大韓獸醫學會誌(2006) 第46卷 第1號
Korean J Vet Res(2006) 46(1) : 7~12

Anti-HIV agent VP-0501의 생체이용성 향상을 위한 아미노산 프로드럭 개발 및 약물동태연구

조희정 · 채경애 · 성지민 · 정상민 · 한진수 · 김진석 · 신호철*

건국대학교 수의과대학

(게재승인: 2006년 1월 15일)

Pharmacokinetics of a new anti-HIV agent VP-0501 and development of its amino acid prodrug for improving oral bioavailability

Hee-Jeong Cho, Kyung-Ae Choi, Ji-Min Sung, Sang-Min Jeong, Jin-Soo Han, Jin-Suk Kim, Ho-Chul Shin*

College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea

(Accepted: January 15, 2006)

Abstract : We have studied pharmacokinetics of a new anti-human immunodeficiency virus (HIV) agent VP-0501 and its amino acid prodrug VP-0501AL which is designed to improve oral bioavailability. After oral administration at 100 mg/kg dose in rats (n = 4), VP-0501 was not detectable in plasma (<50 ng/ml), while after the administration of VP-0501AL, VP-0501 was quantitatively detected, at least for 8 hrs, with Cmax of ca. 2.5 μg/ml and AUC of 8 hr*μg/ml. When VP-0501 was intravenously administered at 50 mg/kg, this compound appeared at a marginal level in plasma with AUC of 2 hr*μg/ml, $t_{1/2}$ of 2 hr, C_0 of 0.7 μg/ml, and MRT of 3 hr. On the other hand, with intravenous VP-0501AL at the same dose, both the prodrug VP-0501AL and its metabolite VP-0501 appeared comparatively at higher level in the plasma: pharmacokinetic parameters of VP-0501AL including Vd_{β}, AUC, $t_{1/2,\beta}$, C_0, CL_{tot}, and MRT were ca. 2 L/kg, 70 hr*μg/ml, 2 hr, 180 μg/ml, 0.7 L/hr/kg, and 1 hr, respectively. These results demonstrate that attachment of amino acid alanine to VP-0501 is an effective approach for improvement of its oral bioavailability. Therefore, VP-0501AL is expected to become a new highly bioavailable and potent anti-AIDS drug candidate/lead compound.

Key words : AIDS, pharmacokinetics, prodrug, VP-4051

서 론

현재 human immunodeficiency virus(HIV)는 9개의 유전 정보를 가지고 있는 작은 바이러스로 여러 단계의 효소반응을 통해 증식을 하는 것으로 알려져 있다 [8, 17]. 항에이즈치료 기전으로는 HIV의 면역세포로의 유입차단, 세포내 복제증식억제, 복제 후 세포 밖으로의 방출억제 등을 들 수 있는데 이 가운데 HIV의 복제증식억제로서 non-nucleoside 계열의 역전사효소억제제(RT inhibitor)의 개발이 많은 주목을 받고 있다 [2, 3, 16]. 그러나 이러한 계열의 물질들은 구조적으로 소수성을 나타내는 경우가 많아 용해성이 낮고 경구흡수율도 낮아 생체이용성을 높이기 위한 유도체 개발이 시도되어 왔다 [19]. 다양한 항바이러스제의 프로드럭 개발도 생체흡수율의 개선목적으로 활발히 연구되고 있는데 [7] 이는 약물의 전구체를 만들어 생체내에서 대사과정을 거쳐 본래의 의도하는 약물로 전환시킬 수 있도록 구조적으로 수식하는 것을 의미한다. 따라서 본 연구에서는 역전사효소억제 활성유도체인 VP-0501의 생체이용성 향상을 위한 연구의 일환으로 알라닌을 수식시킨 아미노

*Corresponding author: Ho-Chul Shin
College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea
[Tel: +82-2-450-4056, Fax: +82-2-450-3037, E-mail: hshin@konkuk.ac.kr]

산 프로드럭 VP-0501AL을 개발한 바 이러한 물질들에 대해서 생체이용성 및 동태론적 파라메터를 비교검토하기 위하여 랫드를 이용하여 약물동태시험을 수행하였다.

