



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027762

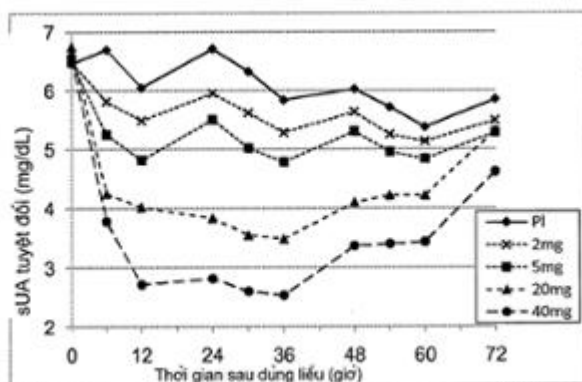
(51)⁷ A61K 31/44; A61P 19/06; A61P 9/12;
A61P 19/00

(13) B

(21) 1-2014-01735 (22) 02/11/2012
(86) PCT/US2012/063415 02/11/2012 (87) WO2013/067425 10/05/2013
(30) 61/555,450 03/11/2011 US; 61/616,363 27/03/2012 US
(45) 25/03/2021 396 (43) 25/07/2014 316A
(73) ARDEA BIOSCIENCES, INC. (US)
9390 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121, United States of America
(72) YEH, Li-tain (US); QUART, Barry, D. (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA AXIT 2-((3-(4-XYANONAPHTALEN-1-YL)PYRIDIN-4-YL)THIO)-2-METYLPROPANOIC

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic dùng để điều hòa hàm lượng axit uric trong máu hoặc huyết thanh. Hợp chất axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn liên quan đến hàm lượng bất thường của axit uric.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic và được phẩm chứa nó mà hữu ích trong việc điều hòa hàm lượng axit uric trong máu hoặc huyết thanh. Hợp chất này được sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn liên quan đến hàm lượng bất thường của axit uric.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit uric là kết quả của quá trình oxy hoá xanthin. Các rối loạn về sự chuyển hoá axit uric bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng tăng hồng cầu, dị sản dạng tuỷ, bệnh gút, cơn gút tái phát, chứng viêm khớp do bệnh gút, sự tăng axit uric-huyết, bệnh cao huyết áp, bệnh tim mạch, bệnh tim mạch vành, hội chứng Lesch-Nyhan, hội chứng Kelley-Seegmiller, bệnh thận, sỏi thận, suy thận, viêm khớp, chứng viêm khớp, sỏi niệu, chứng nhiễm độc chì, chứng cường cận giáp, bệnh vẩy nến hoặc bệnh saccit.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa hợp chất để sử dụng trong việc làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh ở người, trong đó hợp chất này là axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic hoặc muối được dụng của nó. Cụ thể, sáng chế đề xuất được phẩm chứa ít hơn 50mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1A thể hiện sự mô tả theo biểu đồ của sự sắp xếp các sự kiện trong thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ 3.

FIG.1B thể hiện sự mô tả theo biểu đồ của sự sắp xếp các sự kiện trong thử nghiệm được

mô tả trong Ví dụ 5.

FIG.2A thể hiện nồng độ axit uric trong huyết thanh tuyệt đối (mg/dL) được đo từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều đối với Nhóm 1 (2mg, ở trạng thái đói). Các đối tượng 1 và 2 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 3 đến 8 sử dụng hoạt chất.

FIG.2B thể hiện % thay đổi axit uric trong huyết thanh so với giá trị ban đầu được đo từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều đối với Nhóm 1 (2mg, ở trạng thái đói). Các đối tượng 1 và 2 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 3 đến 8 sử dụng hoạt chất.

FIG.3A thể hiện nồng độ axit uric trong huyết thanh tuyệt đối (mg/dL) được đo từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều đối với Nhóm 2 (5mg, ở trạng thái đói). Các đối tượng 1 và 2 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 3 đến 8 sử dụng hoạt chất.

FIG.3B thể hiện % thay đổi axit uric trong huyết thanh so với giá trị ban đầu được đo từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều đối với các Nhóm 2 và 3 (5mg, lần lượt ở trạng thái đói và no). Các đối tượng 1 và 2 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 3 đến 8 sử dụng hoạt chất.

FIG.4A thể hiện nồng độ axit uric trong huyết thanh tuyệt đối (mg/dL) được đo từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều đối với các Nhóm 4 và 5 (20mg, lần lượt ở trạng thái đói và no). Các đối tượng 1 và 2 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 3 đến 8 sử dụng hoạt chất.

FIG.4B thể hiện % thay đổi axit uric trong huyết thanh so với giá trị ban đầu được đo từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều đối với các Nhóm 4 và 5 (20mg, lần lượt ở trạng thái đói và no). Các đối tượng 1 và 2 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 3 đến 8 sử dụng hoạt chất.

FIG.5A thể hiện nồng độ axit uric trong huyết thanh tuyệt đối (mg/dL) được đo từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều đối với Nhóm 6 (40mg, ở trạng thái đói). Các đối tượng 1 và 2 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 3 đến 8 sử dụng hoạt chất.

FIG.5B thể hiện % thay đổi axit uric trong huyết thanh so với giá trị ban đầu được đo từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều đối với Nhóm 6 (40mg, ở trạng thái đói). Các đối tượng 1 và

2 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 3 đến 8 sử dụng hoạt chất.

FIG.6A thể hiện nồng độ axit uric trong huyết thanh tuyệt đối (mg/dL) được đo từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều đối với các Nhóm 1, 2, 4 và 6 (2mg, 5mg, 20mg và 40mg một cách tương ứng, tất cả ở trạng thái đói).

FIG.6B thể hiện % thay đổi axit uric trong huyết thanh so với giá trị ban đầu được đo từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều đối với các Nhóm 1, 2, 4 và 6 (2mg, 5mg, 20mg và 40mg một cách tương ứng, tất cả ở trạng thái đói).

FIG.7A thể hiện nồng độ axit uric trong huyết thanh tuyệt đối (mg/dL; giả dược trung bình-các đối tượng 1, 2 và 3; và hoạt chất trung bình-các đối tượng từ 4 đến 12), được đo ở các thời điểm theo danh nghĩa (các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) đối với mười hai đối tượng trong nhóm 7 (1mg, một lần hằng ngày trong 10 ngày), như được mô tả trong ví dụ 6A.

FIG.7B thể hiện % thay đổi axit uric trong huyết thanh so với giá trị ban đầu (giả dược trung bình-các đối tượng 1, 2 và 3; và hoạt chất trung bình-các đối tượng từ 4 đến 12), được đo ở các thời điểm theo danh nghĩa (các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) đối với mười hai đối tượng trong nhóm 7 (1mg, một lần hằng ngày trong 10 ngày), như được mô tả trong ví dụ 6A.

FIG.8A thể hiện nồng độ tuyệt đối của axit uric trong huyết thanh (mg/dL; giả dược trung bình-các đối tượng 1, 2 và 3; và hoạt chất trung bình-các đối tượng từ 4 đến 10), được đo ở các thời điểm theo danh nghĩa (các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) đối với mười đối tượng trong nhóm 8 (5mg, một lần hằng ngày trong 10 ngày), như được mô tả trong ví dụ 6B.

FIG.8B thể hiện % thay đổi axit uric trong huyết thanh so với giá trị ban đầu (giả dược trung bình-các đối tượng 1, 2 và 3; và hoạt chất trung bình-các đối tượng từ 4 đến 10), được đo ở các thời điểm theo danh nghĩa (các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) đối với mười đối tượng trong nhóm 8 (5mg, một lần hằng ngày trong 10 ngày), như được mô tả trong ví dụ 6B.

ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) đối với mười đối tượng trong nhóm 8 (1mg, một lần hằng ngày trong 10 ngày), như được mô tả trong ví dụ 6B.

FIG.9A thể hiện nồng độ axit uric trong huyết thanh tuyệt đối (mg/dL; giả dược trung bình-các đối tượng 1, 2 và 3; và hoạt chất trung bình-các đối tượng từ 4 đến 11), được đo ở các thời điểm theo danh nghĩa (các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) đối với mười một đối tượng trong nhóm 9 (10mg, một lần hằng ngày trong 10 ngày), như được mô tả trong ví dụ 6C.

FIG.9B thể hiện % thay đổi axit uric trong huyết thanh so với giá trị ban đầu (giả dược trung bình-các đối tượng 1, 2 và 3; và hoạt chất trung bình-các đối tượng từ 4 đến 11), được đo ở các thời điểm theo danh nghĩa (các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) đối với mười một đối tượng trong nhóm 9 (10mg, một lần hằng ngày trong 10 ngày), như được mô tả trong ví dụ 6C.

FIG.10A thể hiện nồng độ axit uric trong huyết thanh tuyệt đối trung bình (mg/dL), được đo ở các thời điểm theo danh nghĩa (các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) đối với các nhóm 7, 8 và 9 (1mg, 5mg và 10mg tương ứng, một lần hằng ngày trong 10 ngày, các nhóm giả dược gom lại), như được mô tả trong ví dụ 6.

FIG.10B thể hiện % thay đổi axit uric trong huyết thanh trung bình so với giá trị ban đầu được đo ở các thời điểm theo danh nghĩa (các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) đối với các nhóm 7, 8 và 9 (1mg, 5mg và 10mg tương ứng, một lần hằng ngày trong 10 ngày, các nhóm giả dược gom lại), như được mô tả trong ví dụ 6.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic hoặc muối được dụng của nó được dùng cho người với liều ít hơn

100mg/ngày. Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó, được dùng cho người với lượng ít hơn 50mg/ngày. Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó, được dùng cho người với lượng khoảng 40mg/ngày. Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó, được dùng cho người với lượng khoảng 20mg/ngày. Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, được dùng cho người với lượng ít hơn 20mg/ngày. Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, được dùng cho người với lượng khoảng 5mg/ngày. Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được dùng cho người với lượng ít hơn 5mg/ngày. Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, được dùng cho người với lượng khoảng 2mg/ngày. Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, được dùng cho người với lượng ít hơn 2mg/ngày. Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được dùng cho người với lượng khoảng 1mg/ngày.

Theo một số phương án, 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL. Theo một số phương án, 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,8mg/dL. Theo một số phương án, 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1mg/dL. Theo một số phương án, 24 giờ sau khi dùng axit

2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 2mg/dL. Theo một số phương án, 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 3mg/dL.

Theo một số phương án, 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL. Theo một số phương án, 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL. Theo một số phương án, 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 3 mg/dL.

Theo một số phương án, 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL. Theo một số phương án, 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL. Theo một số phương án, 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 2mg/dL.

Theo một số phương án, 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 15% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 20% so với giá trị ban

đầu. Theo một số phương án, 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 30% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 40% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 20% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 40% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 60% so với giá trị ban đầu.

Theo một số phương án, 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 10% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 20% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 30% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 40% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong

huyết thanh được giảm khoảng 50% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 15% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 20% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 20% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 30% so với giá trị ban đầu.

Theo một số phương án, hợp chất là để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh được đặc trưng bởi hàm lượng axit uric bất thường trong mô hoặc cơ quan. Theo một số phương án, tình trạng bệnh là bệnh gút, cơn gút tái phát, chứng viêm khớp do bệnh gút, sự tăng axit uric-huyết, bệnh cao huyết áp, bệnh tim mạch, bệnh tim mạch vành, hội chứng Lesch-Nyhan, hội chứng Kelley-Seegmiller, bệnh thận, sỏi thận, suy thận, viêm khớp, chứng viêm khớp, sỏi niệu, chứng nhiễm độc chì, chứng cường cận giáp, bệnh vảy nến, bệnh sáo, hội chứng thiếu hụt hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferaza (HPRT) hoặc tổ hợp của chúng. Theo các phương án cụ thể, tình trạng bệnh là bệnh gút.

Theo một số phương án, chất thứ hai hữu hiệu để điều trị bệnh gút được dùng cho người. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất ức chế URAT 1, chất ức chế xanthin oxidaza, xanthin dehydrogenaza, chất ức chế xanthin oxidoreductaza, hoặc tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, chất ức chế URAT 1 là axit 2-((5-bromo-4-(4-xylopropyl-1-naphtalenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)axetic hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, chất ức chế xanthin oxidaza là allopurinol hoặc febuxostat.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh ở người, bao gồm cho người dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế mô tả phương pháp bao gồm việc bước dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó với lượng ít hơn 100mg, ít hơn 50mg/ngày, khoảng 40mg/ngày, khoảng 20mg/ngày, ít hơn 20mg/ngày, khoảng 5mg/ngày, ít hơn 5mg/ngày, khoảng 2mg/ngày, ít hơn 2mg/ngày, hoặc khoảng 1mg/ngày.

Theo một số phương án, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL, ít nhất 0,8mg/dL, ít nhất 1 mg/dL, ít nhất 2 mg/dL, hoặc ít nhất 3 mg/dL 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL, ít nhất 1mg/dL, hoặc ít nhất 3 mg/dL 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL, ít nhất 1 mg/dL, hoặc 2 mg/dL 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 15% so với giá trị ban đầu, ít nhất 20% so với giá trị ban đầu, ít nhất 30% so với giá trị ban đầu, ít nhất 40% so với giá trị ban đầu, khoảng 20% so với giá trị ban đầu, hoặc khoảng 40% so với giá trị ban đầu, khoảng 60% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 10% so với giá trị ban đầu, ít nhất 20% so với giá trị ban đầu, ít nhất 30% so với giá trị ban đầu, khoảng 40% so với giá trị ban đầu, hoặc khoảng 50% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-

metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 15% so với giá trị ban đầu, ít nhất 20% so với giá trị ban đầu, khoảng 20% so với giá trị ban đầu, hoặc khoảng 30% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế mô tả phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh được đặc trưng bởi hàm lượng axit uric bất thường trong mô hoặc cơ quan. Theo bản mô tả, tình trạng bệnh là bệnh gút, cơn gút tái phát, chứng viêm khớp do bệnh gút, sự tăng axit uric-huyết, bệnh cao huyết áp, bệnh tim mạch, bệnh tim mạch vành, hội chứng Lesch-Nyhan, hội chứng Kelley-Seegmiller, bệnh thận, sỏi thận, suy thận, viêm khớp, chứng viêm khớp, sỏi niệu, chứng nhiễm độc chì, chứng cường cận giáp, bệnh vảy nến, bệnh sacoit, hội chứng thiếu hụt hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferaza (HPRT) hoặc tổ hợp của chúng. Theo bản mô tả bộc lộ, tình trạng bệnh là bệnh gút.

Theo bản mô tả bộc lộ, phương pháp còn bao gồm việc cho dùng chất thứ hai hữu hiệu để điều trị bệnh gút. Theo bản mô tả bộc lộ, chất thứ hai là chất ức chế URAT 1, chất ức chế xanthin oxidaza, xanthin dehydrogenaza, chất ức chế xanthin oxidoreductaza, hoặc tổ hợp của chúng. Theo bản mô tả bộc lộ, chất ức chế URAT 1 là axit 2-((5-bromo-4-(4-xyclpropyl-1-naphtalenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)axetic hoặc muối được dụng hoặc este của nó. Theo một số phương án, chất ức chế xanthin oxidaza là allopurinol hoặc febuxostat.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất trong sản xuất thuốc để làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh ở người, trong đó hợp chất là axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất trong sản xuất thuốc, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được dùng cho người với lượng ít hơn 100mg/ngày, ít hơn 50mg/ngày, khoảng 40mg/ngày, khoảng 20mg/ngày, ít

hơn 20mg/ngày, khoảng 5mg/ngày, ít hơn 5mg/ngày, khoảng 2mg/ngày, ít hơn 2mg/ngày, hoặc khoảng 1mg/ngày.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất trong sản xuất thuốc, 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dùng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL, ít nhất 0,8mg/dL, ít nhất 1 mg/dL, ít nhất 2 mg/dL, hoặc ít nhất 3 mg/dL. Theo bản mô tả bộc lộ, 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dùng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL, ít nhất 1 mg/dL, hoặc ít nhất 3 mg/dL. Theo một số phương án, 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dùng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL, ít nhất 1 mg/dL, hoặc khoảng 2mg/dL.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất trong sản xuất thuốc, 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 15% so với giá trị ban đầu, ít nhất 20% so với giá trị ban đầu, ít nhất 30% so với giá trị ban đầu, ít nhất 40% so với giá trị ban đầu, khoảng 20% so với giá trị ban đầu, khoảng 40% so với giá trị ban đầu, hoặc khoảng 60% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dùng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 10% so với giá trị ban đầu, ít nhất 20% so với giá trị ban đầu, ít nhất 30% so với giá trị ban đầu, khoảng 40% so với giá trị ban đầu, hoặc khoảng 50% so với giá trị ban đầu. Theo một số phương án, 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic, hoặc muối được dùng của nó, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 15% so với giá trị ban đầu, ít nhất 20% so với giá trị ban đầu, khoảng 20% so với giá trị ban đầu hoặc khoảng 30% so với giá trị ban đầu.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất trong sản xuất thuốc, thuốc này để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh được đặc trưng bởi hàm lượng axit uric bất thường trong mô hoặc cơ quan. Theo một số phương án, tình trạng bệnh là bệnh gút, cơn gút tái phát, chứng viêm khớp do bệnh gút, sự tăng axit uric-huyết, bệnh cao huyết áp, bệnh tim mạch, bệnh tim mạch vành, hội chứng Lesch-Nyhan, hội chứng Kelley-Seegmiller, bệnh thận, sỏi thận, suy thận, viêm khớp, chứng viêm khớp, sỏi niệu, chứng nhiễm độc chì, chứng cường cận giáp, bệnh vảy nến, bệnh sagoit, hội chứng thiếu hụt hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferaza (HPRT) hoặc tổ hợp của chúng. Theo các phương án cụ thể, tình trạng bệnh là bệnh gút.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất trong sản xuất thuốc, thuốc này được dùng với chất thứ hai hữu hiệu để điều trị bệnh gút. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất ức chế URAT 1, chất ức chế xanthin oxidaza, xanthin dehydrogenaza, chất ức chế xanthin oxidoreductaza, hoặc tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, chất ức chế URAT 1 là axit 2-((5-bromo-4-(4-cyclopropyl-1-naphthalenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)axetic hoặc muối được dùng hoặc este của nó. Theo một số phương án, chất ức chế xanthin oxidaza là allopurinol hoặc febuxostat.

Các phần sau trong bản mô tả sáng chế này là chỉ nhằm mục đích làm rõ và không được hiểu là làm giới hạn đối tượng của sáng chế.

Một số thuật ngữ về dược phẩm

Thuật ngữ "người bệnh", "đối tượng" hoặc "cá thể" được sử dụng hoán đổi cho nhau. Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, chúng đề cập đến các cá thể mắc rối loạn, và tương tự, bao gồm động vật có vú và động vật không có vú. Không có thuật ngữ nào đòi hỏi rằng cá thể chịu sự chăm sóc và/hoặc giám sát của chuyên gia y tế. Động vật có vú là thành viên bất kỳ của lớp động vật có vú, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở con người, động vật linh trưởng không phải con người như tinh tinh và các loài khỉ hình người và khỉ khác; các động vật trang trại như gia súc, ngựa, cừu, dê, lợn; các động

vật trong gia đình như thỏ, chó và mèo; các động vật phòng thí nghiệm bao gồm loài gặm nhấm như chuột cống, chuột nhắt và chuột lang và các động vật tương tự. Các ví dụ về động vật không có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chim, cá và tương tự. Theo một số phương án về một số phương pháp và được phẩm được đề xuất trong bản mô tả sáng chế này, cá thể là động vật có vú. Theo các phương án được ưu tiên, cá thể là con người.

Thuật ngữ "điều trị," "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" và các thuật ngữ tương đương về quy tắc ngữ pháp khác như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, bao gồm làm dịu, làm yếu hoặc cải thiện bệnh hoặc tình trạng bệnh hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của nó, ngăn ngừa các triệu chứng bổ sung, cải thiện hoặc ngăn ngừa nguyên nhân chuyển hoá cơ bản của các triệu chứng, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, làm ngừng sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm dịu bệnh hoặc tình trạng bệnh, gây ra sự thoái lui bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm dịu tình trạng bệnh do bệnh hoặc tình trạng bệnh gây ra hoặc làm ngừng các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh và được dự định bao gồm phòng bệnh. Các thuật ngữ này còn bao gồm việc đạt được lợi ích điều trị và/hoặc lợi ích phòng bệnh. Thuật ngữ lợi ích điều trị có nghĩa là sự trừ tiết hoặc sự cải thiện rối loạn cơ bản được điều trị. Ngoài ra, lợi ích điều trị đạt được với sự trừ tiết hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý kết hợp với rối loạn cơ bản sao cho sự cải thiện quan sát được ở cá thể, mặc dù rằng cá thể vẫn bị mắc rối loạn cơ bản. Đối với lợi ích phòng bệnh, được phẩm được dùng cho cá thể có nguy cơ phát triển bệnh cụ thể hoặc cho cá thể báo cáo một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý của bệnh, thậm chí mặc dù sự chẩn đoán bệnh này đã không được thực hiện.

Thuật ngữ "khoảng" thường dùng để chỉ khoảng chữ số mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ xem là tương đương với giá trị được kể đến (ví dụ, có cùng chức năng hoặc kết quả). Trong nhiều trường hợp, thuật ngữ "khoảng" có thể bao gồm các chữ số mà được làm tròn đến các số có ý nghĩa gần nhất. Theo các ví dụ được ưu tiên, thuật ngữ "khoảng" có nghĩa là nằm trong 10% giá trị hoặc khoảng đã nêu.

Thuật ngữ "dùng," "việc dùng", "sự dùng" và tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, là để chỉ các phương pháp mà có thể được sử dụng để cho phép sự phân phối của hợp chất hoặc dược phẩm đến vị trí tác động sinh học mong muốn. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở đường miệng, đường trong tá tràng, tiêu ngoài đường tiêu hoá (bao gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong bụng, trong cơ, trong mạch hoặc truyền), dùng cục bộ và qua trực tràng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này quen thuộc với các kỹ thuật dùng mà có thể được dùng với các hợp chất và phương pháp được mô tả trong bản mô tả sáng chế này. Theo các phương án được ưu tiên, hợp chất và dược phẩm được mô tả trong bản mô tả sáng chế này được dùng qua đường miệng.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu", "lượng hữu hiệu về mặt điều trị" hoặc "lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm" như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, là để chỉ lượng đủ của ít nhất một chất hoặc hợp chất được dùng mà sẽ làm dịu ở một mức độ nào đó một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị. Kết quả có thể là sự giảm và/hoặc làm thuyên giảm các dấu hiệu, triệu chứng hoặc nguyên nhân gây bệnh hoặc sự thay đổi mong muốn bất kỳ khác của hệ sinh học. Ví dụ, "lượng hữu hiệu" đối với các ứng dụng điều trị là lượng của dược phẩm chứa axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được đòi hỏi để tạo ra sự giảm đáng kể bệnh về mắt lâm sàng. Lượng "hữu hiệu" thích hợp có thể khác nhau đối với mỗi cá thể. Lượng "hữu hiệu" thích hợp trong trường hợp riêng rẽ bất kỳ có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật, như nghiên cứu thang liều.

Thuật ngữ "chấp nhận được" như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, đối với dược phẩm, cách bào chế hoặc thành phần, có nghĩa là không có tác dụng gây hại liên tục đối với sức khoẻ chung của cá thể được điều trị.

Thuật ngữ "dược dụng" như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, là để chỉ nguyên liệu, như chất mang hoặc chất pha loãng, mà không huỷ bỏ hoạt tính sinh học

hoặc đặc tính của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic và tương đối không độc, nghĩa là, nguyên liệu có thể được dùng cho cá thể mà không gây ra các tác dụng sinh học không mong muốn hoặc tương tác theo cách có hại với bất kỳ trong số các thành phần của chế phẩm mà nó được chứa trong đó.

