



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101460166 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 19

(21) 申请号 200780007930. 8
 (22) 申请日 2007. 03. 06
 (30) 优先权数据
 60/779, 501 2006. 03. 06 US
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2008. 09. 05
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2007/063408 2007. 03. 06
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02007/103934 EN 2007. 09. 13
 (73) 专利权人 ABBVIE 公司
 地址 美国伊利诺伊州
 (72) 发明人 D·J·肯普夫 K·C·马什
 (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 72001
 代理人 关立新 李连涛
 (51) Int. Cl.
 A61K 31/425(2006. 01)
 (56) 对比文件
 WO 02/18369 A2, 2002. 03. 07, 摘要, 说明书
 第 79 页第 7-9 行.
 WO 02/18369 A2, 2002. 03. 07, 摘要, 说明书
 第 79 页第 7-9 行.

US 2003/0216325 A1, 2003. 11. 20, 摘要, 说明书第 449 页最后 1 个化合物.
 CN 101072575 A, 2007. 11. 14, 权利要求 13-19.
 US 5541206 A, 1996. 07. 30, 摘要, 说明书 1 栏第 39 行至第 9 栏第 21 行.
 Robert K. Zeldin, et al..
 Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. 《Journal of Antimicrobial Chemotherapy》. 2003, 第 53 卷 4-9.
 Robert K. Zeldin, et al..
 Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. 《Journal of Antimicrobial Chemotherapy》. 2003, 第 53 卷 4-9.

审查员 郝小燕

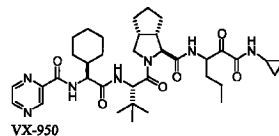
权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

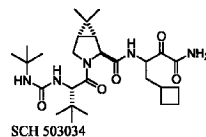
用于治疗 C 型肝炎病毒的利托那韦组合物及其用途

(57) 摘要

本发明公开了具有改进的药物(或其药学可接受的盐、酯、前药)药代动力学的组合物与方法,所述药物通过细胞色素 P450 单氧化酶代谢,该组合物与方法包含共同施用利托那韦或其药学可接受的盐、酯、前药。



2-(2-[2-环己基-2[(异烟酰胺-2-羰基)-氨基]-乙酰氨基]-3,3-二甲基-丁酰)-八氢-环戊烷并[c]吡咯-1-羧基(1-环丙基氨基乙酰-丁基)酰胺



(2-氧-3-(环丁基甲基)丙基)酰胺, 3-((叔-丁氧羰基)-2-叔-丁基氨基乙酰-(1,1-二甲基环丙烷(2,3-c)脯氨酸-2-基)氨基-,

3-[2-(3-叔-丁基-脲基)-3,3-二甲基-丁酰]-6,6-二甲基-3-乙酰噻胺-二环[3.1.0]己烷-2-羧酸(2-氨基甲酰-1-环丁基甲基-2-氧-乙基)-酰胺

CN 101460166 B

1. 一种共同施用的药物组合物,其包括 3-[2-(3-叔-丁基-脲基)-3,3-二甲基-丁酰]-6,6-二甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-2-羧酸(2-氨基甲酰-1-环丁基甲基-2-氧-乙基)-酰胺(SCH 503034)或其盐与利托那韦或其盐。

2. 一种改进 3-[2-(3-叔-丁基-脲基)-3,3-二甲基-丁酰]-6,6-二甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-2-羧酸(2-氨基甲酰-1-环丁基甲基-2-氧-乙基)-酰胺(SCH 503034)或其盐之药代动力学的共同施用的药物组合物,其包括共同施用的 3-[2-(3-叔-丁基-脲基)-3,3-二甲基-丁酰]-6,6-二甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-2-羧酸(2-氨基甲酰-1-环丁基甲基-2-氧-乙基)-酰胺(SCH 503034)或其盐与利托那韦或其盐。

3. 一种权利要求 1 所述的药物组合物,其还包括一种或多种选自由干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、聚乙二醇化干扰素、聚乙二醇化干扰素 α -2a、聚乙二醇化干扰素 α -2b、复合干扰素 α 、聚乙二醇化复合干扰素 α 、融入蛋白质的干扰素、利巴韦林、以及维雷米啉组成的组的药物。