재료 및 방법

실험동물

생후 7~8주령의 수컷 SD 랫드(오리엔트, 한국, 200~290 g) 을 구입하여 실험에 이용하였다. 검역후 순화기간은 7일간 실시하였으며 순화기간중 임상증상을 관찰하여 건강한 동물만을 시험에 제공하였다.

약물조제 및 투여

시험약제는 RT inhibitor인 VP-0501 및 이의 알라닌수식체 VP-0501AL을 개발하여 대상물질로 이용하였으며 화학구조는 Fig. 1에서와 같다. 약물의 투여량은 경구투여는 100 mg/10 ml/kg body weight, 정맥투여는 50 mg/2.5 ml/kg으로 하였다. VP-0501의 투여량조제는 시험물질을 일정량을 측정하여 유발을 이용하여 polyethylene glycol 400과 saline을 2 : 3비율로 하여 현탁하는 방법으로 조제하였으며, VP-0501AL의 경우 투여량조제는 경구투여용은 citric acid 와 VP-0501AL를 6 : 1비율로 혼합한 후 saline에 녹였으며, 정맥투여용은 saline에 녹인 후 0.1 M HCl을 첨가하여 pH 3~4로 맞추어 투여하였다. 투여방법은 경구투여용 존데를 장착한 주사기를 이용하여 강제 경구투여 하였으며 정맥투여는 랫드의 미정맥 부위에 투여하였다. 투여액량의 계산은 투여당일의 측정된 체중의 기준으로 하여 계산하였다. 경구투여일 경우 투여전 overnight 절식을 실시하였다.

혈액시료채취 및 전처리

미정맥으로부터 반복 채혈하였으며 경구투여의 경우 투여전, 투여후 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24시간에서 채혈하였고, 정맥투여의 경우 투여전, 투여후 30분, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24시간에서 채혈하였다. 혈액은 2% EDTA 처리후 혈장을 원심분리하여 냉동고에 분석시까지 보관하였다.

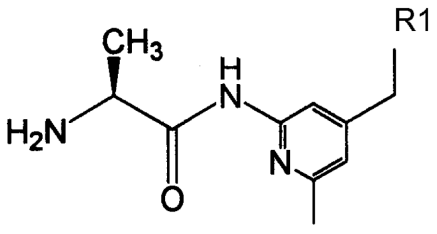

Fig. 1. Chemical structure of VP-0501AL.

HPLC 분석을 위한 시료전처리 방법은 보관시료를 해동후 methanol을 3배수 첨가하는 단순 유기용매 단백제거법을 이용하였다.

약물분석

혈장중의 약물분석은 Analytical HPLC-ultraviolet detection system을 이용하였다. HPLC set-up은 다음과 같다. UV detector(Waters^{TM} 486 Tunable Absorbance Detector), pump(Waters^{TM}600 Controller), Autosampler (Waters^{TM} 717PlusAutosampler) 분석용 column은 Phenyl 컬럼(CAPCELL PAK UG120, 5 μm, 4.6 × 250 mm I.D., SHISEIDO, Japan)을 이용하였다. VP-0501은 Mobile phase DW와 Acetonnitrile의 혼합액(50 : 50, v/v)을 이용하였고, VP-0501AL는 Mobile phase는 DW와 Acetonnitrile의 혼합액(54 : 46, v/v)을 이용하였다. Flow-rate는 1.0 ml/min로 하였다. 컬럼온도는 상온을 유지하였고 UV wavelength는 254 nm를 선택하였다. Injection volume은 50 μm로 하였다.