Thuật ngữ "tiền dược chất" như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, là đề chỉ tiền chất của dược chất mà, sau khi dùng cho cá thể và sau khi hấp thụ tiếp theo, được chuyển hoá thành hoạt chất hoặc các loại có hoạt tính hơn qua một số quy trình, như chuyển hoá bởi con đường trao đổi chất. Do đó, thuật ngữ này bao gồm dẫn xuất bất kỳ của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic mà khi dùng cho người nhận, là có khả năng tạo ra, một cách trực tiếp hoặc gián tiếp, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc chất chuyển hoá có hoạt tính dược hoặc gốc của nó. Một số tiền dược chất có nhóm hoá học có mặt trên tiền dược chất mà làm cho nó có hoạt tính kém hơn và/hoặc tạo ra độ tan hoặc một số đặc tính khác so với dược chất. Khi nhóm hoá học được tách và/hoặc được biến đổi từ tiền dược chất, thì dược chất có hoạt tính được sinh ra. Các tiền dược chất thường là hữu ích bởi vì, trong một số trường hợp, chúng có thể dùng dễ dàng hơn so với dược chất gốc. Ví dụ, chúng có thể là sinh khả dụng nhờ việc dùng qua đường miệng trong khi dược chất gốc thì không. Các dẫn xuất hoặc các tiền dược chất được ưu tiên một cách đặc biệt mà làm tăng mức sinh khả dụng của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic khi được dùng cho cá thể (ví dụ bằng cách cho phép hợp chất được dùng qua đường miệng được hấp thụ một cách dễ dàng hơn vào máu) hoặc mà làm tăng cường sự phân phối của hợp chất gốc đến khoang sinh học (ví dụ não hoặc hệ bạch huyết).

Thuật ngữ "muối dược dụng" như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, là đề chỉ các muối mà vẫn có hiệu lực sinh học của các axit và bazơ tự do của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic và không mong muốn về mặt sinh học hoặc không mong muốn theo cách khác. Axti 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic có thể phản ứng với các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ

và các axit vô cơ hoặc hữu cơ, để tạo ra muối được dụng. Các muối này có thể được tạo ra tại chỗ trong quá trình tách và tinh chế sau cùng hoặc bằng cách cho hợp chất được tinh chế ở dạng bazơ tự do của nó phản ứng một cách riêng biệt với axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp và tách muối được tạo ra theo cách này.

Thuật ngữ "được phẩm" như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này là để chỉ hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học, tùy ý được trộn với ít nhất một thành phần hoá học được dụng như, mặc dù không chỉ giới hạn ở, chất mang, chất làm ổn định, chất pha loãng, chất gây rã, chất tạo hỗn dịch, chất làm đặc, tá dược và tương tự.

Thuật ngữ "chất mang" như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, là để chỉ các hợp chất hoặc chất hoá học tương đối không độc mà tạo thuận lợi cho sự kết hợp của hợp chất vào tế bào hoặc mô.

Thuật ngữ "việc phối hợp thuốc", "dùng liệu pháp điều trị bổ sung", "dùng chất điều trị bổ sung" và tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, là để chỉ liệu pháp được phẩm thu được từ việc trộn hoặc phối hợp nhiều hơn một hoạt chất và bao gồm các tổ hợp cố định và không cố định của các hoạt chất. Thuật ngữ "tổ hợp cố định" có nghĩa là axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic và ít nhất một đồng chất, được dùng cho cá thể một cách đồng thời ở dạng thực thể hoặc liều đơn lẻ. Thuật ngữ "tổ hợp không cố định" có nghĩa rằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic và ít nhất một đồng chất, được dùng cho cá thể ở dạng các thực thể riêng biệt một cách cùng lúc, đồng thời, hoặc theo trình tự với các giới hạn thời gian xen giữa thay đổi, trong đó việc dùng này tạo ra các mức hữu hiệu của hai hoặc nhiều hợp chất trong cơ thể của cá thể. Điều này cũng áp dụng cho các liệu pháp điều trị hỗn hợp, ví dụ việc dùng ba hoặc nhiều hoạt chất.

Thuật ngữ "dùng đồng thời", "được dùng kết hợp với" và thuật ngữ tương đương về mặt ngữ pháp của chúng hoặc tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, có nghĩa là bao gồm việc dùng các chất điều trị chọn lọc cho cá thể đơn lẻ và được

dự định bao gồm các phác đồ điều trị trong đó các chất này được dùng qua đường dùng giống nhau hoặc khác nhau hoặc ở các thời điểm giống nhau hoặc khác nhau. Theo một số phương án axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic sẽ được dùng đồng thời với các chất khác. Các thuật ngữ này bao gồm việc dùng hai hoặc nhiều chất cho động vật sao cho các chất và/hoặc chất chuyển hoá của chúng có mặt trong động vật ở cùng thời điểm. Chúng bao gồm việc dùng đồng thời trong chế phẩm riêng biệt, việc dùng ở các thời điểm khác nhau trong các chế phẩm riêng biệt và/hoặc việc dùng trong chế phẩm trong đó có mặt các chất này. Do đó, theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic và (các) chất khác được dùng trong chế phẩm đơn lẻ. Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic và (các) chất khác được trộn lẫn trong chế phẩm.

Thuật ngữ "chất chuyển hoá," như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, là để chỉ dẫn xuất của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được tạo ra khi hợp chất được chuyển hoá.

Thuật ngữ "chất chuyển hóa hoạt tính," như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, là để chỉ dẫn xuất có hoạt tính sinh học của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được tạo ra khi hợp chất được chuyển hoá.

Thuật ngữ "được chuyển hoá," như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, là để chỉ toàn bộ các quy trình (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phản ứng thủy phân và các phản ứng được xúc tác bởi các enzym) mà theo đó chất cụ thể được thay đổi bởi sinh vật. Do đó, các enzym có thể tạo ra các thay đổi cấu trúc cụ thể đối với hợp chất. Ví dụ, xytochrom P450 xúc tác nhiều phản ứng oxy hoá và khử trong khi uridin diphosphat glucuronyltransferaza xúc tác việc chuyển hoá của phân tử axit glucuronic được hoạt hoá thành các rượu thơm, rượu béo, axit carboxylic, các nhóm amin và sulphydryl tự do. Các thông tin khác về sự chuyển hoá có thể thu được từ *The*

Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996).

Các phương thức dùng

Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được dùng đơn lẻ hoặc kết hợp với các chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dùng, trong dược phẩm. Việc dùng có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ mà cho phép phân phối axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic đến vị trí tác động. Các phương pháp này bao gồm, mặc dù không chỉ giới hạn ở, phân phối qua đường ruột (bao gồm miệng, dạ dày hoặc ống nạp tá tràng, thuốc đạn dùng trong trực tràng và thụt trực tràng), các đường dùng ngoài đường tiêu hoá (tiêm hoặc truyền, bao gồm trong động mạch, trong tim, trong da, trong tá tràng, trong tuỷ xương, trong cơ, trong xương, trong màng bụng, trong vỏ não, trong mạch, trong tĩnh mạch, trong thuỷ tinh thể, màng cứng và dưới da), dùng theo cách xông, qua da, qua niêm mạc, dưới lưỡi, khoang miệng và cục bộ (bao gồm da mở, da, thụt, giọt nhỏ mắt, giọt nhỏ tai, trong mũi, âm đạo), mặc dù đường thích hợp nhất có thể phụ thuộc vào ví dụ tình trạng bệnh và rối loạn của người nhận. Chỉ bằng cách ví dụ, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic có thể được dùng một cách cục bộ cho khu vực cần điều trị, bằng cách ví dụ, truyền cục bộ trong khi phẫu thuật, dùng cục bộ như kem hoặc thuốc mỡ, tiêm, ống thông đường tiểu hoặc mảnh ghép, mảnh ghép này được tạo thành ví dụ, từ vật liệu xốp, không xốp hoặc gelatin, bao gồm các màng, như màng sialastic hoặc sợi. Việc dùng cũng có thể bằng cách tiêm trực tiếp ở vị trí mô hoặc cơ quan bị bệnh.

Theo một số phương án, dạng bào chế thích hợp để dùng qua đường miệng được trình bày ở dạng các đơn vị rời rạc như viên nang, viên nhộng hoặc viên nén, mỗi loại chứa lượng định trước của hoạt chất; như bột hoặc hạt; như dung dịch hoặc hỗn dịch trong chất lỏng chứa nước hoặc chất lỏng không chứa nước; hoặc như nhũ tương dạng lỏng dầu trong nước hoặc nhũ tương dạng lỏng nước trong dầu. Theo một số phương án,

hoạt chất được trình bày ở dạng liều cao, thuốc tê hoặc bột nhão.

Dược phẩm mà có thể được sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nén, viên nang đầy khớp được tạo thành từ gelatin, cũng như viên nang mềm, được bọc kín được tạo thành từ gelatin và chất làm dẻo, như glyxerol hoặc sorbitol. Viên nén có thể được tạo ra bằng cách nén hoặc đúc, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần bổ sung. Viên nén được nén có thể được bào chế bằng cách nén hoạt chất ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, tùy ý được trộn với chất gắn kết, chất pha loãng trơn hoặc chất bôi trơn, chất có hoạt tính bề mặt hoặc chất phân tán trong máy thích hợp. Các viên nén được đúc có thể được tạo ra bằng cách đúc hỗn hợp gồm hợp chất được tạo bột được làm ẩm bằng chất pha loãng dạng lỏng trơn trong máy thích hợp. Theo một số phương án, viên nén được bao hoặc được khắc và được bào chế để tạo ra sự giải phóng chậm hoặc có kiểm soát của hoạt chất trong đó. Tất cả các chế phẩm để dùng qua đường miệng cần phải có các liều thích hợp đối với đường dùng này. Viên nang lấp khí có thể chứa các hoạt chất trong hỗn hợp với chất làm đầy như lactoza, chất gắn kết như tinh bột và/hoặc chất bôi trơn như bột talc hoặc magie stearat và tùy ý, chất làm ổn định. Trong các viên nang mềm, hoạt chất có thể được hoà tan hoặc được tạo hỗn dịch trong chất lỏng thích hợp, như các dầu béo, parafin dạng lỏng hoặc polyetylen glycol dạng lỏng. Theo một số phương án, các chất làm ổn định được bổ sung vào. Các dạng lõi được bọc đường được đề xuất với lớp bao ngoài thích hợp. Đối với mục đích này, dung dịch đường được cô đặc có thể được sử dụng, mà tùy ý có thể chứa gồm arabic, bột talc, polyvinyl pyrrolidon, carbopol gel, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, dung dịch dạng keo và các dung môi hữu cơ thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi. Các thuốc nhuộm hoặc chất màu có thể được bổ sung vào viên nén hoặc lớp bao ngoài bọc đường để việc nhận dạng hoặc để mô tả các tổ hợp khác nhau của các liều hoạt chất.

Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hoá bằng cách tiêm, ví dụ, bằng cách tiêm liều cao hoặc truyền liên tục. Các dược phẩm để tiêm có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị, ví dụ, trong ống thuốc tiêm hoặc trong các

vật chứa đa liều, với chất bảo quản được bổ sung. Các dược phẩm có thể được tạo ra ở các dạng như hỗn dịch, dung dịch hoặc nhũ tương trong tá dược lỏng có tính dầu hoặc trong nước và có thể chứa các chất bảo chế như chất tạo hỗn dịch, chất làm ổn định và/hoặc chất gây rã. Các dược phẩm có thể được trình bày trong các vật chứa liều đơn vị hoặc đa liều, ví dụ các ống tiêm và lọ nhỏ đậy kín và có thể được lưu trữ ở dạng bột hoặc điều kiện làm khô lạnh (đông khô) chỉ đòi hỏi việc bổ sung chất mang dạng lỏng vô trùng, ví dụ, nước muối hoặc nước không chứa pyrogen vô trùng, ngay trước khi sử dụng. Các dung dịch tiêm ngoài bào chế ngay khi dùng và hỗn dịch có thể được tạo ra từ bột, hạt vô trùng và viên nén thuộc loại dược mô tả trên đây.

Các dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hoá bao gồm dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước (có tính dầu) chứa hoạt chất mà có thể chứa các chất chống oxy hoá, chất đệm, chất kìm khuẩn và chất hoà tan mà tạo ra dược phẩm đẳng trương với máu của người nhận định trước; và hỗn dịch chứa nước và không chứa nước vô trùng mà có thể bao gồm chất tạo hỗn dịch và chất làm đặc. Các dung môi hoặc tá dược lỏng ưa chất béo thích hợp bao gồm các dầu béo như dầu vừng hoặc este của axit béo tổng hợp, như etyl oleat hoặc triglycerit hoặc liposom. Các hỗn dịch tiêm trong nước có thể chứa các chất mà làm tăng độ nhớt của hỗn dịch, như natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol, hoặc dextran. Tuy ý là, hỗn dịch cũng có thể chứa các chất làm ổn định thích hợp hoặc các chất mà làm tăng độ tan của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic để cho phép đối với việc bào chế dung dịch được cô đặc ở mức cao.

Hỗn hợp dược cũng có thể được bào chế ở dạng dược phẩm depot. Các dược phẩm có tác dụng kéo dài có thể được dùng bằng cách cấy (ví dụ, dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm trong cơ. Do đó, ví dụ axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic có thể được bào chế với vật liệu polyme hoặc kỵ nước thích hợp (ví dụ, như nhũ tương trong dầu chấp nhận được) hoặc nhựa trao đổi ion hoặc các dẫn xuất ít tan, ví dụ như muối ít tan.

Để dùng trong miệng hoặc dưới lưỡi, dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên hình thoi, viên nén hình thoi hoặc gel được bào chế theo cách thông thường. Các dược phẩm này có thể bao gồm hoạt chất trong gốc thơm như sucroza và keo hoặc tragacanth.

Hỗn hợp dược có thể được bào chế thành dược phẩm dùng qua trực tràng như viên thuốc đạn hoặc thụt duy trì, ví dụ, chứa các nền thuốc đạn thông thường như bơ cacao, polyetylen glycol, hoặc các glyxerit khác.

Hỗn hợp dược có thể được dùng cục bộ, tức là bằng cách dùng không toàn thân. Việc này bao gồm việc dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic bên ngoài cho biểu bì hoặc khoang miệng và dẫn vào tai, mắt và mũi, sao cho hợp chất không đi một cách đáng kể vào dòng máu. Trái lại, việc dùng toàn thân là để chỉ việc dùng qua đường miệng, trong tĩnh mạch, trong màng bụng và dùng trong cơ.

Dược phẩm thích hợp để dùng cục bộ bao gồm các dược phẩm dạng lỏng hoặc bán lỏng thích hợp để thẩm thấu qua da vào vị trí viêm như gel, dầu xoa, thuốc xức dùng ngoài da, kem, thuốc mỡ hoặc bột nhão và các giọt thích hợp để dùng cho mắt, tai hoặc mũi. Hoạt chất có thể bao gồm, để dùng cục bộ, từ 0,001% đến 10% trọng lượng, ví dụ từ 1% đến 2% trọng lượng của dược phẩm. Tuy nhiên, có thể bao gồm nhiều đến 10% trọng lượng nhưng tốt hơn là sẽ bao gồm ít hơn 5% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1% đến 1% trọng lượng của dược phẩm.

Dược phẩm để dùng bằng cách xông được phân phối một cách thông thường từ khí cụ bơm, gói nén khí dung hoặc các phương tiện phân phối phun sol khí thông thường khác. Gói nén có thể bao gồm tác nhân đẩy thích hợp như diclodiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí được nén, đơn vị liều có thể được xác định bằng cách bố trí van để phân phối lượng định trước. Theo cách khác, để dùng bằng cách xông hít hoặc thổi, dược phẩm có thể ở dạng dược phẩm dạng bột khô, ví dụ hỗn hợp bột với nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột. Dược phẩm dạng bột có thể được thể hiện ở dạng liều đơn vị, ví dụ, viên

nang, hộp, gelatin hoặc gói phòng mà từ đó bột có thể được dùng với sự trợ giúp của dụng cụ xông hoặc thổi.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng việc bổ sung vào các thành phần được kể đến cụ thể trên đây, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic có thể bao gồm các chất thông thường khác trong lĩnh vực này có xét đến kiểu được phẩm yêu cầu, ví dụ được phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng có thể bao gồm các chất tạo hương.

Dược phẩm

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic có thể được phân phối trong túi, như liposom. Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic cũng có thể được phân phối trong hệ giải phóng có kiểm soát hoặc hệ giải phóng có kiểm soát có thể được đặt ở trạng thái gần với đích điều trị. Theo một phương án, bơm có thể được sử dụng.

Các dược phẩm được mô tả trong bản mô tả sáng chế này cũng có thể chứa hoạt chất ở dạng thích hợp để sử dụng qua đường miệng, ví dụ như viên nén, viên dẹt, viên hình thoi, hỗn dịch trong nước hoặc có tính dầu, bột hoặc hạt có thể phân tán, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm hoặc xi-rô hoặc cồn ngọt. Dược phẩm được dự định để sử dụng qua đường miệng thường được tạo ra theo phương pháp đã được biết đến và các dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm gồm có chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu và chất bảo quản để tạo ra dược phẩm có vẻ bề ngoài có thể chấp nhận được. Viên nén chứa hoạt chất kết hợp với tá dược được dùng không độc mà thích hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược này có thể là, ví dụ, chất pha loãng như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; các chất tạo hạt và gây rã, như xenluloza dạng vi tinh thể, natri crosscarmelloza, tinh bột ngô hoặc axit alginic; các chất gắn kết ví dụ tinh bột, gelatin, polyvinyl-pyrrolidon hoặc acacia và các chất bôi trơn, ví dụ magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén có thể

không được bao hoặc được bao bằng các kỹ thuật đã được biết đến để che giấu vị của dược chất hoặc làm chậm sự phân rã và hấp thụ trong đường dạ dày-ruột và do đó tạo ra tác dụng kéo dài trong thời gian dài hơn. Ví dụ, vật liệu che giấu vị hoà tan được trong nước như hydroxypropylmetyl-xenluloza hoặc hydroxypropylxenluloza, hoặc vật liệu làm chậm thời gian như etyl xenluloza, hoặc xenluloza axetat butyrat có thể được dùng nếu thích hợp. Các dược phẩm để dùng qua đường miệng cũng có thể được trình bày ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng trơn dạng rắn, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc cao lanh hoặc như viên nang gelatin mềm trong đó hoạt chất được trộn với chất mang hoà tan được trong nước như polyetylen glycol hoặc môi trường dầu, ví dụ dầu lạc, parafin dạng lỏng hoặc dầu ôliu.

Hỗn dịch trong nước chứa nguyên liệu có hoạt tính kết hợp với các tá dược thích hợp để sản xuất hỗn dịch trong nước. Các tá dược này là các chất tạo hỗn dịch ví dụ natri carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri alginat, polyvinyl-pyrrolidon, gôm tragacanth và gôm keo; các chất gây rã hoặc làm ướt có thể là phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ lecithin, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với các axit béo, ví dụ polyoxyetylen stearat hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với các rượu béo mạch dài, ví dụ heptadecaetylen-oxycetanol, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với các este riêng phần thu được từ các axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với các este riêng phần thu được từ các axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ polyetylen sorbitanmonooleat. Các hỗn dịch trong nước cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, ví dụ etyl, hoặc n-propyl p-hydroxybenzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo hương, và một hoặc nhiều chất tạo ngọt, như sucroza, sacarin hoặc aspartam.

Các chất mang dùng trong dược phẩm thích hợp bao gồm các chất pha loãng hoặc chất làm đầy trơn, nước và các dung môi hữu cơ khác nhau. Các dược phẩm có thể, nếu muốn, chứa các thành phần bổ sung như chất tạo hương, chất gắn kết, tá dược và tương

tự. Do đó, để dùng qua đường miệng, viên nén chứa các tá dược khác nhau, như axit xitric có thể được dùng cùng với các chất gây rã khác nhau như tinh bột, axit alginic và một số silicat phức hệ và với các chất gắn kết như sucroza, gelatin và keo. Ngoài ra, các chất bôi trơn như magie stearat, natri lauryl sulfat và bột talc thường hữu ích đối với các mục đích tạo viên nén. Dược phẩm dạng rắn thuộc cùng loại cũng có thể được dùng trong nang gelatin mềm hoặc cứng được làm đầy. Do đó, các vật liệu được ưu tiên bao gồm lactoza hoặc đường trong sữa và polyetylen glycol có trọng lượng phân tử cao. Khi hỗn dịch trong nước hoặc còn ngọt mong muốn để dùng qua đường miệng, thì axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic có thể được kết hợp với các chất tạo ngọt hoặc chất tạo hương khác nhau, chất màu hoặc thuốc nhuộm và, nếu muốn, các chất nhũ hoá hoặc chất tạo hỗn dịch, cùng với các chất pha loãng như nước, etanol, propylen glycol, glyxerin, hoặc tổ hợp của chúng.

Các hỗn dịch chứa dầu có thể được bào chế bằng cách tạo hỗn dịch hoạt chất trong dầu thực vật, ví dụ dầu lạc, dầu ôliu, dầu vừng hoặc dầu dừa hoặc trong dầu khoáng như parafin dạng lỏng. Các hỗn dịch có tính dầu có thể chứa các chất làm đặc, ví dụ sáp ong, parafin cứng hoặc rượu xetyl. Chất tạo ngọt như các chất được nêu trên đây và chất tạo hương có thể được bổ sung vào để tạo ra dược phẩm dùng qua đường miệng chấp nhận được. Các dược phẩm này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung chất chống oxy hoá như hydroxylanisol được butyl hoá hoặc alpha-tocopherol.

Bột và hạt có thể phân tán thích hợp để bào chế hỗn dịch trong nước bằng cách bổ sung nước tạo ra hoạt chất kết hợp với chất phân tán hoặc chất làm ướt, chất tạo hỗn dịch và một hoặc nhiều chất bảo quản. Các chất gây rã hoặc làm ướt thích hợp được nêu làm ví dụ bởi các chất được kể đến trên đây. Các tá dược bổ sung, ví dụ chất làm ngọt, chất tạo hương và chất tạo màu, cũng có thể có mặt. Các dược phẩm này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung chất chống oxy hoá như axit ascorbic.

Dược phẩm cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu

thực vật, ví dụ dầu ôliu hoặc dầu lạc hoặc dầu khoáng, ví dụ parafin dạng lỏng hoặc hỗn hợp chứa chúng. Các chất nhũ hoá thích hợp có thể là phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ lecithin đậu tương và các este hoặc các este riêng phần thu được từ các axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ sorbitanmonooleat và các sản phẩm ngưng tụ của các este riêng phần với etylen oxit, ví dụ polyoxyetylen sorbitanmonooleat. Các nhũ tương cũng có thể chứa chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất bảo quản và chất chống oxy hoá.

Xi-rô và cồn ngọt có thể được bào chế với chất tạo ngọt, ví dụ glyxerol, propylen glycol, sorbitol hoặc sucroza. Các dược phẩm này cũng có thể chứa thuốc làm dịu, chất bảo quản, chất tạo hương và chất tạo màu và chất chống oxy hoá.