4. 一种包括 3-[2-(3-叔-丁基-脲基)-3,3-二甲基-丁酰]-6,6-二甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-2-羧酸(2-氨基甲酰-1-环丁基甲基-2-氧-乙基)-酰胺(SCH 503034)或其盐与利托那韦或其盐的组合物在制备治疗丙型肝炎的药物中的用途。

5. 一种包括 3-[2-(3-叔-丁基-脲基)-3,3-二甲基-丁酰]-6,6-二甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-2-羧酸(2-氨基甲酰-1-环丁基甲基-2-氧-乙基)-酰胺(SCH 503034)或其盐与利托那韦或其盐,并进一步包括一种或多种选自由干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、聚乙二醇化干扰素、聚乙二醇化干扰素 α -2a、聚乙二醇化干扰素 α -2b、复合干扰素 α 、聚乙二醇化复合干扰素 α 、融入蛋白质的干扰素、利巴韦林、以及维雷米啉组成的组的药物的组合物在制备治疗丙型肝炎的药物中的用途。

6. 一种包括 3-[2-(3-叔-丁基-脲基)-3,3-二甲基-丁酰]-6,6-二甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-2-羧酸(2-氨基甲酰-1-环丁基甲基-2-氧-乙基)-酰胺(SCH 503034)或其盐与利托那韦或其盐的组合物在制备抑制丙型肝炎的药物中的用途。

用于治疗 C 型肝炎病毒的利托那韦组合物及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2006 年 3 月 6 日提交、名称为“用于治疗 C 型肝炎病毒的利托那韦组合物及其用途”的美国专利申请系列 NO. 60/779, 501 的优先权。

[0003] 发明背景

[0004] C 型肝炎是一种感染了全世界大约 150-200 百万患者的血液传染病。C 型肝炎是一种由肝炎病毒 HCV (C 型肝炎病毒) 引起的病毒性疾病。HCV 的感染导致肝脏炎症, 该炎症能最终导致肝硬化和肝癌。虽然许多患者未见有关感染 C 型肝炎病毒的症状, 但它却是美国国内肝移植的主要原因。

[0005] 尽管科学上发现 A 型和 B 型肝炎病毒已有几十年, 但 C 型肝炎病毒的发现直至 1980 年代末才被医学和科学机构公开。该发现确立了大多数输血后肝炎病例不是由 A 型或 B 型肝炎病毒, 而是由新发现的 C 型肝炎病毒所致。由于 C 型肝炎病毒的发现, 找到治疗病毒和弄清楚病毒进行非结构化与复制过程的方法的需求随之增加。

[0006] HCV 是黄病毒家族中一种小型的、包膜的、单链的、RNA 阳性病毒。HCV 主要在肝细胞中复制。HCV 粒子在肝细胞表面与受体结合并随之进入细胞。RNA 基因组定义了含有大约 3000 个氨基酸的单链多肽。

[0007] C 型肝炎病毒 (HCV) 的治疗方法

[0008] 存在若干不同类型的 HCV 治疗方法。最常见的治疗方法之一是采用 α -干扰素和利巴韦林的组合。即便是这样的治疗, 仍有很多患者的病毒活性未见减少。相应地, 对于治疗 HCV 感染的新型有效治疗方法的研发需求却显然是长期受关注且悬而未决的。

[0009] 发明人在此研发出具有改进的药代动力学的 HCV 药物 (或其药学可接受的盐、酯、前药) 的组合物和方法, 所述 HCV 药物通过细胞色素 P450 单氧化酶代谢, 该组合物和方法包括共同施用利托那韦或其药学可接受盐、酯、前药与所述 HCV 化合物。

[0010] 发明概述

[0011] 根据本发明, 公开了具有改进的药代动力学的药物 (或其药学可接受的盐、酯、前药) 的组合物和方法, 所述药物通过细胞色素 P450 单氧化酶代谢, 该组合物和方法包括共同施用的利托那韦或其药学可接受盐、酯、前药。

[0012] 图例说明

[0013] 图 1 显示 VX-950 和 SCH503034 的结构与化学名称。

[0014] 图 2 显示在大鼠体内共同施用利托那韦时血浆中 VX-950 水平的提高。

[0015] 图 3 显示在大鼠体内共同施用利托那韦时血浆中 SCH503034 水平的提高。

[0016] 发明详述

[0017] 根据本发明, 公开了具有改进的药代动力学的药物 (或其药学可接受的盐、酯、前药) 的组合物和方法, 所述药物通过细胞色素 P450 单氧化酶代谢, 该组合物和方法包括共同施用的利托那韦或其药学可接受盐、酯、前药。