약물동태해석

약물동태는 WinNonlin프로그램을 이용하여 (1) VP-0501 정맥투여시험에서는 one-compartment open model로, (2) VP-0501AL 정맥투여시험에서는 two-compartment open model로 해석하였으며, (3) VP-0501AL의 정맥투여후 혈중 VP-0501의 검출에 대한 혈중동태 분석은 non-compartmental model 해석법으로 분석하였다. Elimination 은 first order로 적용하였으며 (1), (2)의 경우 lag time은 고려하지 않았다. (1)의 경우 혈중농도식은 $C(T) = Dose/Vd*EXP(-K_{10}*T)$와 같았으며 약물동태파라메터로는 소실속도정수(K_{10}), 분포용적 (Vd), 혈중곡선하면적(AUC), 혈중소실반감기($t_{1/2}$), 투여직후혈중농도(C_0), 전신클리어런스(CL_{tot}), 모멘트곡선하면적(AUMC) 및 평균체류시간(MRT) 등을 모델해석으로부터 각각 산출하였다. (2)의 경우 혈중농도식은 $C(T) = A*EXP(-\alpha*T) + B*EXP(-\beta*T)$와 같았으며 파라메터는 소실상분포용적($Vd_{\beta}$), 소실상혈중반감기($t_{1/2,\beta}$), 0시간시 농도측절편값(A,B), exponential coefficients(α, β), 체순환구획으로부터 말초구획으로의 속도정수(K_{12}), 말초구획으로부터 체순환구획으로의 속도정수(K_{21}), 분포상혈중반감기($t_{1/2,a}$), 체순환구획분포용적(Vd_1) 등을 추가 산출하였다. (3)의 경우는 모델비의존적 파라메터로 지체시간(t_{lag}), 최고혈중농도 도달시간(t_{max}) 및 최고혈중농도(C_{max}) 등을 산출하였다. 데이터의 통계처리는 약물혈중농도는 mean ± SD로 나타내었으며 약물동태파라메터의 값은 모두 mean ± calculated SEM(n = 4 rats) 값으로 나타내었다.

결 과

약물투여군 임상관찰

수컷 랫드를 이용 경구 및 정맥투여로 VP-0501 및 VP-0501AL을 투여한 모든 동물에서 특이적 임상소견은 관찰되지 않았다.

약물분석

대상시험물질 VP-0501에 대한 분석크로마토그람은 Fig. 2에서와 같다. 선택된 UV흡광파장 254 nm에서 내인성 물질로 인한 방해피크 없이 VP-0501 및 VP-0501AL가 크로마토그램상에서 잘 분리되었으며 모두 10분 이내에 용출하였다. 이동상의 선택은 인산완충액 및 유기용매 methanol의 조성을 검토해 보았지만 피크의 선택성과 intensity가 양호하지 않아 단순 증류수와 acetonitrile의 혼합액을 이용하였다. 정량한계(LOQ)는 VP-0501 및 VP-0501AL 모두 40 ng/ml 이하였으며 assay linearity (correlation coefficient = 0.9992)에 대한 slope 및 intercept는 각각 616459.1 및 –80296.7로 나타내었으며 혈장중의 회수율은 각각 75% 이상이었다.

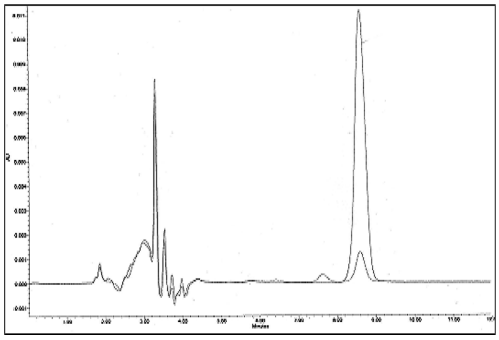

Fig. 2. Chromatogram of VP-0501.