Các dược phẩm có thể ở dạng dung dịch nước vô trùng tiêm được. Trong số các tá dược lỏng và dung môi chấp nhận được mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Dược phẩm vô trùng tiêm được cũng có thể là vi nhũ tương dầu trong nước vô trùng tiêm được trong đó hoạt chất được hoà tan trong pha dầu. Ví dụ, hoạt chất thứ nhất có thể được hoà tan trong hỗn hợp gồm dầu đậu nành và lecithin. Sau đó, dung dịch dầu được đưa vào hỗn hợp gồm nước và glyxerol và được xử lý để tạo ra vi nhũ tương. Dung dịch tiêm được hoặc vi nhũ tương có thể được đưa vào dòng máu của cá thể nhờ việc tiêm liều cao cục bộ. Theo cách khác, có thể có lợi để dùng dung dịch hoặc vi nhũ tương theo cách như để duy trì nồng độ tuần hoàn không đổi của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic. Để duy trì nồng độ không đổi này, thiết bị phân phối trong tĩnh mạch liên tục có thể được sử dụng. Ví dụ về thiết bị này là bơm trong tĩnh mạch Deltec CADD-PLUS™ kiểu mẫu 5400. Các dược phẩm có thể ở dạng hỗn dịch trong nước vô trùng tiêm được hoặc oleagen để dùng trong cơ hoặc dưới da. Hỗn dịch này có thể được bào chế theo phương pháp đã biết bằng cách sử dụng các chất gây rã hoặc làm ướt thích hợp và các chất tạo hỗn dịch mà được kể đến trên đây. Dược phẩm vô trùng tiêm được cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch vô trùng tiêm được trong chất pha loãng hoặc dung môi chấp nhận được ngoài đường tiêu hoá không độc, ví dụ như dung dịch trong 1,3-butan diol. Ngoài

ra, dầu cô định vô trùng thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Đối với mục đích này, dầu cô định bất kỳ có thể được dùng bao gồm các mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic được sử dụng trong dược phẩm tiêm được.

Dược phẩm cũng có thể được dùng ở dạng viên thuốc đạn để dùng dược chất qua trực tràng. Các dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn hoạt chất với tá dược không kích ứng thích hợp mà là dạng rắn ở nhiệt độ thường nhưng là dạng lỏng ở nhiệt độ trực tràng và do đó sẽ chảy trong trực tràng để giải phóng dược chất. Các nguyên liệu này bao gồm bơ cacao, gelatin được glyxerin hoá, dầu thực vật được hydro hoá, hỗn hợp gồm polyetylen glycol có trọng lượng phân tử khác nhau và các este của axit béo với polyetylen glycol.

Để dùng cục bộ, kem, thuốc mỡ, thạch, dung dịch hoặc hỗn dịch v.v, chứa axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic có thể được sử dụng. Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, việc dùng cục bộ có thể bao gồm nước súc miệng và thuốc súc miệng.

Dược phẩm có thể được dùng ở dạng trong mũi qua việc sử dụng cục bộ tá dược lỏng trong mũi thích hợp và các thiết bị phân phối hoặc qua da, bằng cách sử dụng miếng đắp da qua da. Để được dùng ở dạng hệ phân phối qua da, tất nhiên việc dùng liều liên tục sẽ tốt hơn là gián đoạn trong toàn bộ phác đồ điều.

Dược phẩm có thể được trình bày thuận tiện ở dạng liều đơn vị và có thể được tạo ra bằng phương pháp bất kỳ đã được biết đến trong lĩnh vực dược phẩm. Tất cả các phương pháp bao gồm bước cho vào sự kết hợp axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dùng, este, tiền dược chất hoặc solvat của nó ("hoạt chất") với chất mang mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần bổ sung. Nói chung, dược phẩm được tạo ra bằng cách cho hoạt chất kết hợp đồng nhất và chặt chẽ với chất mang dạng lỏng hoặc chất mang dạng rắn được phân chia mịn hoặc cả

hai và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm thành dược phẩm mong muốn.

Dạng liều

Dược phẩm có thể, ví dụ, ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng như viên nén, viên nang, viên tròn, bột, dược phẩm giải phóng duy trì, dung dịch, hỗn dịch, để tiêm ngoài đường tiêu hoá như dung dịch vô trùng, hỗn dịch hoặc nhũ tương, để dùng cục bộ như thuốc mỡ hoặc kem hoặc để dùng qua trực tràng như thuốc đạn. Dược phẩm có thể ở dạng liều đơn vị thích hợp để dùng đơn lẻ các liều chính xác. Dược phẩm có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược dùng trong dược phẩm thông thường và axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic làm hoạt chất. Ngoài ra, nó có thể bao gồm các chất dùng trong y tế khác hoặc chất dùng trong dược phẩm, chất mang, chất phụ trợ, v.v.

Ví dụ về các dạng dùng ngoài đường tiêu hoá bao gồm các dung dịch hoặc hỗn dịch của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic trong dung dịch trong nước vô trùng, ví dụ, propylen glycol trong nước hoặc dung dịch dextroza. Các dạng liều này có thể được tạo đậm một cách thích hợp, nếu muốn.

Liều lượng

Thứ nhất, lượng dược phẩm được dùng sẽ phụ thuộc vào động vật có vú được điều trị. Trong các trường hợp trong đó dược phẩm được dùng cho con người riêng rẽ, liều hàng ngày sẽ thường được xác định bởi bác sỹ kê đơn với liều thường thay đổi theo tuổi, giới tính, chế độ ăn, trọng lượng, sức khoẻ tổng thể và sự đáp ứng của cá thể, mức trầm trọng của các triệu chứng của cá thể, sự chỉ định hoặc tình trạng bệnh chính xác được điều trị, mức trầm trọng của chỉ định hoặc tình trạng bệnh được điều trị, thời gian dùng, đường dùng, khuynh hướng của dược phẩm, tốc độ bài tiết, việc phối hợp thuốc và ý muốn của bác sỹ kê đơn. Ngoài ra, đường dùng có thể thay đổi phụ thuộc vào tình trạng bệnh và mức trầm trọng của nó. Tốt hơn là, dược phẩm là ở dạng liều đơn vị. Ở dạng này,

được phẩm được phân chia thành các liều đơn vị chứa lượng thích hợp của hoạt chất, ví dụ, lượng hữu hiệu để đạt được mục đích mong muốn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ xác định được liều thích hợp đối với trường hợp cụ thể. Trong một số trường hợp, việc điều trị có thể được khởi đầu với các liều nhỏ hơn mà ít hơn liều tối ưu của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic. Sau đó, liều được gia tăng từng lượng nhỏ cho đến khi đạt được hiệu quả tối ưu trong các trường hợp. Để thuận lợi, tổng liều hằng ngày có thể được phân chia và được dùng theo các phần trong ngày, nếu muốn. Lượng và tần số dùng của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic và nếu có thể áp dụng các chất điều trị khác và/hoặc các liệu pháp điều trị khác, sẽ được điều hoà theo sự phán quyết của thầy thuốc (bác sỹ) điều trị xét đến các nhân tố như được mô tả trên đây. Do đó, lượng được phẩm được dùng có thể thay đổi một cách rộng rãi.

Việc dùng có thể xảy ra với lượng ít hơn khoảng 50mg/kg thể trọng /ngày (được dùng trong các liều đơn lẻ hoặc được phân liều). Liều điều trị cụ thể có thể bao gồm, ví dụ, ít hơn khoảng 1000mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic và tốt hơn là bao gồm, ví dụ, ít hơn khoảng 250mg. Lượng của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic trong liều đơn vị của được phẩm có thể được thay đổi hoặc được điều chỉnh từ ít hơn khoảng 500mg, tốt hơn là từ ít hơn khoảng 100mg, tốt hơn nữa là từ ít hơn khoảng 50mg, hoặc từ ít hơn 5mg, theo ứng dụng cụ thể. Trong một số trường hợp, mức liều nhỏ hơn giới hạn dưới của khoảng đã nêu có thể lớn hơn tương xứng, trong khi các trường hợp khác các liều lớn hơn vẫn có thể được dùng mà không gây ra tác dụng phụ gây hại bất kỳ, ví dụ bằng cách phân chia các liều lớn này thành vài liều nhỏ để dùng trong cả ngày. Trong các ứng dụng tổ hợp trong đó axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic không phải là liệu pháp điều trị đơn lẻ, có thể dùng lượng nhỏ hơn và vẫn có tác dụng điều trị hoặc phòng bệnh.

Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-

methylpropanoic được dùng một lần mỗi ngày. Theo các phương án khác, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic được dùng hai lần mỗi ngày. Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic được dùng với thức ăn. Theo các phương án khác, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic được dùng không cùng với thức ăn.

Việc dùng liệu điều trị của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic được mô tả trong ấn phẩm: “Methods of Reducing Serum Uric Acid Levels” và các ví dụ này có thể được sử dụng để điều trị bệnh bất kỳ được mô tả trong bản mô tả sáng chế này.

Liệu pháp phối hợp

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic hoặc muối được dùng, solvat, dạng đa hình, este, tautome hoặc tiền được chất của nó có thể được dùng như liệu pháp điều trị đơn nhất hoặc kết hợp với liệu pháp hoặc các liệu pháp điều trị khác.

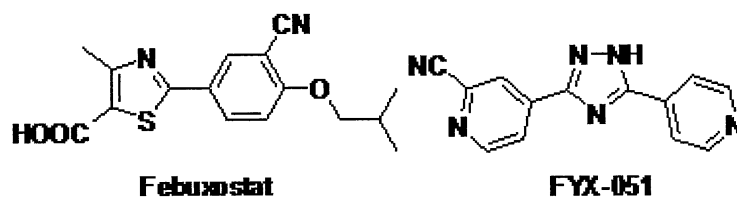
Ví dụ, hiệu quả điều trị có thể được tăng cường bằng cách dùng chất phụ trợ (nghĩa là, tự bản thân chất phụ trợ chỉ có thể có lợi ích điều trị tối thiểu, khi phối hợp với chất điều trị khác, lợi ích điều trị tổng thể đối với cá thể là được tăng cường). Hoặc, chỉ bằng cách ví dụ, lợi ích mà cá thể có được có thể được gia tăng bằng cách dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic với chất điều trị khác (mà cũng bao gồm phác đồ điều trị) mà cũng có lợi ích điều trị. Chỉ bằng cách ví dụ, trong việc điều trị bệnh gút, lợi ích điều trị gia tăng cũng có thể thu được bằng cách cho cá thể sử dụng chất điều trị khác dùng cho bệnh gút. Hoặc, liệu pháp điều trị hoặc các liệu pháp điều trị bổ sung có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở vật lý trị liệu, tâm lý trị liệu, liệu pháp điều trị bức xạ, việc dùng gạc cho vùng bị mắc bệnh, việc ngừng, thay đổi chế độ ăn và tương tự. Không xét đến bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được

điều trị, lợi ích tổng thể được trải qua bởi cá thể có thể là bổ sung vào hai liệu pháp điều trị hoặc các chất điều trị hoặc cá thể có thể trải qua lợi ích hiệp đồng.

Trong các trường hợp trong đó axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được dùng kết hợp với các chất điều trị khác, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic không cần thiết phải được dùng trong cùng được phẩm như các chất điều trị khác và có thể, bởi vì các đặc trưng vật lý và hoá học khác nhau, được dùng bằng đường khác nhau. Ví dụ, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic có thể được dùng qua đường miệng để tạo ra và duy trì hàm lượng trong máu tốt của nó, trong khi chất điều trị khác có thể được dùng trong tĩnh mạch. Do đó, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic có thể được dùng một cách đồng thời (ví dụ, đồng thời, hầu như đồng thời hoặc trong cùng phương pháp điều trị), theo trình tự hoặc dùng liều một cách tách biệt với các chất điều trị khác. Việc dùng ban đầu có thể được thực hiện theo các phương pháp được thiết lập đã được biết đến trong lĩnh vực này và sau đó, dựa trên các tác dụng quan sát được, liều dùng, phương thức dùng và thời gian dùng có thể được cải biến bởi bác sỹ lâm sàng có kỹ năng.

Việc lựa chọn cụ thể của chất điều trị khác sẽ phụ thuộc vào sự chẩn đoán của bác sỹ điều trị và sự phân xét của họ về tình trạng bệnh của cá thể và phương pháp điều trị thích hợp. Theo một số phương án, chất bổ sung là chất ức chế URAT 1, chất ức chế xanthin oxidaza, xanthin dehydrogenaza, chất ức chế xanthin oxidoreductaza, chất ức chế purin nucleosit phosphorylaza (PNP), chất ức chế vận chuyển axit uric, chất ức chế vận chuyển glucoza (GLUT), chất ức chế GLUT-9, họ chất mang hoà tan 2 (tạo thuận lợi cho sự vận chuyển glucoza), chất ức chế thành viên 9 (SLC2A9), chất ức chế vận chuyển anion hữu cơ (OAT), chất ức chế OAT-4 hoặc tổ hợp của chúng. Trong một số trường hợp, URAT 1 là chất trao đổi ion mà làm trung gian vận chuyển urat. Trong một số trường hợp, URAT I làm trung gian vận chuyển urat trong ống lượn gần. Trong một số trường hợp, URAT I trao đổi urat trong ống lượn gần đối với lactat và nicotinat. Trong

một số trường hợp, xanthin oxidaza oxy hoá hypoxanthin thành xanthin và còn thành axit uric. Trong một số trường hợp, xanthin dehydrogenaza xúc tác sự chuyển hoá của xanthin, NAD^+ , và H_2O thành urat, NADH , và H^+ . Theo một số phương án, chất bổ sung là axit 2-((5-bromo-4-(4-xyclopropyl-1-naphtalenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)axetic, allopurinol, febuxostat (axit 2-(3-xyano-4-isobutoxyphenyl)-4-metyl-1,3-thiazole-5-carboxylic), FYX-051 (4-(5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)pyridin-2-carbonitril), probenecid, sulfinpyrazon, benzbromaron, acetaminophen, steroid, dược chất chống viêm không steroid (NSAID), hormon adrenocorticotropic (ACTH), colchicin, glucocorticoid, adrogen, chất ức chế cox-2, chất chủ vận PPAR, naproxen, sevelamer, sibutmain, troglitazon, proglitazon, chất làm giảm axit uric khác, losartan, axit fibric, benziadon, salisylat, anlodipin, vitamin C, hoặc tổ hợp của chúng.



Các bệnh

Được mô tả trong bản mô tả sáng chế này là các phương pháp điều trị bệnh ở cá thể mắc bệnh bao gồm cho cá thể dùng lượng hữu hiệu của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng, solvat, dạng đa hình, este, tautome hoặc tiền dược chất của nó.

Cũng được mô tả trong bản mô tả sáng chế này là các phương pháp ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát của bệnh ở cá thể có nguy cơ phát triển bệnh bao gồm cho cá thể dùng dược phẩm chứa axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng, solvat, dạng đa hình, este, tautome hoặc tiền dược chất của nó với lượng hữu hiệu để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát của bệnh này.

Còn được mô tả trong bản mô tả sáng chế này là các phương pháp để phòng hoặc

điều trị bệnh hoặc rối loạn bất kỳ trong đó hàm lượng bất thường của axit uric đóng vai trò bao gồm, mà không giới hạn ở, tăng axit uric huyết, bệnh gút, chứng viêm khớp do bệnh gút, chứng viêm khớp do viêm, bệnh thận, bệnh sỏi thận (sỏi thận), viêm khớp, sự lắng tụ tinh thể urat trong khớp, sỏi niệu (sự hình thành sỏi thận trong đường nước thải), sự lắng đọng tinh thể urat trong nhu mô thận, hội chứng Lesch-Nyhan, hội chứng Kelley-Seegmiller, phản ứng ban đỏ do gút, bệnh gút có sạn, suy thận, hoặc tổ hợp của chúng ở người hoặc động vật có vú khác. Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả sáng chế này mở rộng đến việc sử dụng và để sử dụng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn. Hơn nữa, các phương pháp được mô tả trong bản mô tả sáng chế này được mở rộng để dùng lượng hữu hiệu của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic cho người để điều trị bệnh hoặc rối loạn bất kỳ này.

Các cá thể mà có thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng, este, tiền được chất, solvat, hydrat hoặc dẫn xuất của nó, theo các phương pháp của sáng chế bao gồm, ví dụ, các cá thể mà đã được chẩn đoán là mắc bệnh gút, chứng viêm khớp do bệnh gút, chứng viêm khớp do viêm, bệnh thận, bệnh sỏi thận (sỏi thận), viêm khớp, sự lắng đọng của tinh thể urat trong khớp, sỏi niệu (sự hình thành sỏi thận trong đường niệu), sự lắng đọng tinh thể urat trong nhu mô thận, hội chứng Lesch-Nyhan, hội chứng Kelley-Seegmiller, phản ứng ban đỏ do gút, bệnh gút có sạn, suy thận, hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, cá thể có hàm lượng axit uric bất thường được dùng lượng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic đủ để điều hòa hàm lượng axit uric bất thường (ví dụ, đến mức độ chấp nhận được về mặt y tế). Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic thể hiện hàm lượng axit uric bất thường trong đó hàm lượng axit uric trong máu vượt quá khoảng được chấp nhận về mặt y tế (nghĩa là, axit uric trong máu cao). Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-

xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic thể hiện hàm lượng axit uric bất thường trong đó hàm lượng axit uric trong máu vượt quá $360\mu\text{mol/L}$ (6mg/dL) đối với cá thể là nữ giới hoặc $400\mu\text{mol/L}$ ($6,8\text{mg/dL}$) đối với cá thể là nam giới. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic thể hiện hàm lượng axit uric bất thường trong đó hàm lượng axit uric trong nước tiểu vượt quá khoảng được chấp nhận về mặt y tế (nghĩa là, tăng uric niệu). Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic thể hiện hàm lượng axit uric bất thường trong đó hàm lượng axit uric trong nước tiểu vượt quá 800mg/ngày (ở cá thể là nam giới) và lớn hơn 750mg/ngày (ở cá thể là nữ giới).

Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) mắc rối loạn tim mạch. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) mắc chứng phình mạch; bệnh viêm họng; chứng xơ vữa động mạch; chứng đột quỵ; bệnh mạch máu não; suy tim do xung huyết; bệnh động mạch vành; và/hoặc chứng nhồi máu cơ tim. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) thể hiện hàm lượng (a) protein phản ứng c (CRP) cao hơn khoảng $3,0\text{mg/L}$; (b) hàm lượng homoxystein cao hơn khoảng $15,9\text{mmol/L}$; (c) hàm lượng LDL cao hơn khoảng 160mg/dL ; (d) hàm lượng HDL thấp hơn khoảng 40mg/dL ; và/hoặc (e) hàm lượng creatinin trong huyết thanh cao hơn khoảng $1,5\text{mg/dL}$.

Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) mắc bệnh đái tháo đường. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) mắc bệnh đái tháo đường typ I. Theo một số phương án, cá

thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) mắc bệnh đái tháo đường typ II. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) mắc sự mất tế bào beta của đảo nhỏ Langerhans trong tuyến tụy. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) mắc sự kháng insulin và/hoặc giảm tính nhạy insulin. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) thể hiện (a) hàm lượng glucoza trong huyết tương bền vững $\geq 126\text{mg/dL}$; (b) hàm lượng glucoza trong huyết tương $\geq 200\text{mg/dL}$ hai giờ sau khi thử nghiệm dung nạp glucoza; và/hoặc (c) các triệu chứng của glucoza huyết cao và hàm lượng glucoza trong huyết tương bình thường $\geq 200\text{ mg/dL}$ ($11,1\text{mmol/l}$).

Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) mắc hội chứng chuyển hoá. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) mắc (a) bệnh đái tháo đường, sự dung nạp glucoza bị suy giảm, sự kháng glucoza và/hoặc insulin khi đói bị suy giảm, (b) ít nhất hai trong số (i) huyết áp: $\geq 140/90\text{mmHg}$; (ii) rối loạn lipid huyết: triglycerit (TG): $\geq 1,695\text{mmol/L}$ và lipoprotein cholesterol mật độ cao (HDL-C) $\leq 0,9\text{mmol/L}$ (nam giới), $\leq 1,0\text{mmol/L}$ (nữ giới); (iii) sự béo phì phần giữa: tỷ lệ eo:hông $> 0,90$ (nam giới); $> 0,85$ (nữ giới), và/hoặc chỉ số khối lượng cơ thể $> 30\text{kg/m}^2$; và (iv) tỷ lệ vi albumin niệu: bài tiết albumin nước tiểu $\geq 20\text{ mg/phút}$ hoặc tỷ lệ albumin:creatinin $\geq 30\text{mg/g}$. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) mức sự kháng

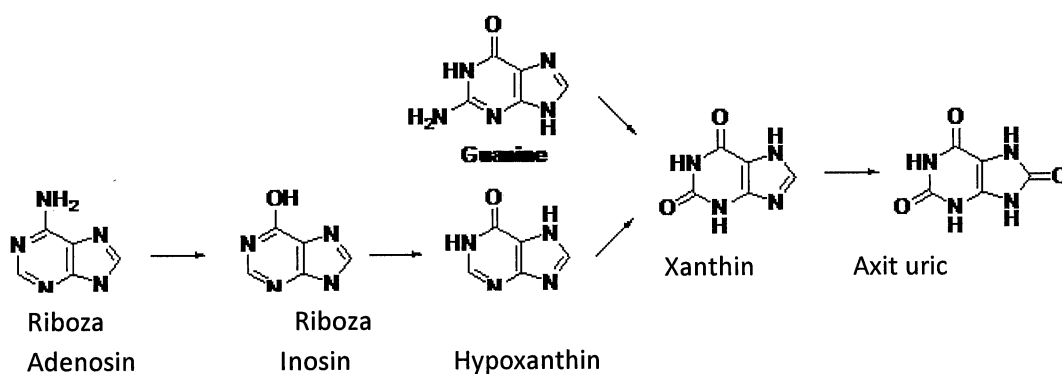
insulin (nghĩa là, cao nhất 25% giá trị insulin khi đói trong số các cá thể không mắc bệnh đái tháo đường) và (b) ít nhất hai trong số (i) béo phì phần giữa: chu vi thắt lưng $\geq 94\text{cm}$ (nam giới), $\geq 80\text{cm}$ (nữ giới); (ii) rối loạn lipid huyết: TG $\geq 2,0\text{mmol/L}$ và/hoặc HDL-C $< 1,0\text{mmol/L}$ hoặc được điều trị đối với chứng rối loạn lipid huyết; (iii) bệnh cao huyết áp: huyết áp $\geq 140/90\text{ mmHg}$ hoặc việc dùng thuốc chống tăng huyết áp; và (iv) glucoza trong huyết tương khi đói $\geq 6,1\text{mmol/L}$. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) thể hiện ít nhất ba trong số (a) chu vi vòng hông tăng: Nam giới $\geq 40\text{ in}$ (101,6cm) (nam giới) và $\geq 35\text{ in}$ (88,9cm) (nữ giới); (b) triglycerit tăng: $\geq 150\text{ mg/dL}$; (c) HDL giảm: $< 40\text{ mg/dL}$ (nam giới) và $< 50\text{ mg/dL}$ (nữ giới); (d) huyết áp tăng: $\geq 130/85\text{ mm Hg}$ hoặc sử dụng thuốc đối với bệnh cao huyết áp; và (e) glucoza khi đói tăng: $\geq 100\text{ mg/dL}$ (5,6mmol/L) hoặc sử dụng thuốc đối với glucoza huyết cao.

Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) mắc bệnh thận hoặc suy thận. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) thể hiện sự giảm niệu (giải sự tạo ra nước tiểu). Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic (1) thể hiện hàm lượng axit uric bất thường, và (2) tạo ra ít hơn 400mL nước tiểu /ngày (người trưởng thành), tạo ra ít hơn 0,5mL nước tiểu /kg/giờ (trẻ nhỏ), hoặc tạo ra ít hơn 1mL nước tiểu /kg/giờ (trẻ vị thành niên).

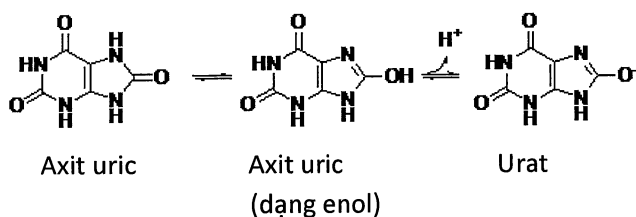
Axit uric

Trong một số trường hợp, purin (adenin, guanin), thu được từ sự xoay vòng thức ăn hoặc mô (các nucleotit tế bào trải qua sự xoay vòng liên tục), được dị hoá ở người thành sản phẩm oxy hoá cuối cùng của chúng, axit uric. Trong một số trường hợp, guanin

được oxy hoá thành xanthin, mà lần lượt còn được oxy hoá tiếp thành axit uric nhờ tác dụng của xanthin oxidaza; adenosin được chuyển hoá thành inosin mà còn được oxy hoá tiếp thành hypoxanthin. Trong một số trường hợp, xanthin oxidaza oxy hoá hypoxanthin thành xanthin và còn thành axit uric. Trong một số trường hợp, như một phần của quy trình nghịch chuyển, enzym hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferaza (HGPRT) thu hồi guanin và hypoxanthin.