[0018] “共同施用的”或“共同施用”是指治疗剂可被配制在同一时间或不同时间给药的单独的组合物, 或者可选择地, 治疗剂可联合配制并作为单一组合物给药。

[0019] 通过细胞色素 P450 单氧化酶代谢并且与利托那韦共同施用有益的药物包括 2-(2-{2-环己基-2[(异烟酰胺-2-羰基)-氨基]-乙酰氨基})-3,3-二甲基-丁酰)-八氢-环戊烷并 [c] 吡咯-1-羧基 (1-环丙基氨基乙二酰-丁基) 酰胺 (VX-950), 和 3-[2-(3-叔-丁基-脲基)-3,3-二甲基-丁酰]-6,6-二甲基-3-乙酰唑胺-二环 [3.1.0] 己烷-2-羧酸 (2-氨基甲酰-1-环丁基甲基-2-氧-乙基)-酰胺 (SCH503034)。

[0020] 在本发明的一个优选实施方案中,公开了一种组合物,其中 2-(2-{2-环己基-2[(异烟酰胺-2-羰基)-氨基]-乙酰氨基})-3,3-二甲基-丁酰)-八氢-环戊烷并 [c] 吡咯-1-羧基 (1-环丙基氨基乙二酰-丁基) 酰胺 (VX-950) 与利托那韦共同施用。

[0021] 在本发明的另一个优选实施方案中,公开了一种通过共同施用 2-(2-{2-环己基-2[(异烟酰胺-2-羰基)-氨基]-乙酰氨基})-3,3-二甲基-丁酰)-八氢-环戊烷并 [c] 吡咯-1-羧基 (1-环丙基氨基乙二酰-丁基) 酰胺 (VX-950) 与利托那韦从而改进 HCV 化合物之药代动力学的方法。

[0022] 在本发明的另一个优选实施方案中,公开了一种组合物,其中 3-[2-(3-叔-丁基-脲基)-3,3-二甲基-丁酰]-6,6-二甲基-3-乙酰唑胺-二环 [3.1.0] 己烷-2-羧酸 (2-氨基甲酰-1-环丁基甲基-2-氧-乙基)-酰胺 (SCH503034) 与利托那韦共同施用。

[0023] 在本发明的另一个优选实施方案中,公开了一种通过共同施用 3-[2-(3-叔-丁基-脲基)-3,3-二甲基-丁酰]-6,6-二甲基-3-乙酰唑胺-二环 [3.1.0] 己烷-2-羧酸 (2-氨基甲酰-1-环丁基甲基-2-氧-乙基)-酰胺 (SCH503034) 与利托那韦从而改进 HCV 化合物之药代动力学的方法。

[0024] 在本发明的另一个优选实施方案中,公开了一种抑制哺乳动物体内 HCV 的方法,包括共同施用 2-(2-{2-环己基-2[(异烟酰胺-2-羰基)-氨基]-乙酰氨基})-3,3-二甲基-丁酰)-八氢-环戊烷并 [c] 吡咯-1-羧基 (1-环丙基氨基乙二酰-丁基) 酰胺 (VX-950) 或其盐、酯、前药与利托那韦或其盐、酯、前药。

[0025] 在本发明的另一个优选实施方案中,公开了一种抑制 HCV 的方法,包括共同施用 3-[2-(3-叔-丁基-脲基)-3,3-二甲基-丁酰]-6,6-二甲基-3-乙酰唑胺-二环 [3.1.0] 己烷-2-羧酸 (2-氨基甲酰-1-环丁基甲基-2-氧-乙基)-酰胺 (SCH503034) 或其盐、酯、前药与利托那韦或其盐、酯、前药。

[0026] 利托那韦即 (2S,3S,5S)-5-(N-甲基-N-((2-异丙基-4-噻唑)甲基)氨基)羧基)-L-valinyl) 氨基)-2-(N-((5-噻唑)甲氧羰基)氨基)-1,6-联苯-3-羟基己烷。利托那韦可通过 1994 年 7 月 7 日公开的 PCT 专利申请 No. W094/14436 和 1996 年 7 月 30 日授权的 US5541206 所描述的方法合成。