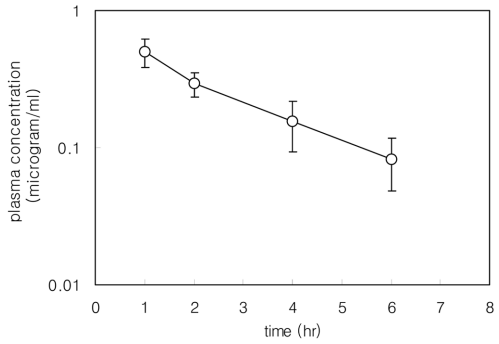

Fig. 3. Plasma concentration curve of VP-0501 after the intravenous administration to SD rats (n = 4).

Table 1. Pharmacokinetic parameters of VP-0501 after intravenous administration of 50 mg/kg to SD rats (n = 4).

PK paramaters (unit)	mean ± SEM
C_0 (μg/ml)	0.68 ± 0.06
K_{10} (hr^{-1})	0.36 ± 0.03
$t_{1/2}$ (hr)	1.87 ± 0.19
Vd (L/kg)	73.33 ± 7.4
Cl_{tot} (L/hr)	27.1 ± 1.64
AUC (μg*hr/ml)	1.84 ± 0.11
AUMC (μg*hr^2/ml)	4.99 ± 0.69
MRT (hr)	2.7 ± 0.28

약물동태

VP-0501을 투여한 경우, 경구투여(100 mg/kg)시에는 혈중에서 전혀 검출되지 않았으나(<50 ng/ml), 정맥으로 투여(50 mg/kg)한 경우에는 Fig. 3에서와 같이 혈중에서 미량으로 검출되었다. 약물동태 해석결과는 Table 1에서와 같이 one-compartment model 파라메터로 Vd가 약 70 L/kg, AUC가 약 2 hr*μg/ml, $t_{1/2}$가 약 2 hr, C_0가 약 0.7 μg/ml, CL_{tot}가약 30 L/hr, AUMC가 약 5 μg*hr^2/ml 그리고 MRT가 약 3 hr 정도로 산출되었다.

프로드럭 VP-0501AL 투여시험에서는 정맥 및 경구투여 시험 모두 높은 농도로 VP-0501이 혈중에서 검출되었는데 정맥투여시험(50 mg/kg)에서는 투여된 형태로 VP-0501AL이 또 대사체 형태로 VP-0501이 각각 높은 농도로 혈중에서 검출되었으며 혈중 유지시간도 8시간 이상 지속되었다(Fig. 4). VP-0501AL의 경구투여(100 mg/kg)시험에서는 투여된 형태로 VP-0501AL은 검출되지 않았으나 활성대사체로VP-0501이 상당량 혈중에서 검출되었는데 투여후 3~4시간경에 최고혈중농도(2~3 μg/ml)를 나타내며 AUC 및 MRT가 약 8 hr*μg/ml

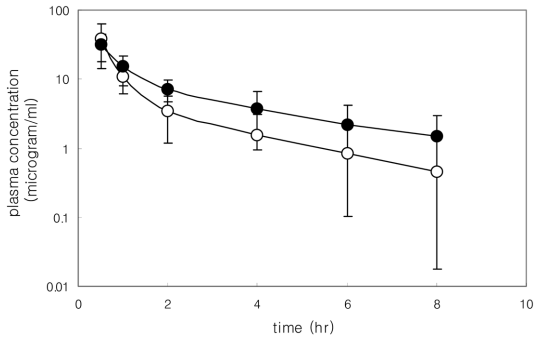

Fig. 4. Plasma concentration curves of VP-0501 (●) and VP-0501AL (○) after the intravenous administration of VP-0501AL to SD rats (n = 4).

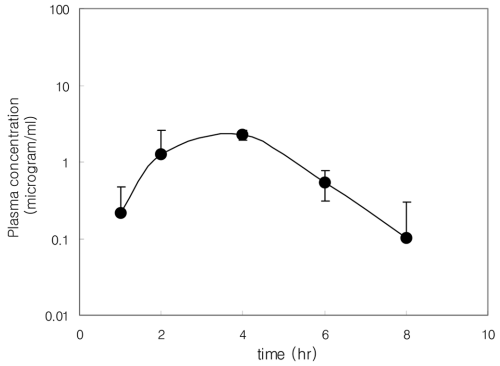

Fig. 5. Plasma concentration curves of VP-0501 after the oral administration of VP-0501AL to SD rats (n = 4).