Trong một số trường hợp, dạng keto của axit uric là cân bằng với dạng enol mà mất proton ở độ pH sinh lý để tạo ra urat. Trong một số trường hợp, (ví dụ, trong điều kiện huyết thanh (độ pH=7,40, 37°C)), khoảng 98% axit uric được ion hoá như muối mononatri urat. Trong một số trường hợp, urat là chất khử mạnh và chất chống oxy hoá hiệu lực. Ở con người, khoảng một nửa lượng chất chống oxy hoá của huyết tương đến từ axit uric.



Trong một số trường hợp, hầu hết axit uric hoà tan trong máu và đi vào thận, trong đó nó được bài tiết nhờ sự lọc của cầu thận và sự bài tiết của ống chứa. Trong một số trường hợp, phần đáng kể của axit uric được hấp thụ lại bởi các ống thận. Một trong số các đặc điểm bất thường của hệ vận chuyển axit uric là, mặc dù hoạt tính thực của chức

năng ống là sự hấp thụ lại axit uric, phân tử này được bài tiết và được hấp thụ lại trong quá trình nó đi qua ống sinh niệu. Trong một số trường hợp, sự hấp thụ lại chiếm ưu thế trong các đoạn S1 và S3 của ống lượn gần và sự bài tiết chiếm ưu thế trong đoạn S2. Trong một số trường hợp, sự vận chuyển hai chiều dẫn đến được chất mà ức chế sự vận chuyển axit uric giảm, chứ không tăng, sự bài tiết của axit uric, làm tổn hại đến tính hữu ích của chúng trong điều trị. Trong một số trường hợp, hàm lượng axit uric bình thường ở người trưởng thành ($5,1 \pm 0,93\text{mg/dL}$) là gần với các giới hạn của độ tan urat (khoảng 7mg/dL ở 37°C), mà tạo ra sự cân bằng urat sinh lý nhẹ. Trong một số trường hợp, khoảng axit uric thông thường đối với nữ giới là khoảng 1mg/dL thấp hơn khoảng của nam giới.

Axit uric huyết cao

Trong một số trường hợp, axit uric huyết cao được đặc trưng bởi sự cao hơn hàm lượng axit uric trong máu thông thường, được duy trì trong khoảng thời gian dài. Trong một số trường hợp, hàm lượng urat trong máu tăng có thể là do sự tạo ra axit uric được tăng cường (khoảng từ 10 đến 20%) và/hoặc sự bài tiết trong thận giảm (khoảng từ 80 đến 90%) axit uric. Trong một số trường hợp, các nguyên nhân của axit uric huyết cao có thể bao gồm:

- Sự béo phì/sự tăng trọng lượng
- Sử dụng rượu quá mức
- Sự hấp thụ purin của khẩu phần ăn quá mức (thức ăn như tôm, trứng cá, sò, đậu Hà lan, đậu và thịt có màu đỏ, đặc biệt là thịt kém chất lượng – não, thận, lòng bò, gan)
- Một số thuốc, bao gồm aspirin liều thấp, thuốc lợi tiểu, niacin, cyclosporin, pyrazinamid, ethambutol, một số dược chất huyết áp cao và một số hoá học trị liệu bệnh ung thư, chất ức chế miễn dịch hoặc chất gây độc tế bào

- Tình trạng bệnh cụ thể, cụ thể là các bệnh kết hợp với tốc độ xoay vòng tế bào ở mức cao (như khối u ác tính, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư bạch huyết hoặc bệnh vảy nến), và cũng bao gồm áp huyết cao, các rối loạn hemoglobin, bệnh thiếu máu do tan huyết, bệnh thiếu máu tế bào hình lưỡi liềm, các bệnh thận khác nhau, các rối loạn tăng sinh tuỷ và tăng sinh tế bào bạch huyết, chứng cường cận giáp, bệnh thận, các tình trạng bệnh kết hợp với sự kháng insulin và bệnh đái tháo đường và trong việc nhận mảnh ghép và có thể là bệnh tim
- Thiếu hụt enzym thừa hưởng
- Chức năng thận bất thường (ví dụ sự xoay vòng ATP gia tăng, sự lọc urat của cầu thận giảm)
- Sự phơi nhiễm với chì (chứng nhiễm độc chì hoặc “bệnh gút do nhiễm độc chì”)

Trong một số trường hợp, bệnh axit uric huyết cao có thể là không có triệu chứng bị bệnh, mặc dù có liên quan đến các tình trạng bệnh sau đây:

- Bệnh gút
- Chứng viêm khớp do bệnh gút
- Sỏi axit uric trong đường niệu (sỏi niệu)
- Sự lắng đọng của axit uric trong mô mềm (sạn urat)
- Sự lắng đọng của axit uric trong thận (bệnh thận do axit uric)
- Chức năng thận bị suy giảm, có thể dẫn đến suy thận mạn tính và cấp tính

Bệnh gút

Sự phổ biến

Tỷ lệ mắc bệnh gút được gia tăng trong hai thập kỷ qua và, ở Mỹ, làm ảnh hưởng

đến 2,7% quần thể người nằm trong khoảng từ 20 tuổi đến già, chiếm tổng số hơn 5,1 triệu người trưởng thành của Mỹ. Bệnh gút là phổ biến ở nam giới hơn so với ở nữ giới, (3,8% hoặc 3,4 triệu nam giới so với 1,6% hoặc 1,7 triệu nữ giới), thường tác động đến nam giới ở độ tuổi 40 và 50 (mặc dù sự tấn công của bệnh gút có thể xảy ra sau tuổi dậy thì mà nhận thấy hàm lượng axit uric gia tăng). Sự gia tăng về sự phổ biến của bệnh gút từ 2,9 đến 5,2/1000 trong khoảng thời gian từ 1990 đến 1999 được quan sát, với hầu hết sự gia tăng xảy ra ở quần thể người có độ tuổi hơn 65. Sự tấn công của bệnh gút là phổ biến hơn ở nữ giới sau khi mãn kinh. Trong một số trường hợp, bệnh gút là một trong số các dạng phổ biến nhất của chứng viêm khớp, chiếm khoảng 5% trong số tất cả các trường hợp mắc chứng viêm khớp. Trong một số trường hợp, suy thận và sỏi niệu xảy ra trong khoảng từ 10 đến 18% cá thể với bệnh gút và các nguồn phổ biến của bệnh tật và sự tử vong do bệnh.

Các nguyên nhân hàng đầu

Trong hầu hết các trường hợp, bệnh gút được kết hợp với chứng axit uric huyết cao. Trong một số trường hợp, các cá thể mắc bệnh gút bài tiết khoảng 40% axit uric ít hơn so với các cá thể không mắc bệnh gút đối với nồng độ urat trong huyết tương đã nêu bất kỳ. Trong một số trường hợp, hàm lượng urat gia tăng cho đến khi đạt đến điểm bão hòa. Trong một số trường hợp, sự kết tủa của tinh thể urat xảy ra khi đạt đến điểm bão hòa. Trong một số trường hợp, sự lắng đọng (sản urat) hóa cứng kết tinh tạo ra trong khớp và da, gây ra sự viêm khớp (chứng viêm khớp). Trong một số trường hợp, sự lắng đọng được tạo ra trong chất lỏng trong khớp (chất lỏng hoạt dịch) và/hoặc lớp lót khớp (lớp lót hoạt dịch). Các vùng phổ biến đối với các lắng đọng này là ngón chân cái, bàn chân, mắt cá chân và tay (các vùng ít phổ biến bao gồm tai và mắt). Trong một số trường hợp, da xung quanh khớp bị tác động trở nên bị đỏ và bóng với vùng bị tác động bị vỡ và đau khi tiếp xúc. Trong một số trường hợp, sự tấn công của bệnh gút gia tăng theo tần số. Trong một số trường hợp, sự tấn công của bệnh gút cấp tính không được điều trị dẫn đến sự tổn hại và bất lực khớp lâu dài. Trong một số trường hợp, sự lắng đọng mô của urat

dẫn đến: chứng viêm khớp do viêm cấp tính, chứng viêm khớp mạn tính, sự lắng đọng của tinh thể urat trong nhu mô thận và sỏi niệu. Trong một số trường hợp, tỷ lệ mắc chứng viêm khớp do bệnh gút tăng gấp 5 lần ở cá thể có hàm lượng urat trong huyết thanh từ 7 đến 8,9mg/dL và đến 50 lần ở cá thể có hàm lượng $> 9\text{mg/dL}$ ($530\mu\text{mol/L}$). Trong một số trường hợp, các cá thể mắc bệnh gút phát triển thiểu năng thận và bệnh thận giai đoạn cuối (nghĩa là, “bệnh thận do bệnh gút”). Trong một số trường hợp, bệnh thận do bệnh gút được đặc trưng bởi bệnh thận khe mạn tính, mà được thúc đẩy bởi sự lắng đọng tuỷ xương của mononatri urat.

Trong một số trường hợp, bệnh gút bao gồm cơn đau do chứng viêm khớp cấp tính, một khớp, sự lắng đọng của tinh thể urat trong khớp, sự lắng đọng của tinh thể urat trong nhu mô thận, sỏi niệu (sự hình thành sỏi thận trong đường niệu), và bệnh sỏi thận (sự hình thành sỏi thận). Trong một số trường hợp, bệnh gút thứ cấp xảy ra ở cá thể mắc bệnh ung thư, đặc biệt là bệnh bạch cầu và các cá thể mắc rối loạn máu khác (ví dụ chứng tăng hồng cầu, dị sản dạng tuỷ, v.v).

Triệu chứng

Trong một số trường hợp, cơn gút phát triển rất nhanh, đầu tiên thường xảy ra vào ban đêm. Trong một số trường hợp, các triệu chứng bao gồm đau khớp đột ngột và trầm trọng và rất dễ bị tổn thương trong vùng khớp, sưng phồng khớp và da đỏ bóng và tia xung quanh khớp. Trong một số trường hợp, cơn thường kéo dài trong từ 5 đến 10 ngày, không có triệu chứng nào giữa các đợt. Trong một số trường hợp, các cơn trở nên thường xuyên hơn và có thể kéo dài hơn, đặc biệt là khi rối loạn không được kiểm soát. Trong một số trường hợp, tổn hại theo đợt tác động đến (các) khớp dẫn đến sự cứng, sưng phồng, sự vận động bị giới hạn và/hoặc cơn đau kéo dài từ nhẹ đến vừa phải.

Điều trị

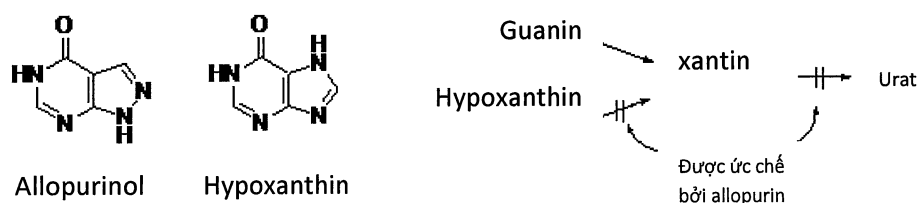
Trong một số trường hợp, bệnh gút được điều trị bằng cách làm giảm sự tạo ra axit

uric. Trong một số trường hợp, bệnh gút được điều trị bằng cách làm tăng sự bài tiết axit uric. Trong một số trường hợp, bệnh gút được điều trị bằng URAT 1, xanthin oxidaza, xanthin dehydrogenaza, xanthin oxidoreductaza, chất ức chế purin nucleosit phosphorylaza (PNP), chất ức chế sự vận chuyển axit uric (URAT), chất ức chế vận chuyển glucoza (GLUT), chất ức chế GLUT-9, họ chất mang chất tan 2 (tạo thuận lợi cho sự vận chuyển glucoza), chất ức chế thành viên 9 (SLC2A9), chất ức chế vận chuyển anion hữu cơ (OAT), chất ức chế OAT-4 hoặc tổ hợp của chúng. Nói chung, mục tiêu của việc điều trị bệnh gút là i) làm giảm chứng đau, sưng phồng và trong cơn cấp tính và ii) ngăn ngừa sự tấn công và tổn hại khớp tiếp theo. Trong một số trường hợp, sự tấn công của bệnh gút được điều trị một cách thành công bằng cách phối hợp các phương pháp điều trị. Trong một số trường hợp, bệnh gút là một trong số các dạng có thể điều trị nhất của chứng viêm khớp.

i) Việc điều trị sự tấn công của bệnh gút. Trong một số trường hợp, chứng đau và sự sưng phồng kết hợp với sự tấn công cấp tính của bệnh gút có thể được giải quyết bằng thuốc như axetaminophen, steroid, được chất chống viêm không steroid (NSAID), hormon adrenocorticotropic (ACTH) hoặc colchicin. Trong một số trường hợp, việc dùng thuốc đúng kiểm soát bệnh gút trong khoảng từ 12 đến 24 giờ và việc điều trị được ngừng sau vài ngày. Trong một số trường hợp, việc dùng thuốc được sử dụng kết hợp với sự nghỉ ngơi, uống nhiều chất lỏng, chườm đá, nâng cao và/hoặc bảo vệ (các) vùng bị tác động. Trong một số trường hợp, các phương pháp điều trị được kể đến trên đây không ngăn ngừa cơn tái phát và chúng không tác động đến các rối loạn cơ bản của sự chuyển hoá axit uric bất thường.

ii) Việc ngăn ngừa sự tấn công tiếp theo. Trong một số trường hợp, việc giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh dưới mức bão hoà là mục tiêu để ngăn ngừa các tấn công khác. Trong một số trường hợp, việc này đạt được bằng cách làm giảm sự tạo ra axit uric (ví dụ allopurinol), hoặc làm gia tăng sự bài tiết axit uric bằng các chất tăng axit uric niệu (ví dụ probenxít, sulfinpyrazon, benzbromaron).

Trong một số trường hợp, *allopurinol* ức chế sự hình thành axit uric, dẫn đến sự giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh và nước tiểu và trở nên có hiệu quả sau từ 2 đến 3 tháng.



Trong một số trường hợp, allopurinol là chất tương tự về mặt cấu trúc của hypoxanthin, (chỉ khác với sự chuyển vị của các nguyên tử cacbon và nitơ ở các vị trí 7 và 8), mà ức chế tác dụng của xanthin oxidaza, enzym đáp ứng đối với sự chuyển hoá của hypoxanthin thành xanthin và xanthin thành axit uric. Trong một số trường hợp, nó được chuyển hoá thành chất tương tự xanthin tương ứng, alloxanthin (oxypurinol), mà cũng là chất ức chế của xanthin oxidaza. Trong một số trường hợp, alloxanthin, mặc dù có hiệu lực hơn trong việc ức chế xanthin oxidaza, là ít được chấp nhận về mặt dược phẩm do mức sinh khả dụng qua đường miệng thấp. Trong một số trường hợp, các phản ứng gây hại là do tính nhạy quá mức, sự ức chế tuỷ xương, bệnh viêm gan và bệnh viêm mạch đã được báo cáo với Allopurinol. Trong một số trường hợp, tỷ lệ mắc phải các tác dụng phụ có thể chiếm tổng số 20% tất cả các cá thể được điều trị bằng dược chất. Việc điều trị đối với các rối loạn chuyển hoá axit uric không được tiến triển một cách đáng kể trong hai thập kỷ tiếp theo do sự đưa vào allopurinol.

Trong một số trường hợp, chất tăng axit uric niệu (ví dụ, probenxit, sulfinpyrazon, và benzbromaron) làm gia tăng sự bài tiết axit uric. Trong một số trường hợp, probenxit làm gia tăng sự bài tiết axit uric bởi các ống thận và, khi được sử dụng một cách mạn tính, huy động kho lưu trữ urat của cơ thể. Trong một số trường hợp, từ 25 đến 50% cá thể được điều trị bằng probenxit không đạt được sự giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh < 6mg/dL. Trong một số trường hợp, tính không nhạy với probenxit thu được từ sự không dung nạp dược chất, chế độ ăn kèm theo salixylat và sự suy thận. Trong một số

trường hợp, một phần ba cá thể có sự không dung nạp với probenxít. Trong một số trường hợp, việc dùng các chất tăng axit uric niệu cũng dẫn đến sỏi đường niệu, ngứa da dày-ruột, bệnh vàng da và bệnh thiếu máu.

Chứng nhiễm độc chì hoặc “bệnh gút do nhiễm độc chì”

Trong một số trường hợp, sự phơi trần quá mức với chì (nhiễm độc chì hoặc chứng nhiễm độc chì) dẫn đến “bệnh gút do nhiễm độc chì,” chì gây ra axit uric huyết cao do sự ức chế của sự vận chuyển urat của ống gây ra sự bài tiết axit uric của thận giảm. Trong một số trường hợp, nhiều hơn 50% cá thể mắc bệnh thận do chì mắc bệnh gút. Trong một số trường hợp, sự tấn công cấp tính của bệnh gút do nhiễm độc chì xuất hiện ở đầu gối thường xuyên hơn so với ngón chân cái. Trong một số trường hợp, bệnh thận là thường xuyên hơn và trầm trọng hơn ở bệnh gút do nhiễm độc chì so với bệnh gút sơ cấp. Trong một số trường hợp, việc điều trị gồm có việc loại trừ cá thể ra khỏi sự phơi trần tiếp với chì, việc sử dụng chất tạo chelat để loại bỏ chì và việc kiểm soát chứng viêm khớp cấp tính do bệnh gút và sự tăng axit uric-huyết. Trong một số trường hợp, bệnh gút do nhiễm chì được đặc trưng bởi sự tấn công với tần số ít hơn so với bệnh gút sơ cấp. Trong một số trường hợp, bệnh gút kết hợp với chì xảy ra ở phụ nữ tiền mãn kinh, sự kiện bất thường ở bệnh gút không liên quan đến chì.

Hội chứng Lesch-Nyhan

Trong một số trường hợp, hội chứng Lesch-Nyhan (hội chứng LNS hoặc Nyhan) tác động đến khoảng một trong 100.000 ca sinh sống. Trong một số trường hợp, LNS do sự thiếu hụt di truyền gây ra của enzym hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferaza (HGPRT). Trong một số trường hợp, LNS là bệnh tính lặn liên kết X. Trong một số trường hợp, LNS có mặt ở lúc mới sinh bé trai. Trong một số trường hợp, rối loạn dẫn đến bệnh gút trầm trọng, sự kiểm soát cơ kém và trầm phát triển trí óc ở mức độ vừa phải, mà xuất hiện trong năm thứ nhất của cuộc đời. Trong một số trường hợp, rối loạn cũng dẫn đến hành vi tự tổn hại (ví dụ, việc cắn môi và móng tay, đập đầu) bắt đầu vào

năm thứ hai của cuộc đời. Trong một số trường hợp, rối loạn cũng dẫn đến sự sưng phồng tương tự bệnh gút trong các khớp và các vấn đề thận trầm trọng. Trong một số trường hợp, rối loạn dẫn đến các triệu chứng của thần kinh do chì bao gồm biểu hiện xoa bóp mắt, sự đau đớn không cố ý và sự vận động lặp lại của cánh tay và chân tương tự với sự vận động được quan sát ở bệnh Huntington. Sự dự đoán đối với các cá thể với LNS là kém. Trong một số trường hợp, tuổi thọ trung bình của cá thể không được điều trị với LNS là ít hơn khoảng 5 năm. Trong một số trường hợp, tuổi thọ trung bình của cá thể không được điều trị với LNS là lớn hơn khoảng 40 tuổi.

Axit uric huyết cao và các bệnh khác

Trong một số trường hợp, bệnh axit uric huyết cao được tìm thấy ở cá thể mắc bệnh tim mạch (CVD) và/hoặc bệnh thận. Trong một số trường hợp, axit uric huyết cao được tìm thấy ở các cá thể mắc bệnh tiền cao huyết áp, bệnh cao huyết áp, sự hấp thụ lại natri đầu gần gia tăng, vi albumin niệu, protein niệu, bệnh thận, chứng béo phì, triglyxerit huyết cao, lipoprotein cholesterol mật độ cao thấp hơn, insulin huyết cao, leptin huyết cao, adiponectin huyết thấp, bệnh động mạch ngoại vi, động mạch cảnh và động mạch vành, bệnh xơ cứng thành động mạch, bệnh suy tim do xung huyết, chứng đột quy, hội chứng tiêu khối u, rối loạn chức năng màng trong, căng thẳng do oxy hoá, hàm lượng thận tố tăng, hàm lượng endothelin tăng, và/hoặc hàm lượng protein phản ứng C tăng. Trong một số trường hợp, axit uric huyết cao được tìm thấy ở cá thể mắc bệnh béo phì (ví dụ, bệnh béo phì phần giữa), huyết áp cao, lipit huyết cao, và/hoặc glucoza khi đói bị suy giảm. Trong một số trường hợp, axit uric huyết cao được tìm thấy ở cá thể mắc hội chứng chuyển hoá. Trong một số trường hợp, chứng viêm khớp do bệnh gút sự biểu thị nguy cơ cao của chứng nhồi máu cơ tim cấp tính. Theo một số phương án, việc dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic cho cá thể là hữu ích để làm giảm khả năng của sự kiện lâm sàng kết hợp với bệnh hoặc tình trạng bệnh được liên kết với axit uric huyết cao, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh tiền cao huyết áp, bệnh cao huyết áp, sự hấp thụ lại natri đầu gần gia tăng, vi albumin niệu, protein niệu,

bệnh thận, bệnh béo phì, triglycerit huyết cao, lipoprotein cholesterol mật độ cao thấp, insulin huyết cao, leptin huyết cao, adiponectin huyết thấp, bệnh động mạch ngoại vi, bệnh động mạch cảnh hoặc động mạch vành, bệnh xơ cứng thành động mạch, bệnh suy tim do xung huyết, chứng đột quỵ, hội chứng tiêu khối u, rối loạn chức năng màng trong, căng thẳng do oxy hoá, hàm lượng thận tố tăng, hàm lượng endothelin tăng, và/hoặc hàm lượng protein phản ứng C tăng.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh được đặc trưng bởi hàm lượng axit uric trong mô hoặc cơ quan bất thường ở cá thể bao gồm cho cá thể dùng lượng hữu hiệu của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-methylpropanoic. Phương án khác đề xuất phương pháp trong đó tình trạng bệnh là bệnh gút, cơn gút tái phát, chứng viêm khớp do bệnh gút, sự tăng axit uric-huyết, bệnh cao huyết áp, bệnh tim mạch, bệnh tim mạch vành, hội chứng Lesch-Nyhan, hội chứng Kelley-Seegmiller, bệnh thận, sỏi thận, suy thận, viêm khớp, chứng viêm khớp, sỏi niệu, chứng nhiễm độc chì, chứng cường cận giáp, bệnh vảy nến, bệnh sáo, hội chứng thiếu hụt hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferaza (HPRT) hoặc tổ hợp của chúng. Bản mô tả bộc lộ phương pháp trong đó tình trạng bệnh là bệnh gút.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp còn bao gồm bước cho dùng chất thứ hai hữu hiệu để điều trị bệnh gút. Phương án khác đề xuất phương pháp trong đó chất thứ hai là chất ức chế URAT 1, chất ức chế xanthin oxidaza, xanthin dehydrogenaza, chất ức chế xanthin oxidoreductaza, hoặc tổ hợp của chúng. Bản mô tả bộc lộ phương pháp trong đó chất thứ hai là axit 2-((5-bromo-4-(4-xyclopropyl-1-naphtalenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)axetic, allopurinol, febuxostat, FYX-051, hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic được dùng cho cá thể mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh đòi hỏi điều trị bằng thuốc lợi tiểu. Theo một số phương án, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic được dùng cho cá thể mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh đòi hỏi

điều trị bằng thuốc lợi tiểu, trong đó thuốc lợi tiểu gây ra sự giữ urat của thận. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh là bệnh suy tim do xung huyết hoặc chủ yếu là bệnh cao huyết áp.