[0027] 2-(2-{2-环己基-2[(异烟酰胺-2-羰基)-氨基]-乙酰氨基})-3,3-二甲基-丁酰)-八氢-环戊烷并 [c] 吡咯-1-羧基 (1-环丙基氨基乙二酰-丁基) 酰胺 (VX-950), 可根据 2002 年 3 月 7 日公开的 PCT 申请 W002/18369 所描述的方法合成。

[0028] 3-[2-(3-叔-丁基-脲基)-3,3-二甲基-丁酰]-6,6-二甲基-3-乙酰唑胺-二环 [3.1.0] 己烷-2-羧酸 (2-氨基甲酰-1-环丁基甲基-2-氧-乙基)-酰胺 (SCH503034), 可根据公开日为 2003 年 11 月 20 日的专利申请 US2003/0216325 所描述的方法合成。

[0029] 本发明的组合物用于治疗哺乳动物尤其是人体内的 HCV 感染。相应地,利托那韦可与 VX-950 或 SCH503034 共同施用以治疗 HCV 感染。进一步地,本发明组合物还可与一

种或多种抗病毒剂共同施用,包括但不限于,侵入抑制剂 (entry inhibitors),蛋白酶抑制剂,聚合酶抑制剂,等等。特别地,本发明可与抗病毒剂例如干扰素和利巴韦林共同施用。适于与本发明利托那韦 /VX950 和利托那韦 /SCH503034 组合物使用的干扰素的例子包括但不限于,干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、聚乙二醇化干扰素、聚乙二醇化干扰素 α -2a、聚乙二醇化干扰素 α -2b、复合干扰素 α 、聚乙二醇化复合干扰素 α 、融入蛋白质的干扰素例如但不限于融入人血清白蛋白。本发明的利托那韦 /VX950 和利托那韦 /SCH503034 组合物还可与其他抗病毒剂共同施用。在一个优选实施方案中,本发明的利托那韦 /VX950 和利托那韦 /SCH503034 组合物可与一种或多种药物例如利巴韦林和维雷米啉 (viramidine) 共同施用。

[0030] 下面的实施例是利托那韦改进 HCV 化合物药代动力学的能力的例证。

[0031] 实施例 1. 人肝微粒体内 VX-950 和 SCH503034 代谢的抑制

[0032] 在 Tecan EVO 机器人系统中进行液体处理。将 $1\ \mu\text{M}$ 浓度的终试物与 0.5mg/ml 微粒体蛋白质和 1mM NADPH 进行三份相同的温孵 (triplicate incubations)。在 50mM 的 $\text{pH}7.4$ 磷酸缓冲液中备好总人肝微粒体 (1mg/ml 蛋白质) 和 NADPH 辅助因子 (2mM)。在 DMSO 中备好 VX-950 或 SCH503034 原液 (10mM) 并随后以 $1:1$ 的乙腈/水稀释至 $100\ \mu\text{M}$ 。将化合物溶液加入 $2\text{m}196$ 孔培养板中含有 $0, 0.8$ 或 $8\ \mu\text{M}$ 利托那韦的 NADPH 辅助因子溶液里。所得溶液加入在 37°C 下预温孵 10 分钟的微粒体 ($1:1$) 中。Tecan4-slot 温孵器 37°C 下在 96 孔培养板中温孵样品 (0.1ml) $0, 10, 20$ 和 30 分钟。在每一个时间点,机器人臂移去一个复制板并且通过在每个孔中加入 1 个体积 ($100\ \mu\text{l}$) 具有内标物 ($0.05\ \mu\text{M}$ 丁螺环酮) 的乙腈来中止反应。所有的培养板以 3500rpm 离心 30 分钟,并将上清液转移到 96 孔注射板 (injection plate) 中。注射板 4°C 贮存至被分析。

[0033] LC-MS/MS 分析:样品以正相模式采用具有 Shimadzu HPLC 系统的 PE/Sciex API4000Q-Trap 质谱仪的 turbospray 离子源进行分析。将样品 ($5\ \mu\text{L}$) 注入购自 Analytical Sales and Services Inc. (Pompton Plains, NJ) 的 Lancer C18 柱 ($5\ \mu\text{m}, 30\times 2.1\text{mm}$), 并按梯度分离:流速 0.5mL/min ; 初始条件 $7.5\% \text{B}, 2.5\% \text{C}, 0.4\text{min}$ 增长至 30% 和 $10\% \text{C}$ 。经过 0.5min , B 和 C 的百分比分别迅速增长至 74 和 21% , 并维持 0.7min , 然后经 0.1min 降回初始条件, 并维持 0.4min , 总操作时间为 2.5min 。流动相 A 是具有 10mM 醋酸铵和 $60\ \mu\text{L/L}$ 醋酸的 $95/5$ 水/甲醇 (v/v)。流动相 B 是含有 10mM 醋酸铵和 $60\ \mu\text{L/L}$ 醋酸的甲醇。流动相 C 是乙腈。

