었다.

#### 무정형 아데포비어디피복실 고체분산체의 제조

아데포비어디피복실은 결정형과 무정형이 존재한다고 알려져 있지만 무정형은 불안정하여 장기간 보관시 결정형으로 전환되는 특성이 있다. 그러나 고체분산체를 이용하면 장기간 보관해도 무정형이 유지 될 수 있다는 것을 본 연구를 통해 확인하였다.

현재까지 알려진 고체분산체의 경우 고분자 물질만으로 고체분산체를 제조함으로써 약물 분자 주위에 물분자의 접근을 막아 안정성을 개선하려고 하였으나,<sup>20)</sup> 이러한 고분자 물질들이 수분을 흡수하는 성질을 가지므로 대다수의 약물에서 안정성에 문제를 일으킨다. 그러나 Table I에서 나타난바와 같이 고체분산체 제조에 사용되는 수용성 고분자와 당알콜을 혼합하여 분산시키

**Table I** – Residual Adefovir dipivoxil at 40°C, 75% RH

|        | % of Adefovir dipivoxil |          |          |          |
|--------|-------------------------|----------|----------|----------|
|        | Initial                 | 1st week | 2nd week | 4th week |
| case 1 | 99.05                   | 96.15    | 92.55    | 80.32    |
| case 2 | 98.40                   | 96.96    | 96.69    | 94.85    |

The amount of Adefovir dipivoxil was measured by HPLC  
case 1: solid dispersion with PVP K-30 (water-soluble polymer)  
case 2: solid dispersion with isomalt

는 방법을 사용하면 안정성이 획기적으로 개선됨을 알 수 있었다.

고체분산체를 활용하는 중요한 요소 중의 하나가 수용성 고분자를 선택하는 것이다.<sup>21)</sup> 기존에 알려진 수용성 고분자인 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리비닐알콜(PVA), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP), 콜리돈 VA64 중 수분에 상대적으로 민감하지 않아 무정형의 안정성이 증가될 수 있는 콜리돈 VA64를 선택하여 사용하였다. 또한 고체분산체는 아데포비어디피복실과 수용성 고분자의 중량비가 중요하며 실제 아데포비어디피복실에 대한 수용성 폴리머의 중량비가 1:3 정도가 가장 안정한 무정형을 유지할 수 있었다. 중량비가 0.5 미만인 경우는 무정형 고체분산체의 제조가 어렵고, 10을 초과하는 경우 타정시에 정제로 만드는데 어려움이 많았다.

약제학적으로 허용되는 담체는 희석제, 붕해제, 결합제, 활탁제 등에서 선택하여 사용할 수 있으며 고체분산체의 용출율 및 속도를 조절함으로써 생체 이용율을 조절 할 수 있을 뿐 아니라 고체분산체의 안정성을 향상시키는 데도 사용할 수 있다.

의약품에 있어서 당알콜은 약효성분과 함께 압착하면 압착물의 약제학적 용도가 개선될 수 있으나 대부분 당알콜은 흡습성 물질이기 때문에 분쇄하여 표면적을 증가시킬수록 주변의 수분을 흡착하여 안정성 문제를 야기시킨다고 알려져 있다. 그러나 분쇄하여 개별입자들 사이에 약효성분을 충분히 분포시키면 압착된 정제는 분쇄 강도 측면이나 수분흡착면에서도 향상된 안정성을 유지할 수 있다. Table II에서는 당알콜로서 사용된 이소말트의 안정성에 대한 효과를 나타내었다. 당알콜이 없는 정제보다 있는 경우가 더 안정하며 유당보다 이소말트가 더 안정함을 보여준다. 시간경과에 따른 무정형 아데포비어디피복실의 안정성을 XRD 측정을 통하여 추적하였다. Fig. 2는 결정형인 아데

**Table II** – Residual Adefovir dipivoxil at 40°C, 75% RH

|        | % of Adefovir dipivoxil |          |          |          |
|--------|-------------------------|----------|----------|----------|
|        | Initial                 | 1st week | 2nd week | 4th week |
| case 1 | 99.64                   | 99.25    | 98.90    | 98.14    |
| case 2 | 99.57                   | -        | 99.23    | 98.47    |
| case 3 | 99.01                   | 98.01    | 97.29    | 94.14    |

The amount of Adefovir dipivoxil was measured by HPLC  
case 1: solid dispersion with lactose  
case 2: solid dispersion with isomalt  
case 3: solid dispersion only

포비어디피복실의 peak이고, 그림3은 사용된 부형제를 placebo로 제조한 것이며, Fig. 4는 완제품에 대한 것이고, Fig. 5는 완제품을 4개월 동안 가속시험한 후의 결과이다. XRD 측정결과 완제품이나 가속시험을 거친 완제품에서 결정형 아데포비어의 peak이 존재하지 않음을 알 수 있고 나타난 peak은 부형제로부터 유래된 것임을 확인할 수 있다. 이러한 결과로 볼 때 무정형의 아데포비어디피복실은 시간의 경과에 따른 결정형으로 전환이 일어나지 않음을 알 수 있다. 따라서 당알콜과 수용성 고분자를 이용한 고체분산체는 무정형의 안정성을 획기적으로 개선하였다.