Theo một số phương án, việc dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic cho cá thể là hữu ích để cải thiện tính vận động hoặc cải thiện chất lượng của cuộc sống.

Theo một số phương án, việc dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic cho cá thể là hữu ích để điều trị hoặc làm giảm tác dụng phụ của việc điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, việc dùng 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic cho cá thể là hữu ích để làm giảm độc tố thận của cis-platin.

Phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh

Bản mô tả bộc lộ các phương pháp để làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh nhờ việc dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh ở động vật có vú bao gồm bước dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án, động vật có vú là con người. Bản mô tả bộc lộ phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh ở người bao gồm cho con người dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng ít hơn 100mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Bản mô tả bộc lộ phương pháp bao gồm bước dùng ít hơn 50mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic. Bản mô tả bộc lộ phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng ít hơn

150mg, ít hơn 125mg, ít hơn 100mg, ít hơn 90mg, ít hơn 80mg, ít hơn 70mg, ít hơn 60mg, ít hơn 50mg, ít hơn 45mg, ít hơn 40mg, ít hơn 35mg, ít hơn 30mg, ít hơn 25mg, ít hơn 20mg, ít hơn 10mg, hoặc ít hơn 5mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng ít hơn 2mg hoặc ít hơn 1mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng không nhiều hơn 150mg, không nhiều hơn 125mg, không nhiều hơn 100mg, không nhiều hơn 90mg, không nhiều hơn 80mg, không nhiều hơn 70mg, không nhiều hơn 60mg, không nhiều hơn 50mg, không nhiều hơn 45mg, không nhiều hơn 40mg, không nhiều hơn 35mg, không nhiều hơn 30mg, không nhiều hơn 25mg, không nhiều hơn 20mg, không nhiều hơn 10mg, hoặc không nhiều hơn 5mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng không nhiều hơn 2mg hoặc không nhiều hơn 1mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic với lượng khoảng 40mg. Theo bản mô tả, phương pháp bao gồm bước dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic với lượng khoảng 20mg. Theo các phương án khác, phương pháp bao gồm bước dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic với lượng khoảng 5mg. Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic với lượng khoảng 150mg, khoảng 125mg, khoảng 100mg, khoảng 90mg, khoảng 80mg, khoảng 70mg, khoảng 60mg, khoảng 50mg, khoảng 45mg, khoảng 40mg, khoảng 35mg, khoảng 30mg, khoảng 25mg, khoảng 20mg, khoảng 10mg, hoặc khoảng 5mg. Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng axit 2-((3-(4-

xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic với lượng khoảng 4mg, khoảng 3mg, khoảng 2mg, khoảng 1mg hoặc khoảng 0,5mg.

Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic với lượng ít hơn 100mg/ngày. Theo bản mô tả, phương pháp bao gồm bước dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic với lượng ít hơn 50mg/ngày. Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic với lượng ít hơn 150mg/ngày, ít hơn 125mg/ngày, ít hơn 100mg/ngày, ít hơn 90mg/ngày, ít hơn 80mg/ngày, ít hơn 70mg/ngày, ít hơn 60mg/ngày, ít hơn 50mg/ngày, ít hơn 45mg/ngày, ít hơn 40mg/ngày, ít hơn 35mg/ngày, ít hơn 30mg/ngày, ít hơn 25mg/ngày, ít hơn 20mg/ngày, ít hơn 10mg/ngày, hoặc ít hơn 5mg/ngày. Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic với lượng ít hơn 2mg/ngày hoặc ít hơn 1mg/ngày. Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic với lượng không nhiều hơn 150mg/ngày, không nhiều hơn 125mg/ngày, không nhiều hơn 100mg/ngày, không nhiều hơn 90mg/ngày, không nhiều hơn 80mg/ngày, không nhiều hơn 70mg/ngày, không nhiều hơn 60mg/ngày, không nhiều hơn 50mg/ngày, không nhiều hơn 45mg/ngày, không nhiều hơn 40mg/ngày, không nhiều hơn 35mg/ngày, không nhiều hơn 30mg/ngày, không nhiều hơn 25mg/ngày, không nhiều hơn 20mg/ngày, không nhiều hơn 10mg/ngày, hoặc không nhiều hơn 5mg/ngày. Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic với lượng không nhiều hơn 2mg/ngày hoặc không nhiều hơn 1mg/ngày.

Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng khoảng 40mg/ngày của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl

thio)-2-metylpropanoic. Theo bản mô tả, phương pháp bao gồm bước dùng khoảng 20mg/ngày của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo các phương án khác, phương pháp bao gồm bước dùng khoảng 5mg/ngày của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng khoảng 150mg/ngày, khoảng 125mg/ngày, khoảng 100mg/ngày, khoảng 90mg/ngày, khoảng 80mg/ngày, khoảng 70mg/ngày, khoảng 60mg/ngày, khoảng 50mg/ngày, khoảng 45mg/ngày, khoảng 40mg/ngày, khoảng 35mg/ngày, khoảng 30mg/ngày, khoảng 25mg/ngày, khoảng 20mg/ngày, khoảng 10mg/ngày, hoặc khoảng 5mg/ngày của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo bản mô tả, phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh bao gồm bước dùng khoảng 4mg/ngày, khoảng 3mg/ngày, khoảng 2mg/ngày, khoảng 1mg/ngày hoặc khoảng 0,5mg/ngày của axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,3mg/dL 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,8mg/dL 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 2 mg/dL 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl

thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 3 mg/dL 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 4 mg/dL 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,8mg/dL 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 2 mg/dL 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 3 mg/dL 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,8mg/dL 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án

về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 2 mg/dL 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 3 mg/dL 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,8mg/dL ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 2mg/dL ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong

huyết thanh được giảm ít nhất 3mg/dL ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 4 mg/dL ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 0,5mg/dL 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 0,8mg/dL 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 1mg/dL 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 2mg/dL 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 3 mg/dL 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 0,5mg/dL 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 0,8mg/dL 48 giờ sau khi dùng axit

2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 1mg/dL 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 2mg/dL 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 3 mg/dL 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 0,5mg/dL 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 0,8mg/dL 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 1mg/dL 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 2mg/dL 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 3 mg/dL 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 0,5mg/dL ở 6 giờ, 12

giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 0,8mg/dL ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 1mg/dL ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 2mg/dL ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 3 mg/dL ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 4 mg/dL ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 10% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric

trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 15% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 20% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 30% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 40% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 50% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 60% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 10%, ít nhất 20%, ít nhất 30%, ít nhất 40%, ít nhất 50%, hoặc ít nhất 60% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 10% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 20% so với

giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 30% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 40% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 50% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 10%, ít nhất 20%, ít nhất 30%, ít nhất 40%, ít nhất 50%, hoặc ít nhất 60% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 15% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 20% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 30% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 40% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng

axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 35%, ít nhất 40%, ít nhất 50%, hoặc ít nhất 60% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 10% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 15% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 20% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 30% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 40% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh,

hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 50% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 60% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 15% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 20% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 30% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 40% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 50% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 60% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 10% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 15% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 20% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 30% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 40% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 50% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 60% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 10% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 15% so với

giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 20% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 30% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 40% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 50% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 60% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 10% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 15% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric

trong huyết thanh được giảm khoảng 20% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 30% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 40% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 50% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 60% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm khoảng 70% so với giá trị ban đầu ở 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 42 giờ, 48 giờ, 54 giờ, 60 giờ, 72 giờ, 84 giờ, 96 giờ, 108 giờ, hoặc 120 giờ sau khi dùng axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL 24 giờ sau khi

dùng khoảng 1mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-methylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL 48 giờ sau khi dùng khoảng 1mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-methylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL 72 giờ sau khi dùng khoảng 1mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-methylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 24 giờ sau khi dùng khoảng 1mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-methylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 48 giờ sau khi dùng khoảng 1mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-methylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 72 giờ sau khi dùng khoảng 1mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-methylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL 24 giờ sau khi dùng khoảng 2mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl thio)-2-methylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL 48 giờ sau khi dùng khoảng 2mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-methylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 0,5mg/dL 72 giờ sau khi dùng khoảng 2mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-methylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh,

hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1mg/dL 24 giờ sau khi dùng khoảng 2mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 48 giờ sau khi dùng khoảng 2mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 72 giờ sau khi dùng khoảng 2mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 24 giờ sau khi dùng khoảng 5mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 48 giờ sau khi dùng khoảng 5mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 72 giờ sau khi dùng khoảng 5mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 24 giờ sau khi dùng khoảng 20mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 48 giờ sau khi dùng khoảng 20mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 72 giờ sau khi dùng khoảng 20mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 2 mg/dL 24 giờ sau khi dùng khoảng 40mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 2 mg/dL 48 giờ sau khi dùng khoảng 40mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 1 mg/dL 72 giờ sau khi dùng khoảng 40mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 5% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng khoảng 1mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 10% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng khoảng 1mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 15% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng khoảng 1mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 8% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng khoảng 2mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 10% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng khoảng 2mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm

hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 15% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng khoảng 2mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 10% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng khoảng 2mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 15% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng khoảng 2mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 15% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng khoảng 2mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 20% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng khoảng 5mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 20% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng khoảng 5mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 10% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng khoảng 5mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 40% so với giá trị ban đầu 24 giờ sau khi dùng khoảng 20mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric

trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 30% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng khoảng 20mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 20% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng khoảng 20mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 50% so với giá trị ban đầu after việc dùng khoảng 40mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 40% so với giá trị ban đầu 48 giờ sau khi dùng khoảng 40mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic. Theo một số phương án về phương pháp làm giảm hàm lượng axit uric trong huyết thanh, hàm lượng axit uric trong huyết thanh được giảm ít nhất 20% so với giá trị ban đầu 72 giờ sau khi dùng khoảng 40mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl) pyridin-4-yl thio)-2-metylpropanoic.

Kit

Hộp chất, dược phẩm và phương pháp được mô tả trong bản mô tả sáng chế này đề xuất kit để điều trị rối loạn, như kit được mô tả trong bản mô tả sáng chế này. Các kit này bao gồm hợp chất, các hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả sáng chế này trong vật chứa và, tùy ý, các chỉ dẫn cho biết việc sử dụng kit theo các phương pháp và các phương thức khác nhau được mô tả trong bản mô tả sáng chế này. Các kit này cũng có thể bao gồm các thông tin, như các tham chiếu tài liệu khoa học, tài liệu lòng vào gói, các kết quả thử lâm sàng và/hoặc bản tổng kết của chúng và tương tự, mà cho biết hoặc thiết lập các hoạt tính và/hoặc thuận lợi của dược phẩm và/hoặc mà mô tả việc phân liều, việc dùng, tác dụng phụ, tương tác dược chất hoặc các thông tin khác hữu ích

cho người chăm sóc sức khỏe. Các thông tin này có thể được dựa trên các kết quả của các nghiên cứu khác nhau, ví dụ, các nghiên cứu bằng cách sử dụng các động vật thử nghiệm bao gồm các mô hình in vivo và các nghiên cứu dựa trên các thử nghiệm lâm sàng của người. Kit được mô tả trong bản mô tả sáng chế này có thể được đề xuất, được bán trên thị trường và/hoặc được bán cho người chăm sóc sức khỏe, bao gồm bác sỹ, y tá, dược sỹ, người bào chế và tương tự. Kit cũng có thể, theo một số phương án, được bán một cách trực tiếp cho người tiêu dùng.

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic có thể được sử dụng để chẩn đoán và làm các thuốc thử nghiệm cứu. Ví dụ, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic đơn lẻ hoặc trong tổ hợp với các hợp chất khác, có thể được sử dụng làm công cụ trong các phân tích khác nhau và/hoặc tổ hợp để giải thích mẫu biểu hiện của gen được biểu hiện trong tế bào và mô. Đối với một ví dụ không hạn chế, các mẫu biểu hiện trong tế bào hoặc mô được điều trị bằng một hoặc nhiều hợp chất được so với việc kiểm soát tế bào hoặc mô không được điều trị bằng các hợp chất và các mẫu được tạo ra được phân tích đối với các mức biểu hiện gen khác nhau như chúng liên quan đến, ví dụ, đến sự kết hợp bệnh, con đường truyền tín hiệu, sự định vị tế bào, mức biểu hiện, kích cỡ, cấu trúc hoặc chức năng của gen được thử nghiệm. Sự phân tích này có thể được thực hiện trên tế bào được kích thích hoặc không được kích thích và với sự có mặt hoặc không có mặt của các hợp chất khác mà tác động đến mẫu biểu hiện.

Bên cạnh việc hữu ích đối với việc điều trị cho người, axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic và dược phẩm chứa chúng, có thể là hữu ích đối với việc điều trị trong thú y của các động vật bầu bạn, động vật ngoại lai và các động vật trang trại, bao gồm động vật có vú, loài gặm nhấm và tương tự. Các động vật được ưu tiên hơn bao gồm ngựa, chó và mèo.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ và cách điều chế được mô tả dưới đây còn minh họa và làm ví dụ sáng chế. Phạm vi của sáng chế là không bị giới hạn theo cách bất kỳ bởi phạm vi của các ví dụ sau đây.

Ví dụ 1: Điều chế axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được tạo ra như được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent tạm thời Mỹ số 61/355,491 và PCT/US11/40585 và như được mô tả dưới đây.

Bước A

Khuấy hỗn hợp gồm 3-bromo-4-clopyridin (10,0g, 52mmol) và natri sulfua (12,2g, 156mmol) trong DMF (100mL) ở 130°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp trong bể nước đá và thêm nhỏ giọt nước HCl (6N, 45mL) vào kèm khuấy mạnh. Cô đặc bột nhão màu vàng thu được bằng cách sử dụng sự bay hơi kiểu quay trên bể nước (80°C) đến khô. Chiết chất rắn màu vàng thu được bằng metanol (4x50mL), và phần chiết gom lại được cô đặc để thu được chất rắn màu vàng (9,5g, 96%).

Bước B

Khuấy hỗn hợp gồm 3-bromopyridin-4-thiol (bước A, 4,75g, 25mmol), etyl 2-bromoisobutyrate (9,75g, 50mmol), và natri cacbonat (7,95g, 75mmol) trong DMF (50mL) ở 60°C trong 1 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước (100mL) và etyl axetat (100mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (2x100mL) và natri clorua bão hòa (100mL). Chiết lại các phần rửa trong nước bằng etyl axetat (2x100mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại trên natri sulfat, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký pha thường (từ 0 đến 25% etyl axetat trong hexan gradient) để thu được etyl 2-(3-bromopyridin-4-ylthio)-2-metylpropanoat ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (6,6g, 88%).

Bước C

Thêm dung dịch chứa ethyl 2-(3-bromopyridin-4-ylthio)-2-methylpropanoat trong THF, axetonitril và natri cacbonat vào hỗn hợp gồm axit (4-xyanonaphtalen-1-yl) boronic và Pd(dppf)Cl₂. Loại khí hỗn hợp thu được bằng cách sục nitơ trong 1 phút và gia nhiệt đến 150°C trong 30 phút trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Nạp hỗn hợp vào hộp lọc ISCO và rửa giải bằng gradient từ 0 đến 100% ethyl axetat trong hexan trên cột ISCO để thu được ethyl 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoat.

Bước D

Thêm metanol và natri hydroxit vào ethyl 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoat và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Làm giảm thể tích bằng cách bay hơi kiểu quay. Thêm HCl (dung dịch nước 6N) vào phần còn lại kèm theo khuấy cho đến khi độ pH=6, dẫn đến sự hình thành chất kết tủa màu trắng, mà được tách bằng cách lọc. Rửa chất rắn bằng nước, làm khô bằng không khí và làm khô trong chân không (P₂O₅) qua đêm để thu được axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,22 (bs, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,34-8,39 (m, 2H), 8,02 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,60 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

MS (*m/z*), *M*+1, 349,14

Ví dụ 2: Đánh giá bằng thử nghiệm mô hình URAT1

Nhân giống tế bào thận phôi của người HEK293 (ATCC# CRL-1573) trong môi trường nuôi cấy mô EMEM như được mô tả bởi ATCC trong khí quyển gồm 5% CO₂ và 95% không khí. Tiến hành chuyển nhiễm tế bào HEK293 với cấu trúc URAT1 kiểu mẫu bằng cách sử dụng tác nhân chuyển nhiễm L2000 (Invitrogen) như được mô tả bởi nhà

sản xuất. Sau 24 giờ, tách tế bào đã chuyển nhiễm vào các đĩa nuôi cấy mô 10cm và được cho phát triển trong 1 ngày sau đó thay thế môi trường bằng môi trường sinh trưởng sạch chứa G418 (Gibco) ở nồng độ cuối cùng 0,5mg/ml. Chọn lọc các khuẩn lạc kháng được chất sau khoảng 8 ngày và sau đó thử nghiệm hoạt tính vận chuyển axit ^{14}C . Đưa các tế bào kiểu mẫu HEK293/ URAT1 lên các đĩa 96 giếng được phủ Poly-D-Lysin ở mật độ 125.000 tế bào/giếng.

Tế bào được phát triển qua đêm (từ 20 đến 26 giờ) ở 37°C trong thiết bị ủ. Các đĩa được để ở nhiệt độ trong phòng và rửa môi trường bằng một lần rửa 250 μl dung dịch đệm rửa (125mM Na Gluconat, 10mM Hepes độ pH=7,3). Thêm axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic hoặc tá dược lỏng vào dung dịch đệm thử nghiệm với axit uric ^{14}C đối với nồng độ cuối cùng 125 μM axit uric với hoạt tính đặc hiệu 54 mCi/mmol. Dung dịch đệm thử nghiệm là 125mM Natri Gluconat, 4,8mM kali Gluconat, 1,2mM Kali phosphat, bazơ đơn, 1,2mM magie sulfat, 1,3mM Ca Gluconat, 5,6mM Glucoza, 25mM HEPES, độ pH=7,3. Ủ các đĩa ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút sau đó rửa 3 lần bằng 50 μl dung dịch đệm rửa và 3 lần bằng 250 μl dung dịch đệm rửa. Chất lỏng nhấp nháy Microscint 20 được bổ sung vào và ủ các đĩa qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để làm cân bằng. Sau đó, đọc các đĩa trên thiết bị đọc đĩa TopCount và giá trị EC50 được sinh ra. (Xem ấn phẩm: Enomoto et al, Nature, 2002, 417, 447-451 và Anzai et al, J. Biol. Chem., 2004, 279, 45942-45950.)

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được thử nghiệm theo phương pháp được mô tả trên đây đối với mô hình URAT-1. Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic có giá trị $\text{EC}_{50} \leq 0,05\mu\text{M}$.

Ví dụ 3: Thử nghiệm lâm sàng pha I liều đơn lẻ

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được nghiên cứu theo thử nghiệm lâm sàng được mô tả dưới đây.

Nghiên cứu

Nghiên cứu đối chứng giả dược, pha 1, ngẫu nhiên, mù kép để đánh giá độ an toàn, độ dung nạp, dược động học và tác dụng của thức ăn sơ bộ của các liều đơn lẻ của chất ức chế URAT1 ở người tự nguyện nam giới trưởng thành khoẻ mạnh.

Các mục đích

Để đánh giá độ an toàn, tính dung nạp, dược động học và tác dụng tăng axit uric niệu sau khi dùng qua đường miệng như các liều đơn lẻ của dược phẩm dạng viên nén và tác dụng của thức ăn đối với mức sinh khả dụng.

Kế hoạch nghiên cứu/thiết kế nghiên cứu

Các đối tượng nhận liều qua đường miệng của hoạt chất hoặc giả dược đơn lẻ, ở các liều sau đây:

- Nhóm 1: 2mg (ở trạng thái đói);
- Nhóm 2: 5mg (ở trạng thái đói);
- Nhóm 3: 5mg (cho ăn);
- Nhóm 4: 20mg (ở trạng thái đói) [dùng liều dự phòng];
- Nhóm 5: 20mg (cho ăn);
- Nhóm 6: 40mg (ở trạng thái đói)

Chi tiết nghiên cứu

Các đối tượng

48 các đối tượng trong 6 nhóm liều, 8 các đối tượng/nhóm, được chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 3:1 để sử dụng hoạt chất (6/nhóm) hoặc giả dược (2/nhóm). Tất cả quy trình nghiên cứu là tương tự mà không cần xét đến liệu có hay không đối tượng sử dụng hoạt chất hoặc giả dược. Tổng khoảng thời gian tham gia của đối tượng, bao gồm thời gian sàng lọc, là khoảng từ 2 đến 4 tuần và tổng thể tích máu được gom từ mỗi đối tượng

trong toàn bộ nghiên cứu <500mL, (thường ít hơn được gom trong thời gian cho máu của người tự nguyện).

Việc dùng thuốc của nghiên cứu

5mg và 20mg, hoạt chất và giả dược, viên nén được đóng gói trong 35 chai đếm HDPE, được lưu trữ ở nhiệt độ trong phòng có kiểm soát (từ 15 đến 30°C). Viên nén giả dược được thiết kế để làm hợp viên nén hoạt tính – kích cỡ, dạng, vị và màu sắc giống nhau và chứa các tá dược giống nhau. 2mg được dùng liều như dung dịch qua đường miệng.

Các tiêu chuẩn tham gia

Các tiêu chuẩn bao gồm:

Người trưởng thành nam giới khoẻ mạnh, tuổi từ 18 đến 45, với thể trọng >50kg và BMI từ 18 đến 30kg/m².

Tất cả các tham số phòng thí nghiệm (hoá học, huyết học, xét nghiệm nước tiểu) trong các giới hạn thông thường; sUA ≥5mg/dL.

Các đối tượng không mắc bệnh đáng kể về mặt lâm sàng và có sự khám sức khoẻ bình thường, bao gồm huyết áp thông thường (90-140/50-90mmHg), nhịp tim (50-100bpm), nhiệt độ cơ thể (35,0-37,5°C) và nhịp thở (8-20bpm), và không có sự bất thường về điện tâm đồ.

Các tiêu chuẩn ngoại trừ:

Bị ốm bất kỳ trong 1 tuần dùng liều hoặc HIV, Hep B hoặc Hep C dương tính.

Lịch sử sỏi thận, các bất thường chuyển hoá đáng kể, huyết học, phổi, tim mạch, dạ dày-ruột, thần kinh, gan, thận, niệu, rối loạn thần kinh, các bất thường về tim hoặc phẫu thuật chính trong 3 tháng qua.

Sự cho máu hoặc huyết tương hoặc nhận liệu pháp điều trị nghiên cứu trong 3 tháng trước.

Việc điều trị được chất bất kỳ, bao gồm thuốc được kê đơn/OTC hoặc được phẩm thảo dược, trong 14 ngày trước.

Lịch sử nghiện được chất, sử dụng rượu quá mức, nghiện cafein nặng, sử dụng các sản phẩm thuốc lá trong 30 ngày trước và/hoặc từ chối bỏ thuốc lá, rượu, cafein trong thời gian nghiên cứu.

Tránh tập thể dục vất vả trong thời gian nghiên cứu.

Các đối tượng mắc dị ứng hoặc độ nhạy quá mức với thành phần bất kỳ trong các sản phẩm nghiên cứu.

Tóm tắt nghiên cứu hoạt tính/lập lịch các sự kiện

FIG.1A thể hiện theo sơ đồ của lịch trình các sự kiện.