Table 2. Pharmacokinetic parameters of VP-0501AL after intravenous administration of 50 mg/kg to SD rats (n = 4).

PK paramaters (unit)	mean ± SEM
A (μg/ml)	171.76 ± 6.02
B (μg/ml)	6.01 ± 0.31
C_0 (μg/ml)	177.77 ± 6.18
α (hr)	3.26 ± 0.07
β (hr)	0.33 ± 0.01
K_{10} (hr^{-1})	2.50 ± 0.05
K_{12} (hr^{-1})	0.66 ± 0.02
K_{21} (hr^{-1})	0.43 ± 0.02
$t_{1/2,\alpha}$ (hr)	0.21 ± 0.00
$t_{1/2,\beta}$ (hr)	2.11 ± 0.08
Vd_1 (L/kg)	0.28 ± 0.01
Vd_{ss} (L/kg)	0.71 ± 0.03
Vd_β (L/kg)	2.12 ± 0.05
CL_{tot} (L/hr/kg)	0.70 ± 0.01
AUC (μg · hr/ml)	71.04 ± 1.02
AUMC (μg · hr^2/ml)	71.91 ± 1.98
MRT (hr)	1.01 ± 0.03

Table 3. Noncompartmental pharmacokinetic parameters of VP-0501 after oral administration of VP-0501AL 100 mg/kg to SD rats (n = 4).

PK parameters (unit)	mean±SEM
t_{lag} (hr)	0.50 ± 0.28
t_{max} (hr)	3.50 ± 0.50
C_{max} (μg/ml)	2.44 ± 0.28
$t_{1/2}$ (hr)	1.14 ± 0.20
AUC (μg*hr/ml)	7.83 ± 1.00
AUMC (μg*hr^2/ml)	27.16 ± 2.55
MRT (hr)	3.74 ± 0.31

및 4 hr정도로 완만한 소실상을 나타내며 혈중에서 유지되었다(Fig. 5 및 Table 3). 약물동태 해석결과는 Table 2에서와 같이 two-compartment model로 잘 부합되었으며 동태파라메터로서 A, B, α 및 β가 약 170 μg/ml, 6 μg/ml, 3 hr^{-1} 및 0.3 hr^{-1}으로 수렴되었다. 그리고 Vd_β는 약 2 L/kg, AUC는 약 70 hr*μg/ml, $t_{1/2,\beta,}$이 약 2 hr, C_0는 약 180 μg/ml, CL_{tot}는 약 0.7 L/hr/kg, 그리고 MRT는 약 1 hr으로 각각 산출되었다.

고 찰

VP-0501 및 프로드럭 VP-0501AL을 대상으로 수컷 랫드를 이용하여 경구투여 및 정맥투여후 약물동태시험을 수행하였다. 투여한 모든 동물에서 특이적 외관임상소견은 관찰되지 않아 랫드에 있어서 상기 VP-시리즈의 100 mg/10 ml/kg 경구투여량 및 50 mg/2.5 ml/kg 정맥투여량에서 단회투여에 의해 육안적으로 보이는 현저한 특이 임상증상은 없을 것으로 보인다.

약물의 혈중 분석시험에서는 대상시험물질 VP에 대한 분석크로마토그람과 분석파라메터를 고려해 볼 때 본 분석조건은 약물동태연구를 위한 분리분석에 충분한 조건으로 검토되었다. VP-0501 및 VP-0501AL 모두 10분 이내에 잘 용출, 분리되었으며 선택한 흡수파장 254 nm에서도 특이 방해 피크가 없었다. 이동상도 증류수와 단순유기용매 혼합액을 이용하여 조제의 편리함을 나타내었고 LOD(limit of detection) 또는 LOQ(limit of quantitation)도 분리분석에 충분한 조건으로 검토되었다.