## 결 론

아데포비어디피복실의 반응혼합물을 염의 형태로 전환시켜 비수용성의 유기성 유연물질을 제거한 다음 산성의 이동상 용매로 역상컬럼을 통과시켜 높은 순도로 정제하는 방법을 개발하였다. 기존의 정상컬럼을 이용한 방법이나 결정화하는 방법보다 정제효과에서 우수한 결과를 보여 주었으며 대량생산에도 적용할 수 있는 방법임을 확인하였다. 또한 결정화를 통한 정제방법을 개시한 대한민국 특허 0618663호를 회피할 수 있는 유일한 방법이기도 하다.

한편, 역상컬럼을 이용하여 고순도로 정제된 아데포비어디피복실을 고체분산체를 이용하여 안정한 무정형을 제조하였다. 무정형은 존재하더라도 장기간 보관시에는 결정형으로 전환된다고 알려져 있었으나 수용성 고분자와 당알콜을 혼합하여 약효성분을 분산시키는 방법을 사용하여 안정성이 획기적으로 개선된 제형을 개발할 수 있었다. 현재까지 장기보존 기간 동안 무정형을 유지하는 제형은 개발되지 않았으나 본 연구를 통하여 처음으로 개발하였다는데 그 의미가 있다고 할 수 있다.

## 참고문헌

- 1) Eugene, S., Ching-Lung, L., Stefanos, H., Peter, N., Norah, T. and Massimo, C. : Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* **38**(6), 1419 (2003).
- 2) Mukherjee, P. : Adefovir dipivoxil for hepatitis be antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl. J. Med.* **348**, 2468 (2001).
- 3) Roula, Q., Keri, A. and David, J. : Adefovir dipivoxil: A new antiviral agent for the treatment of hepatitis B virus infection. *Clinical Therapeutics* **25**, 12 (2003).
- 4) McClellan, M. B. : New drug for hepatitis B. *JAMA* **288**, 2112 (2002).
- 5) John, E., Starrett, R., Tortolani, J. R. and Michael, J. H. : Synthesis, oral bioavailability determination, and *in vitro* evaluation of prodrugs of the antiviral agent 9-[2-(phosphonomethoxy)ethyl]adenine (PMEA). *J. Med. Chem.* **37**(12), 1857 (1994).
- 6) Wan, G. and Hu, Z. : Preparation method of amorphous adefovir dipivoxil. US1621408.
- 7) Cameron, L., Mcphail, W., Ray, G. and Blazecka, D. : Salt form and cocrystals of adefovir dipivoxil and process for preparation thereof. US0247749.
- 8) Dahl, T. C. and Yuan, L. J. : Pharmaceutical formulations. US6635278.
- 9) Arimili, M., Kell, B., Lee, T. K., Manes, V., Munger, J. and Prisbe, J. M. : Nucleotide analog compositions. US 6451340.
- 10) Yuan, L. C., Terrence, C. and Reza, O. : Effect of carbonate salts on the kinetics of acid-catalyzed dimerization of adefovir dipivoxil. *Pharm. Res.* **17**, 9 (2000).
- 11) Takeuchi, H., Nagira, S., Yamamoto, H. and Kawashima, Y. : Solid dispersion particles of amorphous indomethacin with fine porous silica particles by using spray-drying method. *International J. Pharmaceutics* **293**, 1 (2005).
- 12) Shibata, Y., Fujii, M., Kokudai, M., Noda, S., Okada, H. and Kondoh, M. W. : Effect of characteristics of compounds on maintenance of an amorphous state in solid dispersion with crospovidone. *J. Pharmaceutical Sciences* **96**, 6 (2007).
- 13) Shibata, Y., Fujii, M., Kokudai, M., Noda, S., Okada, H., Kondoh, M. and Watanabe, Y. : Stability of amorphous indomethacin in a solid dispersion using crospovidone prepared by a twin-screw kneader of extruder and application of aqueous film-coating to solid dispersion tablets. *J. Drug Delivery Science and Technology* **19**, 3 (2009).
- 14) Wang, G., Lu, X., Liu, Q., Tang, Y. and Yang, L. : A new form of adefovir dipivoxil and its composition. WO04/043972.
- 15) Starrett, J. : Prodrug of phosphate. US5663159.
- 16) Xiaozhong, F., Saihong, J., Chuan, L., Jian, X., Yushe, Y. and Ruyun, J. : Design and synthesis of novel bis(L-amino acid) ester prodrugs of 9-[2-(phosphonomethoxy)ethyl]adenine (PMEA) with improved anti-HBV activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **17**(2), 465 (2007).
- 17) Arimili, M., Lee, T. K., Manes, L., Munger, J. and John, D. : Process of preparing adefovir dipivoxil. EP1256584.
- 18) Lee, C. H. and Lim, C. B. : Studies on optimization techniques in solid dispersion system. *J. Korean Pharmaceutical Sciences* **17**, 4 (1987).
- 19) Rumondor, A., Ivanisevic, I., Bates, S., Alonzo, D. and Taylor, L. : Evaluation of drug-polymer miscibility in amorphous solid dispersion systems. *Pharmaceutical Research* **26**, 11 (2009).
- 20) Sanvordeker, R. : Stabilization of 16-oxygenated prostanoid acid derivatives. US4301146.
- 21) Patel, R. and Patel, M. : Preparation, characterization, and dissolution of a solid dispersion of simvastatin with polyethylene glycol 4000 and polyvinylpyrrolidone K30. *J. Dispersion Science and Technology* **29**, 2 (2008).