Thăm khám sàng lọc: Ngày từ -21 đến -3

Sau khi có được sự chấp thuận được thông báo bằng văn bản, các đối tượng được sàng lọc để xác nhận tính thích hợp nghiên cứu.

Trước điều trị: Ngày từ -2 đến -1

Các đối tượng được tự nhận đối với CRU khoảng 48 giờ trước khi dùng liều và còn lại ở trung tâm cho đến khi tất cả các đánh giá nghiên cứu kết thúc, với bữa ăn được tiêu chuẩn hoá có tác dụng ở thời gian thích hợp.

Tiếp theo được thực hiện vào Ngày -1 bắt đầu 24 giờ trước dùng liều:

Nước tiểu (tổng số) được gom trong các khoảng thời gian sau đây: từ -24 đến -18, từ -18 đến -12, từ -12 đến 0 giờ;

Các mẫu huyết thanh được gom ở -24, -18 và -12 giờ.

Thời gian điều trị: Ngày từ 1 đến 4

Tiếp theo được thực hiện trong thời gian xử lý:

Các đối tượng được dùng liều vào buổi sáng của Ngày 1 với khoảng 240mL nước ở nhiệt độ trong phòng.

Ở trạng thái đói: các đối tượng được cho dùng liều sau khi ở trạng thái đói qua đêm >10 giờ và còn lại được ở trạng thái đói cho đến >4 giờ sau dùng liều.

Cho ăn: các đối tượng ở trạng thái đói qua đêm trong >10 giờ, sau đó được dùng liều 30 phút sau khi kết thúc bữa ăn sáng chất béo vừa phải tiêu chuẩn (không có xi-rô ngô fructoza ở mức cao).

Các mẫu huyết tương được gom ở:

-0,5 (trước dùng liều);

0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 30, 36, 48, 54, 60, và 72 giờ (sau dùng liều)

Mẫu huyết tương bổ sung (20mL) ở 4 giờ sau dùng liều (thử nghiệm chuyển hoá)

Các mẫu nước tiểu (tổng số) được gom trong các khoảng thời gian sau đây: từ 0 đến 6, từ 6 đến 12, từ 12 đến 24, từ 24 đến 36, từ 36 đến 48, từ 48 đến 60, và từ 60 đến 72 giờ sau dùng liều.

Các mẫu huyết thanh được gom ở:

0 giờ (trong 30 phút dùng liều), 6, 12, 24, 30, 36, 48, 54, 60 và 72 giờ sau dùng liều.

Các mẫu PD được làm đông lạnh (-20°C) và được lưu trữ; tất cả các mẫu từ đối tượng đã nêu được thử nghiệm trong thử nghiệm phân tích đơn lẻ.

Kết thúc nghiên cứu

Các đối tượng còn lại ở vị trí nghiên cứu cho đến khi tất cả các mẫu được lập lịch được gom lại cho đến buổi sáng của Ngày 4. Khi kết thúc tất cả các quy trình và đánh giá có liên quan đến nghiên cứu, các đối tượng cho về.

Các đối tượng cho trở lại vị trí nghiên cứu đối với sự thăm khám tiếp theo vào Ngày 8±1, để khám bệnh, các dấu hiệu cần cho sự sống, ECG, thử nghiệm độ an toàn phòng thí nghiệm, AE và các thuốc kèm theo.

Các sự kiện bất lợi, các sự kiện bất lợi trầm trọng và loại bỏ ra khỏi thử nghiệm

Sự kiện bất lợi (AE) là trường hợp y khoa bất lợi bất kỳ kết hợp với việc sử dụng được chất, liệu có hay không được chất được xét đến có liên quan. Các sự kiện bất lợi được kiểm tra một cách liên tục trong suốt quá trình nghiên cứu.

Tính nghiêm trọng của AE sẽ được nhận dạng như nhẹ, vừa phải, ôn hoà, nguy kịch hoặc hiểm nghèo. Mối quan hệ của AE với việc dùng thuốc nghiên cứu sẽ được nhận dạng như không liên quan, dường như không xảy ra hoặc có thể có.

Sự kiện bất lợi nghiêm trọng (SAE) là AE bất kỳ mà dẫn đến: sự chết, AE hiểm nghèo, nằm viện, sự tàn tật/sự bất lực kéo dài hoặc đáng kể hoặc sự phá vỡ đáng kể khả năng thực hiện chức năng cuộc sống thông thường hoặc dị tật bẩm sinh/khiếm khuyết khi sinh.

Đối tượng có thể bị rút khỏi nghiên cứu vì vi phạm đạo đức, AE nguy kịch, sự thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng về tham số phòng thí nghiệm hoặc khi đối tượng yêu cầu. Các đối tượng bị rút khỏi nghiên cứu sau khi dùng liều không được thay thế.

Đánh giá kết quả

Dược động học (PK), Dược lực học (PD) và các sự kiện an toàn và bất lợi được đánh giá. Tất cả các đối tượng được dùng liều mà có dữ liệu PK đánh giá được cấu thành quần thể PK. Tất cả các đối tượng cấu thành quần thể an toàn. Tất cả thời điểm lấy mẫu tính từ lúc bắt đầu dùng liều (đối tượng dùng viên nén thứ nhất).

Ví dụ 4A: Các kết quả thử nghiệm lâm sàng liều đơn lẻ đối với Nhóm 1.

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được nghiên cứu theo thử nghiệm lâm sàng được mô tả trong Ví dụ 3.

Các kết quả đối với tám đối tượng trong nhóm 1 (2mg, ở trạng thái đói) được thể

hiện dưới đây. Các đối tượng 1 và 2 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 3 đến 8 sử dụng hoạt chất.

Các nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL) từ 0 đến 72 giờ sau dùng liều được thể hiện trong bảng dưới đây và được thể hiện ở dạng biểu đồ trong FIG.2A.

Thời gian	Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL)									
	Đối tượng số								Trung bình	Trung bình
	1	2	3	4	5	6	7	8	Giả dược	(3-8)
0	8,1	6,0	7,4	7,3	6,6	6,3	6,2	5,1	7,1	6,5
6	8,5	6,2	6,6	6,6	6,0	5,9	5,1	4,7	7,4	5,8
12	8,0	5,8	6,4	6,3	5,6	5,5	4,9	4,2	6,9	5,5
24	8,0	6,2	6,8	6,4	5,9	6,2	5,7	4,7	7,1	6,0
30	7,7	5,7	6,5	6,3	5,6	5,7	5,3	4,3	6,7	5,6
36	7,2	5,5	6,3	6,1	5,2	5,3	4,8	4,0	6,4	5,3
48	7,4	5,5	6,8	6,4	5,4	5,8	5,1	4,3	6,5	5,6
54	6,7	5,0	6,5	5,9	5,1	5,2	4,8	4,0	5,9	5,3
60	6,5	4,9	6,6	5,9	5,0	4,9	4,6	3,8	5,7	5,1
72	6,9	5,3	6,5	6,1	5,3	5,8	5,0	4,2	6,1	5,5

% thay đổi sUA (so với giá trị ban đầu) từ 0 đến 72 giờ sau dùng liều được thể hiện trong bảng dưới đây và được thể hiện ở dạng biểu đồ trong FIG.2B.

Thời gian	% thay đổi sUA (so với giá trị ban đầu)									
	Đối tượng số								Trung bình	Trung bình
	1	2	3	4	5	6	7	8	Giả dược	(3-8)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	6,5	2,8	-30,4	-47,5	-35,5	-37,8	-38,2	-33,3	4,1	-10,2
12	0	0	-44,6	-52,5	-48,4	-44,6	-43,4	-42,3	-2,3	-15,6
24	8,1	4,2	-41,1	-44,1	-43,5	-40,5	-43,4	-46,2	1,1	-8,1
30	3,2	-5,6	-46,4	-52,5	-43,5	-44,6	-44,7	-52,6	-5,0	-13,5
36	-8,1	-9,9	-48,2	-52,5	-45,2	-45,9	-46,1	-52,6	-9,7	-18,8
48	-6,5	-7	-32,1	-42,4	-38,7	-36,5	-35,5	-48,7	-8,5	-13,3
54	-1,6	-14,1	-33,9	-45,8	-37,1	-27	-32,9	-48,7	-17,0	-19,3
60	-8,1	-18,3	-35,7	-45,8	-35,5	-29,7	-32,9	-46,2	-19,1	-21,3
72	3,2	-11,3	-23,2	-30,5	-16,1	-14,9	-15,8	-28,2	-13,3	-15,5

Ví dụ 4B: Các kết quả thử nghiệm lâm sàng liều đơn lẻ đối với Nhóm 2

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được nghiên cứu theo thử nghiệm lâm sàng được mô tả trong Ví dụ 3.

Các kết quả đối với tám đối tượng trong nhóm 2 (5mg, ở trạng thái đói) được thể hiện dưới đây. Các đối tượng 1 và 2 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 3 đến 8 sử dụng hoạt chất.

Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL) từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều được thể hiện trong bảng dưới đây.

Thời gian	Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL)									
	Đối tượng								Trung bình Giả được	Trung bình (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	6,0	5,4	7,4	7,2	6,3	6,1	6,1	5,9	5,7	6,5
6	6,2	5,5	5,6	6,2	5,4	5,3	4,4	4,6	5,9	5,3
12	5,9	5,1	4,7	6,0	5,1	5,3	3,8	4,0	5,5	4,8
24	6,2	5,4	5,5	6,4	5,6	6,1	4,5	4,9	5,8	5,5
30	5,7	5,9	5,2	6,0	5,2	5,6	3,9	4,2	5,8	5,0
36	5,3	5,3	5,0	5,5	5,4	5,2	3,6	4,0	5,3	4,8
48	5,4	5,9	5,4	6,4	5,7	5,4	4,2	4,7	5,7	5,3
54	5,0	5,7	5,1	5,9	5,3	5,1	4,1	4,2	5,4	5,0
60	4,8	4,9	5,3	5,6	5,0	4,8	4,1	4,2	4,9	4,8
72	5,0	5,1	5,8	6,1	5,5	5,3	4,5	4,5	5,1	5,3

% thay đổi sUA (so với giá trị ban đầu) từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều được thể hiện trong bảng dưới đây.

Thời gian	% giảm sUA (so với giá trị ban đầu)									
	Đối tượng								Trung bình Giả được	Trung bình (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3,3	1,9	-24,3	-13,9	-14,3	-13,1	-27,9	-22,0	2,6	-19,3

12	-1,7	-5,6	-36,5	-16,7	-19,0	-13,1	-37,7	-32,2	-3,7	-25,9
24	3,3	0,0	-25,7	-11,1	-11,1	0,0	-26,2	-16,9	1,7	-15,2
30	-5,0	9,3	-29,7	-16,7	-17,5	-8,2	-36,1	-28,8	2,2	-22,8
36	-11,7	-1,9	-32,4	-23,6	-14,3	-14,8	-41,0	-32,2	-6,8	-26,4
48	-10,0	9,3	-27,0	-11,1	-9,5	-11,5	-31,1	-20,3	-0,4	-18,4
54	-16,7	5,6	-31,1	-18,1	-15,9	-16,4	-32,8	-28,8	-5,6	-23,9
60	-20,0	-9,3	-28,4	-22,2	-20,6	-21,3	-32,8	-28,8	-14,7	-25,7
72	-16,7	-5,6	-21,6	-15,3	-12,7	-13,1	-26,2	-23,7	-11,2	-18,8

Ví dụ 4C: Các kết quả thử nghiệm lâm sàng liều đơn lẻ đối với Nhóm 3

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được nghiên cứu theo thử nghiệm lâm sàng được mô tả trong Ví dụ 3.

Các kết quả đối với tám đối tượng trong nhóm 3 (5mg, được cho ăn) được thể hiện dưới đây. Các đối tượng 1 và 2 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 3 đến 8 sử dụng hoạt chất.

Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL) từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều được thể hiện trong bảng dưới đây.

Thời gian	Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL)									
	Đối tượng								Trung bình Giả dược	Trung bình (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	6,2	6,0	6,9	6,6	6,5	6,0	5,7	4,0	6,1	6,0
6	5,9	5,4	4,4	4,5		4,5	4,4	2,8	5,7	4,1
12	5,4	5,1	4,1	4,1	4,6	4,5	4,4	2,5	5,3	4,0

24	6,2	5,8	5,0	5,1	5,2	5,5	5,3	3,3	6,0	4,9
30	5,6	5,3	4,6	4,6	4,7	5,1	4,7	2,8	5,5	4,4
36	5,3	5,0	4,3	4,4	4,6	4,9	4,5	2,6	5,2	4,2
48	5,6	4,6	4,7	4,6	5,0	4,6	4,9	2,9	5,1	4,5
54	5,0	5,0	4,3	3,5	4,7	3,7	4,5	2,7	5,0	3,9
60	4,9	4,6	5,0	4,7	4,5	4,8	4,3	2,6	4,8	4,3
72	5,4	4,8	5,9	5,4	5,2	5,3	4,8	3,0	5,1	4,9

% thay đổi sUA (so với giá trị ban đầu) từ 0 đến 72 giờ sau dùng liều được thể hiện trong bảng dưới đây.

Thời gian	% giảm sUA (so với giá trị ban đầu)									
	Đối tượng								Trung bình	Trung bình
	1	2	3	4	5	6	7	8	Giá được	(3-8)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	-4,8	-10,0	-36,2	-31,8		-25,0	-22,8	-30,0	-7,4	-29,2
12	-12,9	-15,0	-40,6	-37,9	-29,2	-25,0	-22,8	-37,5	-14,0	-32,2
24	0,0	-3,3	-27,5	-22,7	-20,0	-8,3	-7,0	-17,5	-1,7	-17,2
30	-9,7	-11,7	-33,3	-30,3	-27,7	-15,0	-17,5	-30,0	-10,7	-25,6
36	-14,5	-16,7	-37,7	-33,3	-29,2	-18,3	-21,1	-35,0	-15,6	-29,1
48	-9,7	-23,3	-31,9	-30,3	-23,1	-23,3	-14,0	-27,5	-16,5	-25,0
54	-19,4	-16,7	-37,7	-47,0	-27,7	-38,3	-21,1	-32,5	-18,1	-34,1
60	-21,0	-23,3	-27,5	-28,8	-30,8	-20,0	-24,6	-35,0	-22,2	-27,8
72	-12,9	-20,0	-14,5	-18,2	-20,0	-11,7	-15,8	-25,0	-16,5	-17,5

sUA tuyệt đối (mg/dL) và % thay đổi sUA từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều đối với các Nhóm 2 và 3, được thể hiện ở dạng biểu đồ trong FIG.3A và 3B, một cách tương ứng.

Ví dụ 4D: Các kết quả thử nghiệm lâm sàng liều đơn lẻ đối với Nhóm 4

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic được nghiên cứu theo thử nghiệm lâm sàng trong Ví dụ 3.

Các kết quả đối với tám đối tượng trong nhóm 4 (20mg, ở trạng thái đối) được thể hiện dưới đây. Các đối tượng 1 và 2 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 3 đến 8 sử dụng hoạt chất.

Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL) từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều được thể hiện trong bảng dưới đây.

Thời gian	Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL)									
	Đối tượng								Trung bình Giả dược	Trung bình (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	7,1	6,2	7,8	7,6	7,4	6,2	5,9	5,6	6,7	6,8
6	7,3	6,6	5,2	4,7	4,6	4,0	3,1	3,9	7,0	4,3
12	7,1	4,1	4,5	4,3	6,2	3,2	2,8	3,1	5,6	4,0
24	7,4	6,7	4,2	4,3	4,4	3,5	3,3	3,3	7,1	3,8
30	6,7	6,4	3,7	4,2	4,1	3,5	2,8	3,0	6,6	3,6
36	6,4	5,7	3,7	4,1	4,0	3,4	2,8	2,9	6,1	3,5
48	6,6	5,8	4,0	4,9	4,7	3,8	3,4	3,8	6,2	4,1
54	6,1	6,1	4,0	5,1	5,4	3,9	3,2	3,7	6,1	4,2
60	5,8	5,7	4,2	5,1	5,2	4,0	3,2	3,6	5,8	4,2
72	6,3	6,4	5,6	6,4	6,3	5,2	4,1	4,3	6,4	5,3

% thay đổi sUA (so với giá trị ban đầu) từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều được thể hiện trong bảng dưới đây.

Thời gian	% giảm sUA (so với giá trị ban đầu)									
	Đối tượng								Trung bình Giả dược	Trung bình (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	2,8	6,5	-33,3	-38,2	-37,8	-35,5	-47,5	-30,4	4,7	-37,1
12	0,0	-33,9	-42,3	-43,4	-16,2	-48,4	-52,5	-44,6	-17,0	-41,2
24	4,2	8,1	-46,2	-43,4	-40,5	-43,5	-44,1	-41,1	6,2	-43,1
30	-5,6	3,2	-52,6	-44,7	-44,6	-43,5	-52,5	-46,4	-1,2	-47,4
36	-9,9	-8,1	-52,6	-46,1	-45,9	-45,2	-52,5	-48,2	-9,0	-48,4
48	-7,0	-6,5	-48,7	-35,5	-36,5	-38,7	-42,4	-32,1	-6,8	-39,0
54	-14,1	-1,6	-48,7	-32,9	-27,0	-37,1	-45,8	-33,9	-7,9	-37,6
60	-18,3	-8,1	-46,2	-32,9	-29,7	-35,5	-45,8	-35,7	-13,2	-37,6
72	-11,3	3,2	-28,2	-15,8	-14,9	-16,1	-30,5	-23,2	-4,1	-21,5

Ví dụ 4E: Các kết quả thử nghiệm lâm sàng liều đơn lẻ đối với Nhóm 5

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được nghiên cứu theo thử nghiệm lâm sàng được mô tả trong Ví dụ 3.

Các kết quả đối với tám đối tượng trong nhóm 5 (20mg, được cho ăn) được thể hiện dưới đây. Các đối tượng 1 và 2 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 3 đến 8 sử dụng hoạt chất.

Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL) từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều được thể hiện trong bảng dưới đây.

Thời gian	Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL)									
	Đối tượng								Trung bình Giả được	Trung bình (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	6,7	5,6	8,1	7,8	7,6	6,4	6,3	6,1	6,2	7,1
6	6,4	5,4	5,0	4,2	3,5	3,6	3,6	3,5	5,9	3,9
12	6,0	5,1	4,0	3,7	2,4	2,5	3,0	2,8	5,6	3,1
24	7,0	5,6	4,5	4,6	3,1	3,2	3,5	3,8	6,3	3,8
30	6,3	5,1	4,3	4,2	3,3	3,0	3,2	3,9	5,7	3,7
36	6,0	4,8	4,1	4,0	3,3	3,0	3,0	3,7	5,4	3,5
48	6,5	5,1	4,8	4,8	4,7	3,7	3,6	4,7	5,8	4,4
54	6,1	4,8	4,6	4,8	4,7	3,7	3,6	4,4	5,5	4,3
60	5,6	4,5	4,5	4,7	4,7	3,5	3,5	4,3	5,1	4,2
72	6,0	4,9	5,3	5,5	5,6	4,5	4,2	5,0	5,5	5,0

% thay đổi sUA (so với giá trị ban đầu) từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều được thể hiện trong bảng dưới đây.

Thời gian	% giảm sUA (so với giá trị ban đầu)									
	Đối tượng								Trung bình Giả được	Trung bình (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	-4,5	-3,6	-38,3	-46,2	-53,9	-43,8	-42,9	-42,6	-4,05	-44,6
12	-10,4	-8,9	-50,6	-52,6	-68,4	-60,9	-52,4	-54,1	-9,65	-56,5
24	4,5	0,0	-44,4	-41,0	-59,2	-50,0	-44,4	-37,7	2,25	-46,1

30	-6,0	-8,9	-46,9	-46,2	-56,6	-53,1	-49,2	-36,1	-7,45	-48
36	-10,4	-14,3	-49,4	-48,7	-56,6	-53,1	-52,4	-39,3	-12,4	-49,9
48	-3,0	-8,9	-40,7	-38,5	-38,2	-42,2	-42,9	-23,0	-5,95	-37,6
54	-9,0	-14,3	-43,2	-38,5	-38,2	-42,2	-42,9	-27,9	-11,7	-38,8
60	-16,4	-19,6	-44,4	-39,7	-38,2	-45,3	-44,4	-29,5	-18	-40,3
72	-10,4	-12,5	-34,6	-29,5	-26,3	-29,7	-33,3	-18,0	-11,5	-28,6

sUA tuyệt đối (mg/dL) và % thay đổi sUA từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều đối với các Nhóm 4 và 5, được thể hiện ở dạng biểu đồ trong FIG.4A và 4B một cách tương ứng.

Ví dụ 4F: Các kết quả thử nghiệm lâm sàng liều đơn lẻ đối với Nhóm 6

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được nghiên cứu theo thử nghiệm lâm sàng được mô tả trong Ví dụ 3.

Các kết quả đối với tám các đối tượng trong nhóm 6 (40mg, ở trạng thái đói) được thể hiện dưới đây. Các đối tượng 1 và 2 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 3 đến 8 sử dụng hoạt chất.

Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL) từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều được thể hiện trong bảng dưới đây và được thể hiện ở dạng biểu đồ trong FIG.5A.

Thời gian	Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL)									
	Đối tượng số								Trung bình	Trung bình
	1	2	3	4	5	6	7	8	Giả dược	(3-8)
0	6,9	6,0	7,6	7,4	6,8	6,1	5,9	5,7	6,5	6,6
6	7,2	6,1	5,8	3,6	4,2	2,8	3,0	3,3	6,7	3,8
12	6,7	5,7	4,5	2,3	3,2	2,2	1,8	2,3	6,2	2,7
24	7,4	6,4	4,0	2,7	3,3	2,7	1,7	2,5	6,9	2,8
30	6,7	5,8	3,5	2,5	2,8	2,7	1,5	2,6	6,3	2,6

36	5,9	5,4	3,1	2,5	2,7	2,7	1,5	2,7	5,7	2,5
48	5,9	5,7	3,5	3,7	3,5	3,8	2,6	3,1	5,8	3,4
54	5,8	5,3	3,3	3,9	3,4	3,7	2,7	3,4	5,6	3,4
60	5,5	4,9	3,3	3,7	3,5	3,7	2,8	3,6	5,2	3,4
72	6,5	5,3	4,5	5,1	4,5	4,9	4,1	4,6	5,9	4,6

% thay đổi sUA (so với giá trị ban đầu) từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều được thể hiện trong bảng dưới đây và được thể hiện ở dạng biểu đồ trong FIG.5B.

Thời gian	% thay đổi sUA (so với giá trị ban đầu)									
	Đối tượng số								Trung bình Giả được	Trung bình (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	4,3	1,7	-23,7	-51,4	-38,2	-54,1	-49,2	-42,1	3,0	-43,1
12	-2,9	-5,0	-40,8	-68,9	-52,9	-63,9	-69,5	-59,6	-4,0	-59,3
24	7,2	6,7	-47,4	-63,5	-51,5	-55,7	-71,2	-56,1	7,0	-57,6
30	-2,9	-3,3	-53,9	-66,2	-58,8	-55,7	-74,6	-54,4	-3,1	-60,6
36	-14,5	-10,0	-59,2	-66,2	-60,3	-55,7	-74,6	-52,6	-12,3	-61,4
48	-14,5	-5,0	-53,9	-50,0	-48,5	-37,7	-55,9	-45,6	-9,8	-48,6
54	-15,9	-11,7	-56,6	-47,3	-50,0	-39,3	-54,2	-40,4	-13,8	-48,0
60	-20,3	-18,3	-56,6	-50,0	-48,5	-39,3	-52,5	-36,8	-19,3	-47,3
72	-5,8	-11,7	-40,8	-31,1	-33,8	-19,7	-30,5	-19,3	-8,8	-29,2

sUA tuyệt đối và % thay đổi sUA từ 0 đến 72 giờ sau khi dùng liều đối với các Nhóm 1, 2, 4 và 6 (2mg, 5mg, 20mg và 40mg, tất cả ở trạng thái đói) được thể hiện ở dạng biểu đồ trong các FIG. 6A và 6B, một cách tương ứng.