[0034] 采用上述条件,利托那韦的存在以下列方式抑制了 VX-950 和 SCH503034 的代谢, 如表 1 所示:

[0035]

表 1			
利托那韦存在或不存在的条件下,人肝微粒体内 VX-950 和 SCH 503034 的代谢			
利托那韦的浓度(μM)	0	0.4	4.0
	t=30 分钟时剩余化合物的百分比		
VX-950	30	81	100
SCH503034	18	77	100
	利托那韦抑制代谢的百分比		
VX-950	0	72	100
SCH503034	0	71	100

[0036] 实施例 2. 大鼠肝微粒体内 VX-950 和 SCH503034 代谢的抑制

[0037] 采用实施例 1 的方法,但将人肝微粒体替换为大鼠肝微粒体,利托那韦的存在按下列方式抑制了 VX-950 和 SCH503034 的代谢,如表 2 所示:

[0038]

表 2			
利托那韦存在或不存在的条件下,大鼠肝微粒体 VX-950 和 SCH 503034 的代谢			
利托那韦的浓度(μM)	0	0.4	4.0
	t=30 分钟时剩余化合物的百分比		
VX-950	25	71	100
SCH503034	62	100	100
	利托那韦抑制代谢的百分比		
VX-950	0	61	100
SCH503034	0	100	100

[0039] 实施例 3. 共同施用利托那韦后,大鼠 VX-950 血浆水平的提高

[0040] Sprague-Dawley 大鼠 (每组 $n = 3$) 静脉或口服 5mg/kg 单一剂量后,测量 VX-950 的药代动力学特征;另外一组的三只大鼠给予 5mg/kg 口服剂量的 VX-950,与 5mg/kg 口服剂量的利托那韦共同施用。在 10% DMSO :90% PEG-400 溶媒中备好用于口服 (\pm 利托那韦) 和静脉施用的 5mg/ml VX-950 (\pm 利托那韦) 溶液。大鼠在异氟烷麻醉下从颈静脉缓慢 (~ 1 分钟) 1ml/kg 剂量静脉给药;用灌饲法 1ml/kg 剂量 (\pm 利托那韦) 口服给药。在给药 0.1 (仅 IV), 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 和 8 小时后从各动物的尾静脉获得一系列血样。采样后将加肝素的样品立即置于冰上。血浆通过离心分离并冷冻贮存以供随后的分析。

[0041] 母体药物 (和利托那韦) 的浓度在血浆样品的液-液提取后通过 HPLC-MS/MS 测定。在采用 Turbo Ion Spray 的 Sciex API2000TM 生物分子质量分析仪上进行分析。标的化

合物和内标物的峰面积使用 SciexMacQuan™ 软件测定。校准曲线通过用比例对理论浓度的最小二乘线性回归由加入血浆的标准品峰面积比（母体药物 / 内标物）而获得。最大血浆浓度 (C_{max}) 和到达最大血浆浓度的时间 (T_{max}) 直接通过观察血浆浓度 - 时间数据读出。血浆浓度数据通过采用 WinNonlin 交由多幂次方曲线拟合。给药后 0 至 t 小时（最后测得血浆浓度的时间点）血浆浓度 - 时间曲线以下的面积 (AUC_{0-t}) 通过使用血浆 - 时间图的线性梯形法计算得出。趋近无穷的剩余面积, 由最终测量的血浆浓度 (C_t) 除以最终消除速率常数 (β) 而测得, 其被加入 AUC_{0-t} 以得到曲线以下的全部面积 ($AUC_{0-\infty}$)。体积分布, V_c , 通过用剂量除以零时 (C_0) 的血浆浓度而被估算。稳定状态的体积分布, V_{ss} , 作为血浆清除率 (CL_p) 和平均滞留时间 (MRT) 的一个结果而被估算; 最终相的体积分布, V_β , 由血浆清除率值 (CL_p) 除以血浆清除速率常数 (β) 得到。生物利用度通过用口服剂量的剂量标准化 $AUC_{0-\infty}$ 除以由静脉剂量得到的相应值而算出。