VP-0501를 경구(100 mg/kg 용량)로 투여한 경우에는 VP-0501가 혈중에서 전혀 검출되지 않았지만 정맥(50 mg/kg)으로 투여한 경우에서는 소량이지만 혈중에서 VP-0501이 검출되었다. 이러한 결과는 VP-0501의 경구적용시 생체이용성이 거의 없다는 것을 의미하는데, VP-0501이 RT inhibitor로서 높은 활성은 나타내지만 제형 그대로 경구로 적용한다는 것은 약물동태론적으로 의미가 없다는 것을 나타낸다 하겠다. 따라서 VP-0501의 경구 생체이용성을 높이기 위한 DDS(drug delivery system) 개발이 요구되는 바 최근에 아미노산 알라닌수식에 의한 VP-0501AL을 개발하게 되었다. 일반적으로 난용성 약물의 경우 소화관 흡수율이 낮은 경우가 많은데 수용성을 높여 경구흡수율을 개선하고자 하는 연구시도가 있다 [6, 9, 10, 13, 15]. 그 중 가시적인 예의 하나가 아미노산수식법인데 1~3개의 아미노산을 결합시켜 수용성을 증가시키고 또한 소화관점막의 가수분해효소들을 타겟으로 활성대사약물로 전환이 가능한 구조를 개발하게 되었다 [11, 12, 14, 18]. 대표적인 예가 herpes치료제로 잘 알려진 acyclovir의 경우인데 이 약물은 경구흡수율

이 아주 낮아(F < 10%) 경구제제로서 효과가 아주 낮았으나 아미노산 valine의 수식에 의해 valacyclovir를 개발 경구흡수율을 크게 개선(F = acyclovir의 4~6배)한 예다 [1, 4, 5].

VP-0501의 프로드럭인 VP-0501AL 투여시험에서는 경구 및 정맥투여 시험 모두 비교적 높은 농도로 VP-0501가 혈중에서 검출되었다. 100 mg/kg 용량으로 경구투여한 경우(Fig. 5)에는 활성물질인 VP-0501만 검출되었는데 최고혈중농도 2~3 μg/ml를 나타내며 충분한 소실상을 나타내며 적어도 8시간 이상 혈중에서 지속되었다. 이는 프로드럭인 VP-0501AL이 VP-0501에 비해 월등히 우수한 경구 생체이용성을 갖고 있다는 것을 의미한다. 한편 50 mg/kg 용량의 정맥투여시험에서는 프로드럭인 VP-0501AL 및 활성대사체 VP-0501가 각각 높은 농도로 검출되며 경구투여시와 유사한 혈중소실상을 보였다. VP-0501AL의 동태파라메터는 Vd_{β}가 약 2 L/kg, AUC가 70 hr*μg/ml, $t_{1/2,\beta}$이 2 hr, CL_{tot}가 0.70 L/hr/kg, 그리고 MRT가 1 hr 이상으로 해석되었다. 이는 VP-0501AL의 생체적용시 약리작용을 기대할 수 있는 혈중농도유지와 지속시간 등 긍적적인 동태파라메터를 나타내주는 결과라 하겠다. 또한 Fig. 4에서와 같이 혈중에서 VP-0501AL 및 VP-0501의 소실속도상수치가 거의 일치하여 두 물질 모두 유사한 소실반감기(1~2 hr)를 보여주고 있는데 이는 정맥투여시 프로드럭으로부터 VP-0501으로의 대사전환이 아주 신속히 일어난다는 것을 예측해주는 결과다. VP-0501 및 VP-0501AL 정맥투여시 혈중 VP-0501의 동태해석 결과를 비교해 보더라도 VP-0501AL의 경우가 VP-0501투여에 비해 투여직후 혈중농도 및 혈중곡선하면적이 각각 100배 및 50배 이상 높은 값을 나타낸 것도 아미노산 수식에 의해 생체이용성이 현저히 개선된다는 것을 잘 나타내 주고 있다. 프로드럭인 VP-0501AL의 경구 및 정맥투여시에 투여후 활성대사체인 VP-0501의 혈중농도에 의한 생체이용율을 산출해 보면 약 5.5%를 나타내고 있다.