Ví dụ 5: Thử nghiệm lâm sàng Pha I liều đơn lẻ

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được nghiên cứu theo thử nghiệm lâm sàng được mô tả dưới đây.

Nghiên cứu

Nghiên cứu đối chứng giả dược pha 1, ngẫu nhiên, mù kép để đánh giá độ an toàn, tính dung nạp, dược động học và tác dụng thức ăn sơ bộ của đa liều tăng của chất ức chế URAT1, ở những người tự nguyện nam giới trưởng thành khoẻ mạnh.

Kế hoạch nghiên cứu/ thiết kế nghiên cứu

Các đối tượng được ở trạng thái đói nhận liều qua đường miệng của hoạt chất hoặc giả dược, ngày một lần, trong 10 ngày, ở các liều sau đây:

- Nhóm 7: 1mg
- Nhóm 8: 5mg
- Nhóm 9: 10mg

Chi tiết nghiên cứu

Các đối tượng

36 các đối tượng trong 3 nhóm được chất, 12 các đối tượng/nhóm, được chia ngẫu nhiên ở tỷ lệ 4:1 để sử dụng hoạt chất (9/nhóm) hoặc giả dược (2/nhóm). Tất cả các quy trình nghiên cứu là như nhau mà không xét đến liệu có hay không đối tượng sử dụng hoạt chất hoặc giả dược. Tổng số khoảng thời gian tham gia của đối tượng, bao gồm thời gian sàng lọc, là khoảng từ 2 đến 4 tuần và tổng thể tích máu được gom từ mỗi đối tượng trong toàn bộ nghiên cứu <500mL, (ít hơn thường được gom trong khi cho máu của người tự nguyện).

Việc dùng thuốc nghiên cứu

5mg, hoạt chất và giả dược, viên nén được bao gói trong chai 35 count HDPE, được lưu trữ ở nhiệt độ trong phòng có kiểm soát (từ 15 đến 30°C). Viên nén giả dược được thiết kế để vừa với viên nén chứa hoạt chất – kích cỡ, dạng, vị và màu sắc giống nhau và chứa cùng tá dược. 1mg liều được dùng như dung dịch dùng qua đường miệng.

Các tiêu chuẩn tham gia

Các tiêu chuẩn bao gồm:

Người trưởng thành nam giới khoẻ mạnh, từ 18 đến 45, với thể trọng >50kg và BMI từ 18 đến 30 kg/m².

Tất cả tham số phòng thí nghiệm (hoá học, huyết học, thử nghiệm nước tiểu) nằm trong các giới hạn thông thường; sUA ≥5mg/dL.

Các đối tượng không mắc bệnh đáng kể về mặt lâm sàng và có sự khám sức khoẻ bình thường, bao gồm huyết áp bình thường (90-140/50-90mmHg), nhịp tim (50-100bpm), nhiệt độ cơ thể (35,0-37,5°C) và nhịp thở (8-20bpm), và không có sự bất thường về điện tâm đồ.

Các tiêu chuẩn ngoại trừ:

Người bị ốm bất kỳ nằm trong 1 tuần dùng liều hoặc HIV, Hep B hoặc Hep C dương tính.

Lịch sử của sỏi thận, các bất thường về chuyển hoá đáng kể, huyết học, phổi, tim mạch, dạ dày-ruột, thần kinh, gan, thận, nước tiểu, rối loạn tâm thần, các bất thường về tim hoặc phẫu thuật chính trong 3 tháng qua.

Việc cho máu hoặc huyết tương hoặc nhận liệu pháp điều trị nghiên cứu trong 3 tháng trước.

Việc điều trị được chất bất kỳ, bao gồm thuốc kê đơn/OTC hoặc được phẩm thảo dược, trong 14 ngày trước.

Lịch sử nghiện được chất, sử dụng rượu quá mức, nghiện cafein nặng, sử dụng các

sản phẩm thuốc lá trong 30 ngày trước và/hoặc từ chối cai thuốc, rượu, cafein trong quá trình nghiên cứu.

Từ chối tập thể dục vất vả trong thời gian nghiên cứu.

Các đối tượng mắc dị ứng hoặc nhạy cảm quá mức với thành phần bất kỳ trong các sản phẩm nghiên cứu.

Tổng kết nghiên cứu hoạt chất/lập lịch các sự kiện

FIG.1B thể hiện sự biểu diễn theo biểu đồ của lịch trình các sự kiện.

Sàng lọc sự khám bệnh: Ngày từ -21 đến -3

Sau khi có được sự chấp thuận được thông báo bằng văn bản, các đối tượng được sàng lọc để xác nhận tính thích hợp của nghiên cứu.

Trước điều trị: Ngày từ -2 đến -1

Các đối tượng được tự nhận CRU khoảng 48 giờ trước khi dùng liều và vẫn ở trung tâm cho đến khi tất cả các đánh giá nghiên cứu hoàn thành, với bữa ăn được tiêu chuẩn hoá có tác dụng ở thời gian thích hợp.

Các mẫu nước tiểu, huyết thanh và huyết được gom Ngày 1 bắt đầu 24 giờ trước khi dùng liều.

Thời gian điều trị: Ngày từ 1 đến 13

Các quy trình sau đây được thực hiện trong thời gian điều trị:

Các đối tượng được dùng liều vào buổi sáng của Ngày từ 1 đến 10 với khoảng 240mL nước ở nhiệt độ trong phòng.

Các mẫu nước tiểu, huyết thanh và huyết tương được gom một cách định kỳ

Các mẫu PD được làm đông lạnh (-20°C) và được lưu trữ; tất cả các mẫu từ đối tượng đã nêu được thử nghiệm trong thử nghiệm phân tích đơn lẻ.

Kết thúc thử nghiệm

Các đối tượng vẫn ở vị trí nghiên cứu cho đến khi tất cả các mẫu được lập lịch được gom trong cả buổi sáng của Ngày 13. Khi hoàn thành tất cả quy trình và đánh giá

liên quan đến nghiên cứu, các đối tượng được trở về.

Các đối tượng cho trở lại vị trí nghiên cứu đối với sự khám bệnh tiếp theo vào Ngày 17±1, để khám sức khỏe, các dấu hiệu cần cho sự sống, ECG, các thử nghiệm phòng thí nghiệm an toàn, AE và các thuốc đi kèm.

Các sự kiện bất lợi, các sự kiện bất lợi trầm trọng và tách khỏi thử nghiệm

Sự kiện bất lợi (AE) là sự kiện y khoa bất lợi bất kỳ kết hợp với việc sử dụng dược chất, bất kể có hay không xét đến dược chất có liên quan. Các sự kiện bất lợi được kiểm tra một cách liên tục trong suốt quá trình nghiên cứu.

Sự trầm trọng của AE sẽ được nhận dạng như nhẹ, ôn hoà, nguy kịch hoặc hiểm nghèo. Mối quan hệ của AE với việc dùng thuốc nghiên cứu sẽ được nhận dạng như không liên quan, dường như không có hoặc có thể có.

Sự kiện bất lợi trầm trọng (SAE) là AE bất kỳ mà dẫn đến: sự chết, AE hiểm nghèo, nằm viện, sự tàn tật/sự bất lực kéo dài hoặc đáng kể hoặc sự phá vỡ đáng kể khả năng thực hiện các chức năng của cuộc sống thông thường hoặc dị tật bẩm sinh/khiếm khuyết khi sinh ra.

Đối tượng có thể bị rút khỏi thử nghiệm do sự vi phạm đạo đức, AE trầm trọng, sự thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng về tham số phòng thí nghiệm hoặc theo yêu cầu của đối tượng. Các đối tượng được rút khỏi thử nghiệm sau khi dùng liều không được thay thế.

Đánh giá các kết quả

Dược động học (PK), Dược lực học (PD) và các sự kiện an toàn và bất lợi được đánh giá. Tất cả các đối tượng được dùng liều có dữ liệu PK được đánh giá cấu thành quần thể PK. Tất cả các đối tượng được dùng liều cấu thành quần thể an toàn. Tất cả thời điểm lấy mẫu tính từ khi bắt đầu dùng liều (đối tượng dùng viên nén thứ nhất).

Ví dụ 6A: Các kết quả thử nghiệm lâm sàng đa liều đối với Nhóm 7

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được đánh giá theo thử nghiệm lâm sàng được mô tả trên đây trong Ví dụ 5.

Các kết quả đối với mười hai đối tượng trong nhóm 7, nhận 1mg hoạt chất hoặc giả được, một lần hằng ngày trong 10 ngày, được thể hiện dưới đây. Các đối tượng 1, 2 và 3 sử dụng giả được; các đối tượng từ 4 đến 12 sử dụng hoạt chất.

Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL) theo thời điểm danh nghĩa (nghĩa là các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) được thể hiện trong bảng dưới đây và được thể hiện ở dạng biểu đồ trong FIG.7A.

Thời gian	Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL)													
	Đối tượng số												Trung bình giả được	Trung bình (4-12)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
0	7,3	6,6	6,2	7,0	6,9	6,7	6,2	6,0	5,9	5,8	5,6	5,4	6,7	6,2
6	7,3	6,5	6,4	6,9	6,8	6,7	6,2	5,3	5,8	5,5	5,5	5,2	6,7	6,0
12	7,1	6,1	6,1	6,6	6,4	6,1	6,1	5,0	5,3	5,1	5,0	4,9	6,4	5,6
24	7,4	6,9	6,1	7,1	6,6	6,8	6,7	5,8	6,0	5,8	5,9	5,5	6,8	6,2
48	7,0	5,8	4,4	6,0	5,8	5,4	5,5	4,7	4,9	5,1	3,6	4,8	5,7	5,1
72	7,9	6,8	6,5	7,0	6,6	6,2	6,2	5,5	5,9	5,3	5,6	5,3	7,1	6,0
96	7,9	6,5	6,2	6,7	6,7	6,1	6,0	5,0	5,5	5,0	5,1	5,1	6,9	5,7
102	7,7	6,3	6,2	6,2	6,2	5,9	5,7	4,6	5,4	4,4	4,9	4,9	6,7	5,4
108	7,3	5,9	5,5	6,1	5,9	5,4	5,6	4,3	5,0	4,1	4,4	4,8	6,2	5,1
120	7,7	6,2	6,1	6,6	6,2	6,2	5,8	5,0	5,6	4,6	5,0	4,9	6,7	5,5
144	7,6	6,3	5,9	6,5	6,2	6,1	5,8	5,0	5,5	4,6	5,0	4,8	6,6	5,5
168	8,0	6,6	6,6	7,2	6,8	6,3	6,5	5,4	6,2	5,2	5,8	5,6	7,1	6,1
192	7,4	6,1	6,0	6,5	6,1	5,9	5,6	5,1	5,5	4,6	5,0	4,9	6,5	5,5

216	7,5	6,0	5,6	6,1	5,8	5,3	5,6	4,9	5,9	4,7	4,9	4,7	6,4	5,3
222	7,7	6,3	6,1	6,3	5,9	5,8	5,4	5,0	5,5	4,7	5,2	4,9	6,7	5,4
228	7,4	6,1	5,7	6,2	5,6	5,5	5,3	4,8	5,4	4,3	4,8	4,9	6,4	5,2
240	7,8	6,7	5,9	6,9	6,2	6,2	5,9	5,2	6,0	4,8	5,5	5,3	6,8	5,8
246	7,3	6,1	5,4	6,4	5,8	5,6	5,7	5,1	5,5	4,4	4,8	4,9	6,3	5,4
252	7,3	5,8	5,6	6,9	6,1	5,9	5,9	5,0	5,4	4,5	5,0	5,0	6,2	5,5
264	7,5	5,8	5,6	6,4	6,2	6,0	5,7	5,1	5,7	4,5	5,1	5,1	6,3	5,5
270	6,9	5,1	5,1	6,0	5,9	5,4	5,3	4,7	5,1	4,1	4,6	4,8	5,7	5,1
288	6,6	4,9	5,0	6,0	5,8	5,4	5,2	4,4	4,9	3,9	4,5	4,5	5,5	5,0
312	6,9	5,4	5,4	6,2	6,1	5,6	5,4	4,9	5,4	4,4	4,7	4,6	5,9	5,3

Thời điểm in đậm = thời điểm dùng liều

màu xám = sau khi dùng liều

% thay đổi sUA (so với giá trị ban đầu) theo thời điểm danh nghĩa (nghĩa là các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) được thể hiện trong bảng dưới đây và được thể hiện ở dạng biểu đồ trong FIG.7B.

Thời gian	% thay đổi sUA (so với giá trị ban đầu)													
	Đối tượng số												Trung bình Giả dược	Trung bình (4-12)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0,0	-1,5	3,2	-1,4	-1,4	0,0	0,0	-11,7	-1,7	-5,2	-1,8	-3,7	0,6	-3,0
12	-2,7	-7,6	-1,6	-5,7	-7,2	-9,0	-1,6	-16,7	-10,2	-12,1	-10,7	-9,3	-4,0	-9,2
24	1,4	4,5	-1,6	1,4	-4,3	1,5	8,1	-3,3	1,7	0,0	5,4	1,9	1,4	1,4
48	-4,1	-12,1	-29,0	-14,3	-15,9	-19,4	-11,3	-21,7	-16,9	-12,1	-35,7	-11,1	-15,1	-17,6
72	8,2	3,0	4,8	0,0	-4,3	-7,5	0,0	-8,3	0,0	-8,6	0,0	-1,9	5,3	-3,4
96	8,2	-1,5	0,0	-4,3	-2,9	-9,0	-3,2	-16,7	-6,8	-13,8	-8,9	-5,6	2,2	-7,9
102	5,5	-4,5	0,0	-11,4	-10,1	-11,9	-8,1	-23,3	-8,5	-24,1	-12,5	-9,3	0,3	-13,2
108	0,0	-10,6	-11,3	-12,9	-14,5	-19,4	-9,7	-28,3	-15,3	-29,3	-21,4	-11,1	-7,3	-18,0

120	5,5	-6,1	-1,6	-5,7	-10,1	-7,5	-6,5	-16,7	-5,1	-20,7	-10,7	-9,3	-0,7	-10,3
144	4,1	-4,5	-4,8	-7,1	-10,1	-9,0	-6,5	-16,7	-6,8	-20,7	-10,7	-11,1	-1,7	-11,0
168	9,6	0,0	6,5	2,9	-1,4	-6,0	4,8	-10,0	5,1	-10,3	3,6	3,7	5,4	-0,8
192	1,4	-7,6	-3,2	-7,1	-11,6	-11,9	-9,7	-15,0	-6,8	-20,7	-10,7	-9,3	-3,1	-11,4
216	2,7	-9,1	-9,7	-12,9	-15,9	-20,9	-9,7	-18,3	0,0	-19,0	-12,5	-13,0	-5,4	-13,6
222	5,5	-4,5	-1,6	-10,0	-14,5	-13,4	-12,9	-16,7	-6,8	-19,0	-7,1	-9,3	-0,2	-12,2
228	1,4	-7,6	-8,1	-11,4	-18,8	-17,9	-14,5	-20,0	-8,5	-25,9	-14,3	-9,3	-4,8	-15,6
240	6,8	1,5	-4,8	-1,4	-10,1	-7,5	-4,8	-13,3	1,7	-17,2	-1,8	-1,9	1,2	-6,3
246	0,0	-7,6	-12,9	-8,6	-15,9	-16,4	-8,1	-15,0	-6,8	-24,1	-14,3	-9,3	-6,8	-13,2
252	0,0	-12,1	-9,7	-1,4	-11,6	-11,9	-4,8	-16,7	-8,5	-22,4	-10,7	-7,4	-7,3	-10,6
264	2,7	-12,1	-9,7	-8,6	-10,1	-10,4	-8,1	-15,0	-3,4	-22,4	-8,9	-5,6	-6,4	-10,3
270	-5,5	-22,7	-17,7	-14,3	-14,5	-19,4	-14,5	-21,7	-13,6	-29,3	-17,9	-11,1	-15,3	-17,4
288	-9,6	-25,8	-19,4	-14,3	-15,9	-19,4	-16,1	-26,7	-16,9	-32,8	-19,6	-16,7	-18,3	-19,8
312	-5,5	-18,2	-12,9	-11,4	-11,6	-16,4	-12,9	-18,3	-8,5	-24,1	-16,1	-14,8	-12,2	-14,9

Thời điểm in đậm = thời điểm dùng liều

màu xám = sau khi dùng liều

Ví dụ 6B: Các kết quả thử nghiệm lâm sàng đa liều đối với Nhóm 8

Axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được đánh giá theo thử nghiệm lâm sàng được mô tả trên đây trong Ví dụ 5.

Các kết quả đối với mười đối tượng trong nhóm 8, nhận 5mg hoạt chất hoặc giả dược, một lần hằng ngày trong 10 ngày, được thể hiện dưới đây. Các đối tượng 1, 2 và 3 sử dụng giả dược; các đối tượng từ 4 đến 10 sử dụng hoạt chất.

Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL) theo thời điểm theo danh nghĩa (nghĩa là các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) được thể hiện trong bảng dưới đây và được thể hiện ở dạng biểu đồ trong FIG.8A.

Thời gian	Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL)											
	Đối tượng số										Trung bình Giả được	Trung bình (4-10)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
0	6,5	6,3	5,4	6,5	6,5	6,0	5,8	5,6	5,5	5,3	6,1	5,9
6	6,9	6,6	5,8	5,3	5,3	4,8	4,8	4,3	3,8	4,5	6,4	4,7
12	6,7	6,2	5,4	5,2	5,3	4,5	4,6	3,9	3,3	4,0	6,1	4,4
24	6,7	6,3	5,2	5,3	5,6	5,0	5,4	4,2	3,4	3,8	6,1	4,7
48	7,4	6,5	5,6	5,2	4,1	4,4	5,1	3,7	3,1	3,0	6,5	4,1
72	7,1	5,9	5,3	4,5	4,2	4,3	4,7	3,5	3,0	3,2	6,1	3,9
96	8,0	6,3	5,7	4,6	4,3	4,2	4,8	3,7	3,5	3,6	6,7	4,1
102	8,0	6,8	6,0	4,1	3,7	3,8	4,2	3,1	3,0	3,7	6,9	3,7
108	7,2	6,2	5,5	4,4	3,8	3,4	4,0	2,9	2,8	3,4	6,3	3,5
120	7,4	6,6	5,6	4,9	4,4	4,3	4,6	3,9	3,1	3,7	6,5	4,1
144	8,0	6,3	6,1	4,4	4,0	3,7	4,4	3,6	3,3	3,3	6,8	3,8
168	6,8	5,9	5,5	4,1	3,6	3,7	4,4	3,5	3,3	2,9	6,1	3,6
192	7,3	6,0	5,5	4,4	3,8	3,6	4,8	3,6	3,1	3,2	6,3	3,8
216	7,5	6,1	6,6	4,4	4,4	3,9	4,4	3,3	4,1	3,0	6,7	3,9
222	7,6	6,7	6,8	4,0	3,9	3,7	3,9	3,1	3,2	3,1	7,0	3,6
228	7,1	6,2	6,3	4,1	3,9	3,4	3,7	3,1	3,2	2,8	6,5	3,5
240	6,9	6,4	6,4	4,7	4,5	4,0	4,3	4,1	3,6	3,2	6,6	4,1
246	6,3	5,7	5,9	4,4	4,0	3,8	4,1	3,9	3,3	3,0	6,0	3,8
252	5,8	5,3	5,4	4,2	3,7	3,3	4,0	3,8	3,2	2,9	5,5	3,6
264	5,7	5,3	5,7	4,4	4,0	4,0	4,2	4,1	4,0	3,3	5,6	4,0
270	5,6	5,3	5,5	5,0	4,4	4,5	5,0	4,7	4,0	4,1	5,5	4,5
288	5,7	5,4	5,5	4,9	4,3	4,1	4,8	4,8	4,2	3,8	5,5	4,4
312	5,6	6,1	5,8	5,6	4,7	4,9	5,5	5,2	4,9	4,6	5,8	5,1

Thời điểm in đậm = thời điểm dùng liều

màu xám = sau khi dùng liều

% thay đổi sUA (so với giá trị ban đầu) theo thời điểm theo danh nghĩa (nghĩa là các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) được thể hiện trong bảng dưới đây và được thể hiện ở dạng biểu đồ trong FIG.8B.

Thời gian	% thay đổi sUA (so với giá trị ban đầu)											
	Đối tượng số										Trung bình	Trung bình
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Giả được	(4-12)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	6,2	4,8	7,4	-18,5	-18,5	-20,0	-17,2	-23,2	-30,9	-15,1	6,1	-20,5
12	3,1	-1,6	0,0	-20,0	-18,5	-25,0	-20,7	-30,4	-40,0	-24,5	0,5	-25,6
24	3,1	0,0	-3,7	-18,5	-13,8	-16,7	-6,9	-25,0	-38,2	-28,3	-0,2	-21,1
48	13,8	3,2	3,7	-20,0	-36,9	-26,7	-12,1	-33,9	-43,6	-43,4	6,9	-30,9
72	9,2	-6,3	-1,9	-30,8	-35,4	-28,3	-19,0	-37,5	-45,5	-39,6	0,3	-33,7
96	23,1	0,0	5,6	-29,2	-33,8	-30,0	-17,2	-33,9	-36,4	-32,1	9,6	-30,4
102	23,1	7,9	11,1	-36,9	-43,1	-36,7	-27,6	-44,6	-45,5	-30,2	14,0	-37,8
108	10,8	-1,6	1,9	-32,3	-41,5	-43,3	-31,0	-48,2	-49,1	-35,8	3,7	-40,2
120	13,8	4,8	3,7	-24,6	-32,3	-28,3	-20,7	-30,4	-43,6	-30,2	7,4	-30
144	23,1	0,0	13,0	-32,3	-38,5	-38,3	-24,1	-35,7	-40,0	-37,7	12,0	-35,2
168	4,6	-6,3	1,9	-36,9	-44,6	-38,3	-24,1	-37,5	-40,0	-45,3	0,1	-38,1
192	12,3	-4,8	1,9	-32,3	-41,5	-40,0	-17,2	-35,7	-43,6	-39,6	3,1	-35,7
216	15,4	-3,2	22,2	-32,3	-32,3	-35,0	-24,1	-41,1	-25,5	-43,4	11,5	-33,4
222	16,9	6,3	25,9	-38,5	-40,0	-38,3	-32,8	-44,6	-41,8	-41,5	16,4	-39,6
228	9,2	-1,6	16,7	-36,9	-40,0	-43,3	-36,2	-44,6	-41,8	-47,2	8,1	-41,4
240	6,2	1,6	18,5	-27,7	-30,8	-33,3	-25,9	-26,8	-34,5	-39,6	8,8	-31,2
246	-3,1	-9,5	9,3	-32,3	-38,5	-36,7	-29,3	-30,4	-40,0	-43,4	-1,1	-35,8
252	-10,8	-15,9	0,0	-35,4	-43,1	-45,0	-31,0	-32,1	-41,8	-45,3	-8,9	-39,1

264	-12,3	-15,9	5,6	-32,3	-38,5	-33,3	-27,6	-26,8	-27,3	-37,7	-7,5	-31,9
270	-13,8	-15,9	1,9	-23,1	-32,3	-25,0	-13,8	-16,1	-27,3	-22,6	-9,3	-22,9
288	-12,3	-14,3	1,9	-24,6	-33,8	-31,7	-17,2	-14,3	-23,6	-28,3	-8,2	-24,8
312	-13,8	-3,2	7,4	-13,8	-27,7	-18,3	-5,2	-7,1	-10,9	-13,2	-3,2	-13,7

Thời điểm in đậm = thời điểm dùng liều

màu xám = sau khi dùng liều

Ví dụ 6C: Các kết quả thử nghiệm lâm sàng đa liều đối với Nhóm 9

Axit 2-((3-(4-xyanonaphthalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-metylpropanoic được đánh giá theo thử nghiệm lâm sàng được mô tả trên đây trong Ví dụ 5.