[0042] 如下述图 2 所示, 得到的下列平均 (\pm 标准差) 血浆水平, 表明共同施用利托那韦显著地提高了 VX-950 的血浆水平:

[0043] 得到下列平均 (\pm 标准平均偏差, $n = 3$) 药代动力学参数:

[0044]

给药途径	$t_{1/2}$	V_{ss}	V_β	CL_p	AUC
IV	2.8	2.4(0.6)	8.1(2.6)	1.7(0.2)	3.03(0.33)

[0045] Mean (\pm SEM, $n = 3$); $t_{1/2}$ (hr); V_c (L/kg); V_β (L/kg); CL_p (L/hr · kg); AUC (μ g · hr/ml)。

[0046]

给药途径	$t_{1/2}$	AUC	C_{max}	C_{8h}	T_{max}	F
PO	1.7	1.05(0.33)	0.43(1.5)	0.018	1.1(0.5)	34.8(11.0)
PO+	n.f.	8.86(1.62)*	1.45(0.29)	0.973	1.8(0.2)	> 100

[0047] Mean (\pm SEM, $n = 3$); $t_{1/2}$ (hr); AUC (μ g · hr/ml); C_{max} (μ g/ml); T_{max} (hr); F (%);

[0048] 0-8hr AUC. PO+ = VX-950 的口服溶液剂量 +5mg/kg 剂量的利托那韦;

[0049] nf- 无法估算血浆清除的半衰期。

[0050] 实施例 4. 共同施用利托那韦后, 大鼠 SCH503034 血浆水平的提高

[0051] 采用实施例 3 的方法, 但是用 SCH503034 替换 VX-950, 如下面图 3 所示, 获得下列平均 (\pm 标准差) 血浆水平, 表明共同施用利托那韦显著提高了 SCH503034 的血浆水平。

[0052] 得到下列平均 (\pm 标准平均偏差, $n = 3$) 药代动力学参数:

[0053]

给药途径	$t_{1/2}$	V_{ss}	V_β	CL_p	AUC
IV	0.3	0.53(0.23)	0.92(0.29)	2.04(0.62)	3.12(1.12)

[0054] Mean (\pm SEM, $n = 3$); $t_{1/2}$ (hr); V_c (L/kg); V_β (L/kg); CL_p (L/hr · kg); AUC (μ g · hr/ml)。

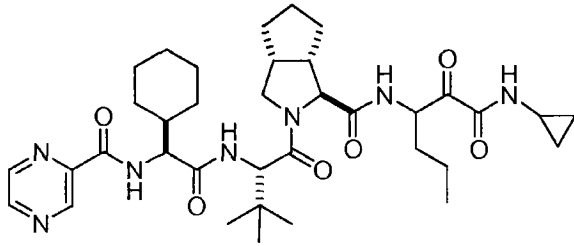
[0055]

给药途径	$t_{1/2}$	AUC	C_{max}	C_{8h}	F
PO	n.f.	0.11(0.05)	0.07 (0.02)	< 0.001	3.5(1.5)
PO+	2.5	2.18(0.22)*	0.52(0.03)	0.076	70.1(7.0)

[0056] Mean(\pm SEM, n = 3) ; $t_{1/2}$ (hr) ;AUC(μ g \cdot hr/ml) ; C_{max} (μ g/ml) ; T_{max} (hr) ;F(%) ;
*0-8hr AUC.

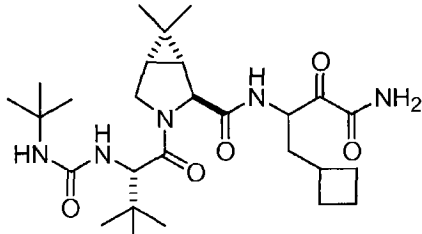
[0057] PO+ = SCH503034 的口服溶液剂量 +5mg/kg 剂量的利托那韦；

[0058] nf- 无法估算血浆清除的半衰期。



VX-950

2-(2-{2-环己基-2[(异烟酰胺-2-羰基)-氨基]-乙酰氨基})-3,3-二甲基-丁酰)-八氢-环戊烷并[c]吡咯-1-羧基(1-环丙基氨基乙二酰-丁基)酰胺