따라서 본 연구에서 적용한 난용성 물질 VP-0501의 생체이용율 증가를 위한 방법으로 아미노산 알라닌을 수식한 DDS 개발전략이 성공적인 것임을 알 수 있었다.

결 론

새로 개발중인 항HIV 후보물질 VP-0501의 생체이용성 향상을 위해 아미노산수식체 프로드럭 VP-0501AL를 개발하여 약물동태비교시험을 랫드를 이용 수행하였다. VP-0501의 경구투여(100 mg/kg)시험에서는 혈중에 검출되지 않았으나(<50 ng/ml), 프로드럭 VP-0501AL 투여시험에서는 경구(100 mg/kg) 및 정맥투여(50 mg/kg)시험 모두 높은 혈중농도로 검출되었다. 경구투여시 혈중 검출은 VP-0501로 나타내었으며 정맥투여시에는 프로드럭 VP-0501AL 및 VP-0501형태로 8시간 이상 지속되었다. 이는 난용성 물질 VP-0501이 아미노산수식에 의해 생체흡수율이 현저히 향상된다는 것을 나타낸다. 동태해석 결과도 VP-0501 투여시에 비해 VP-0501AL투여시에 VP-0501의 투여직후혈중농도(C_0) 및 혈중곡선하면적(AUC)이 각각 100배 및 50배 이상 높은 값을 나타낸 것도 이와 잘 일치되는 결과다. 프로드럭 VP-0501AL 정맥투여시(n = 4) two-compartment 모델로 분석한 결과 소실상분포용적(Vd_{β}, mean ± calculated SEM)은 2.12 ± 0.05 L/kg, AUC는 71.04 ± 1.02 hr*μg/ml, 소실상의 혈중반감기($t_{1/2,\beta}$)가 2.11 ± 0.08 hr, C_0는 177.77 ± 6.18 μg/ml, 전신클리어런스(CL_{tot})는 0.70 ± 0.01 L/hr/kg, 그리고 평균체류시간(MRT)은 1.01 ± 0.03 hr로 각각 산출되었다. 따라서 VP-0501AL는 경구적용시 활성체인 VP-0501으로의 대사전환이 빠르고 소화관흡수 및 조직분포, 유효농도 유지 등에 있어서 약물동태론적으로 우수한 프로드럭의 프로화일을 보이는 것으로 판단되어 새로운 에이즈치료 후보물질로서 기대가 되었다.

참고문헌

1. **Acosta EP, Fletcher CV**. Valacyclovir. Ann Pharmacother 1997, **31**, 185-191.
2. **Arnold E, Das K, Ding J, Yadav PN, Hsiou Y, Boyer PL, Hughes SH**. Targeting HIV reverse transcriptase for anti-AIDS drug design: structural and biological considerations for chemotherapeutic strategies. Drug Des Discov 1996, **13**, 29-47.
3. **Bardsley-Elliot A, Perry CM**. Nevirapine: a review of its use in the prevention and treatment of paediatric HIV infection. Paediatr Drugs 2000, **2**, 373-407.
4. **Beutner KR**. Valacyclovir: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties, and clinical efficacy. Antiviral Res 1995, **28**, 281-290.
5. **Bras AP, Sitar DS, Aoki FY**. Comparative bioavailability of acyclovir from oral valacyclovir and acyclovir in patients treated for recurrent genital herpes simplex virus infection. Can J Clin Pharmacol 2001, **8**, 207-211.
6. **Dannenfelser RM, He H, Joshi Y, Bateman S, Serajuddin AT**. Development of clinical dosage forms for a poorly water soluble drug I: Application of polyethylene glycol-polysorbate 80 solid dispersion carrier system. J Pharm Sci 2004, **93**, 1165-1175.
7. **De Clercq E, Field HJ**. Antiviral prodrugs - the

development of successful prodrug strategies for antiviral chemotherapy. Br J Pharmacol 2006, **147**, 1-11.

8. **Haase AT**. Viral gene expression and pathogenesis in three emerging diseases: HIV and AIDS; HTLV-I and HAM/TSP; and HHV-8 and Kaposi's sarcoma. FEMS Immunol Med Microbiol 1997, **18**, 301-305.
9. **Kondo N, Iwao T, Hirai K, Fukuda M, Yamanouchi K, Yokoyama K, Miyaji M, Ishihara Y, Kon K, Ogawa Y, et. al**. Improved oral absorption of enteric coprecipitates of a poorly soluble drug. J Pharm Sci 1994, **83**, 566-570.
10. **Lin JH, Storey DE, Chen IW, Xu X**. Improved oral absorption of L-365,260, a poorly soluble drug. Biopharm Drug Dispos 1996, **17**, 1-15.
11. **Lorenzi PL, Landowski CP, Song X, Borysko KZ, Breitenbach JM, Kim JS, Hilfinger JM, Townsend LB, Drach JC, Amidon GL**. Amino Acid Ester Prodrugs of 2-Bromo-5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosyl) benzimidazole Enhance Metabolic Stability in Vitro and in Vivo. J Pharmacol Exp Ther 2005, **314**, 883-890.
12. **Song X, Vig BS, Lorenzi PL, Drach JC, Townsend LB, Amidon GL**. Amino acid ester prodrugs of the antiviral agent 2-bromo-5,6-dichloro-1-(β-D-ribofuranosyl) benzimidazole as potential substrates of hPEPT1 transporter. J Med Chem 2005, **48**, 1274-1277.
13. **Sridevi S, Chauhan AS, Chalasani KB, Jain AK, Diwan PV**. Enhancement of dissolution and oral, bioavailability of gliquidone with hydroxy propyl-beta-cyclodextrin. Pharmazie 2003, **58**, 807-810.
14. **Sriram D, Yogeeswari P, Srichakravarthy N, Bal TR**. Synthesis of stavudine amino acid ester prodrugs with broad-spectrum chemotherapeutic properties for the effective treatment of HIV/AIDS. Bioorg Med Chem Lett 2004, **14**, 1085-1087.
15. **Subramanian N, Ray S, Ghosal SK, Bhadra R, Moulik SP**. Formulation design of self-microemulsifying drug delivery systems for improved oral bioavailability of celecoxib. Biol Pharm Bull 2004, **27**, 1993-1999.
16. **Tantillo C, Ding J, Jacobo-Molina A, Nanni RG, Boyer PL, Hughes SH, Pauwels R, Andries K, Janssen PA, Arnold E**. Locations of anti-AIDS drug binding sites and resistance mutations in the three-dimensional structure of HIV-1 reverse transcriptase. Implications for mechanisms of drug inhibition and resistance. J Mol Biol 1994, **243**, 369-387.
17. **Tashiro K, Ikegawa M, Yabe D, Honjo T**. [Anti-HIV-1 genes; genetic restriction of AIDS pathogenesis by gene variants]. Nippon Rinsho 1999, **57**, 967-974.
18. **Vig BS, Lorenzi PJ, Mittal S, Landowski CP, Shin HC, Mosberg HI, Hilfinger JM, Amidon GL**. Amino acid ester prodrugs of floxuridine: synthesis and effects of structure, stereochemistry, and site of esterification on the rate of hydrolysis. Pharm Res 2003, **20**, 1381-1388.
19. **Young SD, Britcher SF, Tran LO, Payne LS, Lumma WC, Lyle TA, Huff JR, Anderson PS, Olsen DB, Carroll SS, et. al**. L-743, 726 (DMP-266): a novel, highly potent nonnucleoside inhibitor of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. Antimicrob Agents Chemother 1995, **39**, 2602-2605.