SCH 503034

(2-氧-3-(环丁基甲基)丙基)酰胺, 3-((叔-丁氧羰基)-2-叔-丁基氨基乙酰-(1,1-二甲基环丙烷(2,3-c)脯氨酸-2-基))氨基-,

3-[2-(3-叔-丁基-脲基)-3,3-二甲基-丁酰]-6,6-二甲基-3-乙酰唑胺-二环[3.1.0]己烷-2-羧酸(2-氨基甲酰-1-环丁基甲基-2-氧-乙基)-酰胺

图 1

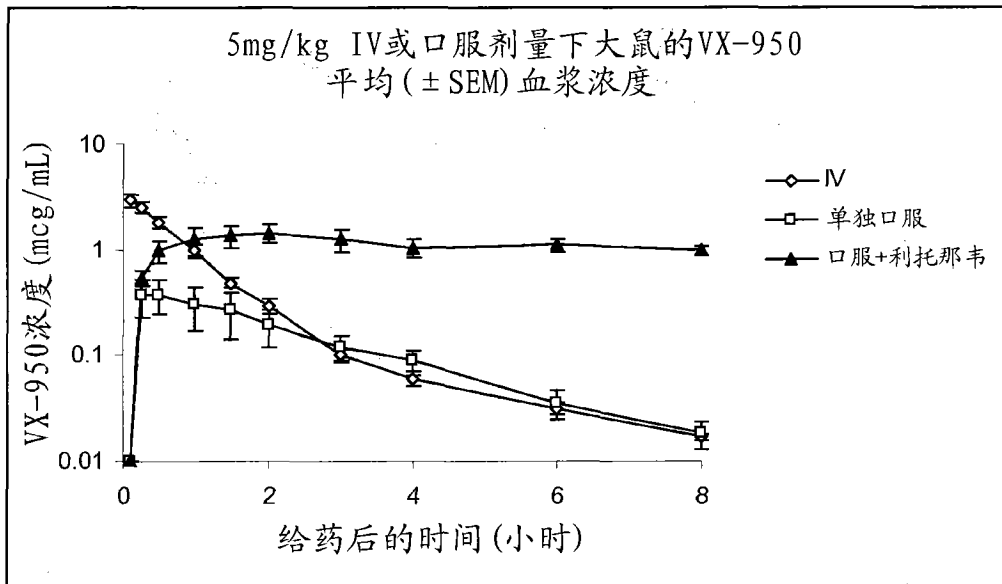


图 2

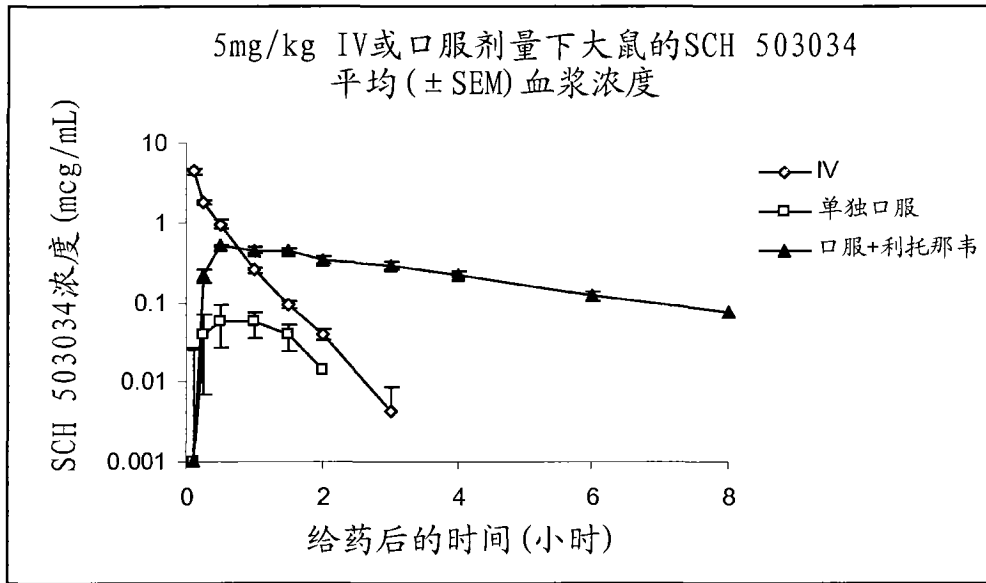


图 3