Các kết quả đối với mười một đối tượng trong nhóm 9, nhận 10mg hoạt chất hoặc giả dược, một lần hằng ngày trong 10 ngày, được thể hiện dưới đây. Các đối tượng 1 và 2 sử dụng giả dược; các đối tượng 3-11 sử dụng hoạt chất.

Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL) theo thời điểm theo danh nghĩa (nghĩa là các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) được thể hiện trong bảng dưới đây, và được thể hiện ở dạng biểu đồ trong FIG.9A.

Thời gian	Nồng độ sUA tuyệt đối (mg/dL)												
	Đối tượng số											Trung bình Giả dược	Trung bình (3-11)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
0	7,8	5,8	8,0	7,3	6,8	6,6	6,4	6,2	5,6	5,4	5,2	6,8	6,4
6	8,0	6,0	6,2	5,2	4,4	4,5	4,1	4,2	4,1	4,0	3,5	7,0	4,5
12	7,5	5,8	6,5	4,7	4,1	3,2	3,5	4,2	3,6	3,8	3,0	6,7	4,1
24	7,8	6,1	6,8	5,2	4,0	3,3	4,2	4,2	4,8	3,6	3,2	7,0	4,4
48	8,3	6,8	5,5	5,1	3,3	3,6	4,4	4,0	4,7	3,4	3,3	7,6	4,1

72	7,3	6,0	4,4	4,0	2,7	3,0	3,6	3,0	3,5	2,6	2,2	6,7	3,2
96	6,7	5,6	3,9	3,7	2,3	2,9	3,1	2,8	3,2	2,5	2,2	6,2	3,0
102	7,0	6,2	3,9	3,1	2,4	3,0	3,4	2,7	2,8	2,7	1,8	6,6	2,9
108	6,6	5,9	3,9	3,0	2,1	2,3	3,1	2,8	2,8	2,7	1,9	6,3	2,7
120	7,3	6,2	4,6	3,8	2,7	2,9	3,8	3,6	3,6	2,9	2,5	6,8	3,4
144	7,6	6,0	4,8	3,5	2,8	3,1	3,8	4,7	3,6	3,0	2,6	6,8	3,5
168	7,2	5,9	4,9	3,2	2,4	2,9	3,3	4,1	3,3	2,5	2,4	6,6	3,2
192	6,8	5,5	4,2	3,0	2,0	2,3	3,2	3,1	3,1	2,3	2,2	6,2	2,8
216	7,3	6,0	4,5	3,2	2,4	2,9	NA	3,2	3,5	2,6	2,5	6,7	3,1
222	7,6	6,1	3,9	2,6	2,1	2,6	NA	2,7	3,4	2,6	2,3	6,9	2,8
228	7,4	6,1	3,7	2,4	2,1	2,3	2,9	2,5	3,1	2,7	2,3	6,8	2,7
240	7,8	6,2	4,9	3,6	2,7	2,5	4,1	3,1	3,6	2,4	2,7	7,0	3,3
246	7,6	6,1	5,4	3,6	3,2	3,2	4,3	3,6	4,0	2,5	3,1	6,9	3,7
252	7,3	6,0	5,3	3,3	3,1	3,1	4,4	3,9	3,7	2,7	2,9	6,7	3,6
264	7,1	6,0	5,7	3,6	3,4	3,7	4,9	4,2	3,8	2,7	3,2	6,6	3,9
270	6,7	5,8	5,7	3,8	3,5	4,2	5,1	4,6	4,0	2,7	3,2	6,3	4,1
288	6,4	5,4	5,7	4,0	3,7	4,4	4,8	4,8	3,9	2,8	3,3	5,9	4,2
312	6,8	5,7	6,5	4,8	4,3	5,0	5,5	5,2	4,3	3,3	3,8	6,3	4,7

Thời điểm in đậm = thời điểm dùng liều

màu xám = sau khi dùng liều

% thay đổi sUA (so với giá trị ban đầu) theo thời điểm theo danh nghĩa (nghĩa là các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) được thể hiện trong bảng dưới đây và được thể hiện ở dạng biểu đồ trong FIG.9B.

Thời gian	% thay đổi sUA (so với giá trị ban đầu)												
	Đối tượng số											Trung bình Giả được	Trung bình (3-11)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	2,6	3,4	-22,5	-28,8	-35,3	-31,8	-35,9	-32,3	-26,8	-25,9	-32,7	3,0	-30,2
12	-3,8	0,0	-18,8	-35,6	-39,7	-51,5	-45,3	-32,3	-35,7	-29,6	-42,3	-1,9	-36,8
24	0,0	5,2	-15,0	-28,8	-41,2	-50,0	-34,4	-32,3	-14,3	-33,3	-38,5	2,6	-32,0
48	6,4	17,2	-31,3	-30,1	-51,5	-45,5	-31,3	-35,5	-16,1	-37,0	-36,5	11,8	-35,0
72	-6,4	3,4	-45,0	-45,2	-60,3	-54,5	-43,8	-51,6	-37,5	-51,9	-57,7	-1,5	-49,7
96	-14,1	-3,4	-51,3	-49,3	-66,2	-56,1	-51,6	-54,8	-42,9	-53,7	-57,7	-8,8	-53,7
102	-10,3	6,9	-51,3	-57,5	-64,7	-54,5	-46,9	-56,5	-50,0	-50,0	-65,4	-1,7	-55,2
108	-15,4	1,7	-51,3	-58,9	-69,1	-65,2	-51,6	-54,8	-50,0	-50,0	-63,5	-6,9	-57,2
120	-6,4	6,9	-42,5	-47,9	-60,3	-56,1	-40,6	-41,9	-35,7	-46,3	-51,9	0,3	-47,0
144	-2,6	3,4	-40,0	-52,1	-58,8	-53,0	-40,6	-24,2	-35,7	-44,4	-50,0	0,4	-44,3
168	-7,7	1,7	-38,7	-56,2	-64,7	-56,1	-48,4	-33,9	-41,1	-53,7	-53,8	-3,0	-49,6
192	-12,8	-5,2	-47,5	-58,9	-70,6	-65,2	-50,0	-50,0	-44,6	-57,4	-57,7	-9,0	-55,8
216	-6,4	3,4	-43,8	-56,2	-64,7	-56,1	NA	-48,4	-37,5	-51,9	-51,9	-1,5	-51,3
222	-2,6	5,2	-51,3	-64,4	-69,1	-60,6	NA	-56,5	-39,3	-51,9	-55,8	1,3	-56,1
228	-5,1	5,2	-53,8	-67,1	-69,1	-65,2	-54,7	-59,7	-44,6	-50,0	-55,8	0,1	-57,8
240	0,0	6,9	-38,7	-50,7	-60,3	-62,1	-35,9	-50,0	-35,7	-55,6	-48,1	3,5	-48,6
246	-2,6	5,2	-32,5	-50,7	-52,9	-51,5	-32,8	-41,9	-28,6	-53,7	-40,4	1,3	-42,8
252	-6,4	3,4	-33,8	-54,8	-54,4	-53,0	-31,3	-37,1	-33,9	-50,0	-44,2	-1,5	-43,6
264	-9,0	3,4	-28,8	-50,7	-50,0	-43,9	-23,4	-32,3	-32,1	-50,0	-38,5	-2,8	-38,9
270	-14,1	0,0	-28,8	-47,9	-48,5	-36,4	-20,3	-25,8	-28,6	-50,0	-38,5	-7,1	-36,1

288	-17,9	-6,9	-28,8	-45,2	-45,6	-33,3	-25,0	-22,6	-30,4	-48,1	-36,5	-12,4	-35,1
312	-12,8	-1,7	-18,8	-34,2	-36,8	-24,2	-14,1	-16,1	-23,2	-38,9	-26,9	-7,3	-25,9

Thời điểm in đậm = thời điểm dùng liều

màu xám = sau khi dùng liều

sUA tuyệt đối và % thay đổi sUA theo thời điểm theo danh nghĩa (nghĩa là các ngày từ 0 đến 9 dùng liều một lần hằng ngày, cộng với các ngày từ 10 đến 13, sau khi dùng liều) đối với các nhóm 7, 8 và 9 (1mg, 5mg và 10mg, tất cả ở trạng thái đói; các nhóm giả dược gom lại) được thể hiện ở dạng biểu đồ trong các FIG. 10A và 10B, một cách tương ứng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa ít hơn 50mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic, hoặc muối dược dụng của nó.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 20mg, khoảng 10mg, hoặc khoảng 5mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic, hoặc muối dược dụng của nó.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa ít hơn 20mg 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic, hoặc muối dược dụng.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa ít hơn 10mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic, hoặc muối dược dụng.
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa ít hơn 5mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic, hoặc muối dược dụng.
6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa ít hơn 50mg, ít hơn 20mg, hoặc ít hơn 5mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic.
7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 20mg, khoảng 10mg, hoặc khoảng 5mg axit 2-((3-(4-xyanonaphtalen-1-yl)pyridin-4-yl)thio)-2-methylpropanoic.
8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dược phẩm này là dạng viên nang hoặc viên nén.

Fig.1A

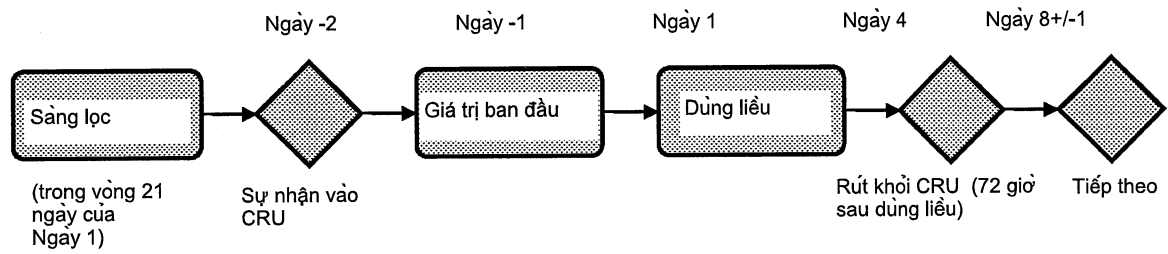


Fig.1B

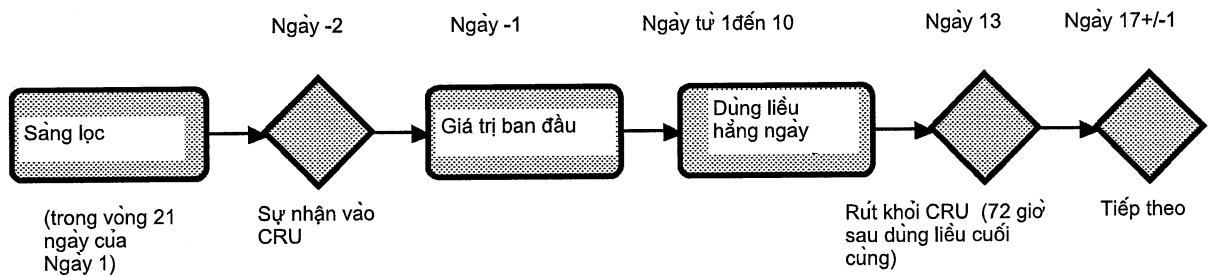


Fig.2A

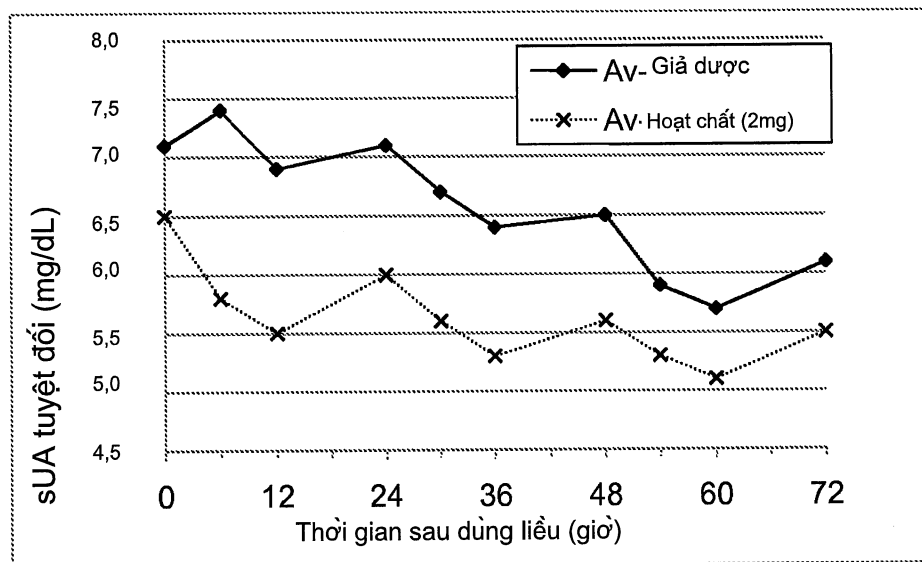


Fig.2B

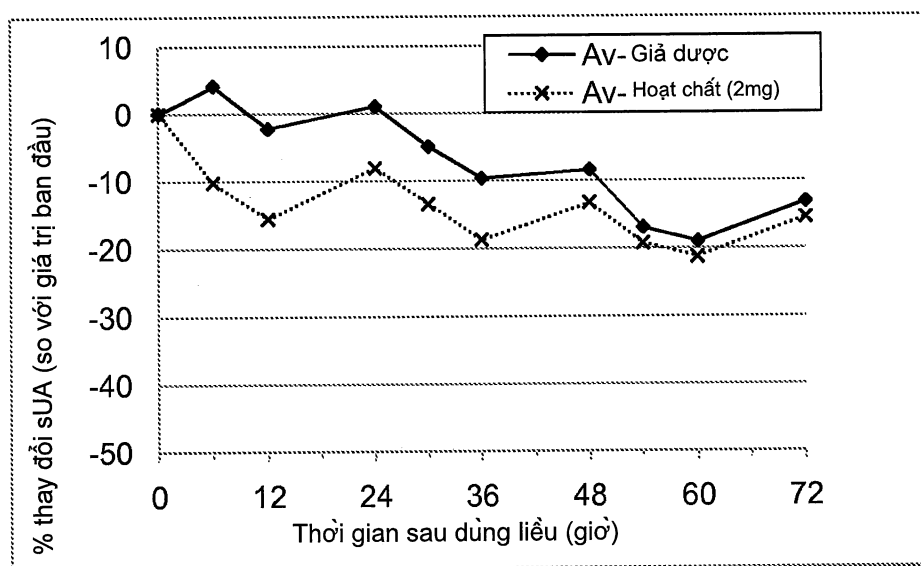


Fig.3A

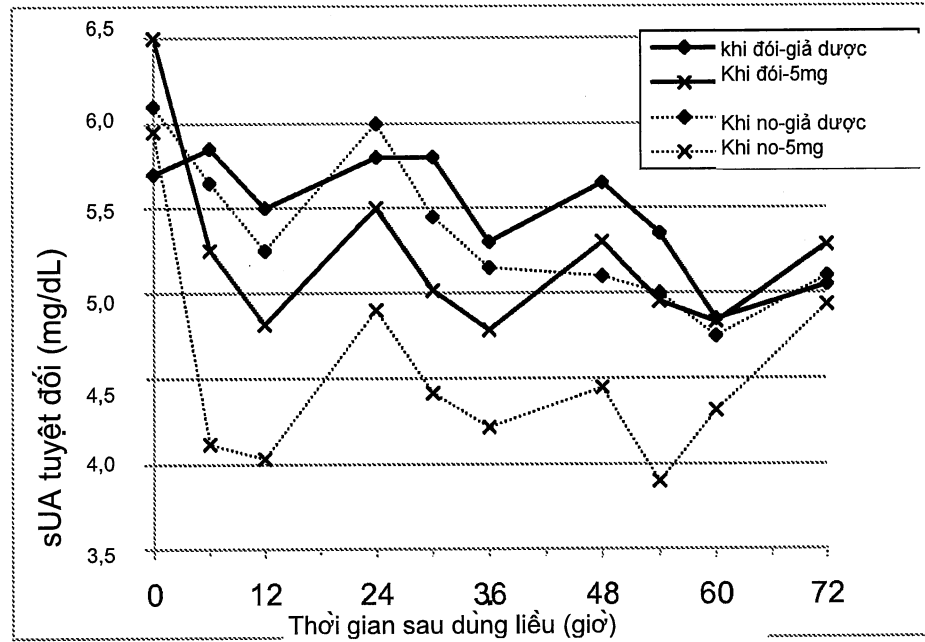


Fig.3B

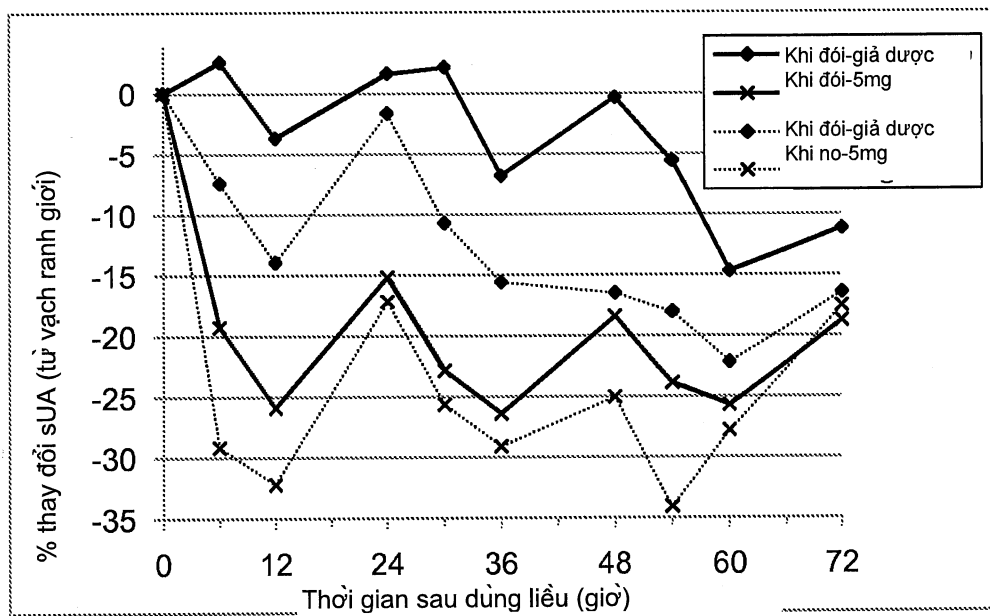


Fig.4A

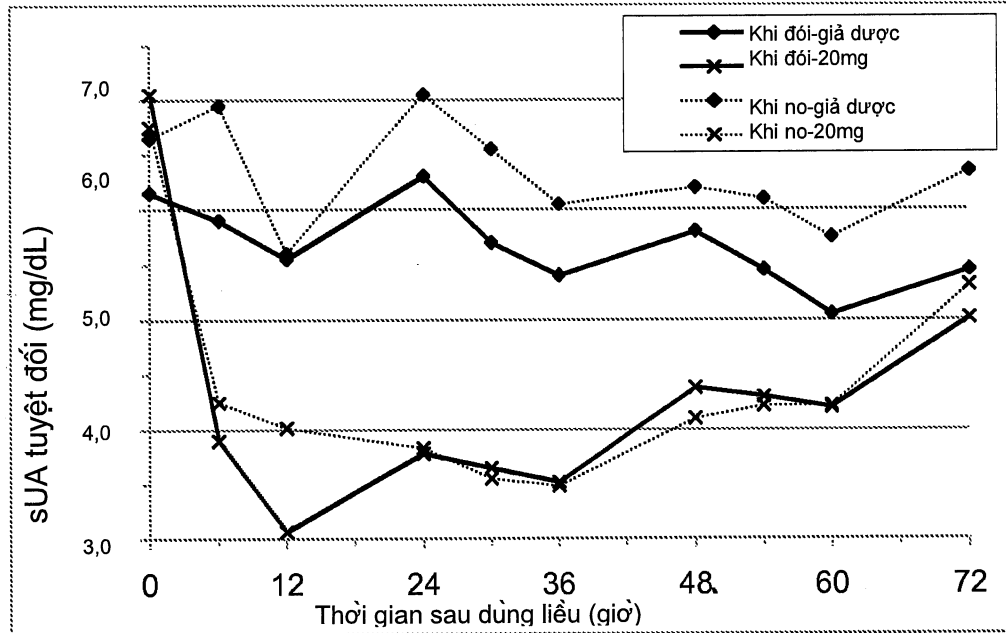


Fig.4B

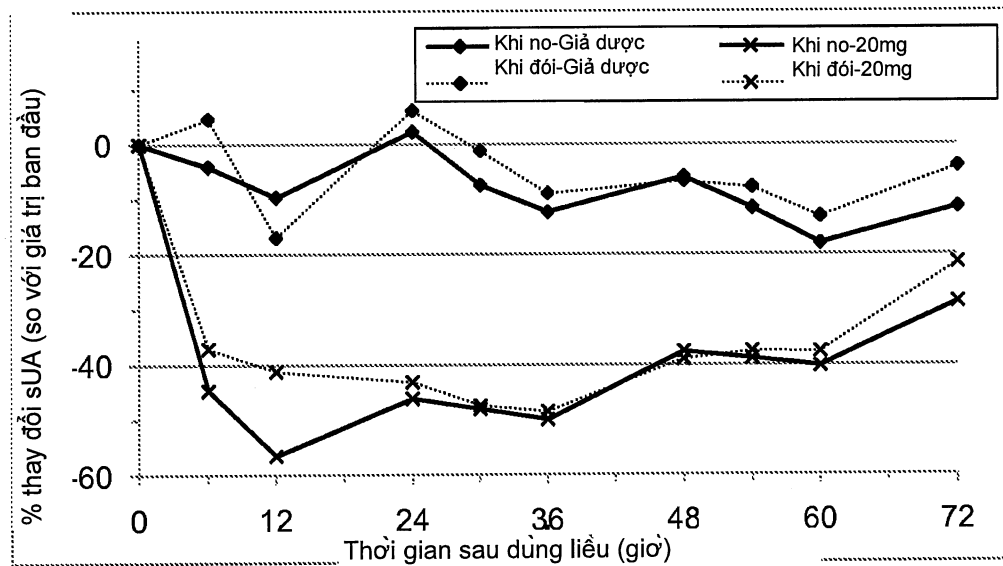


Fig.5A

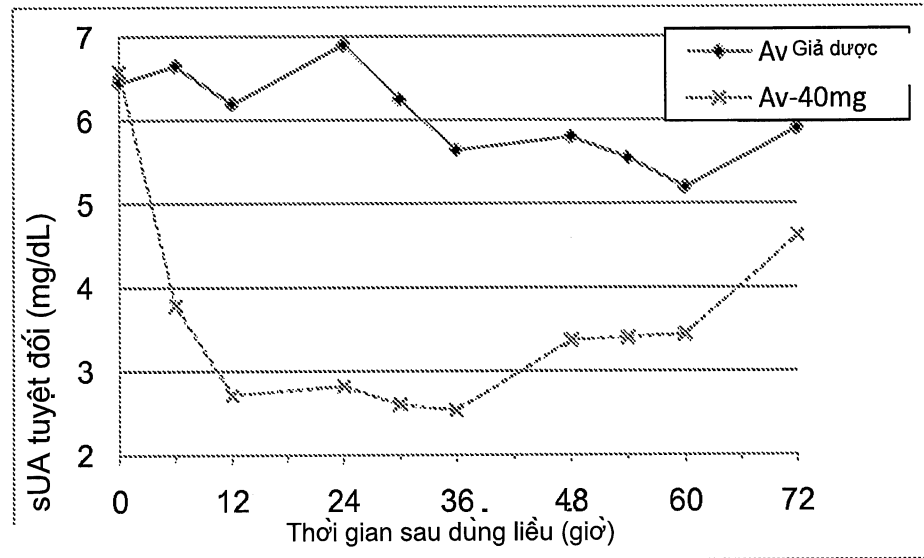


Fig.5B

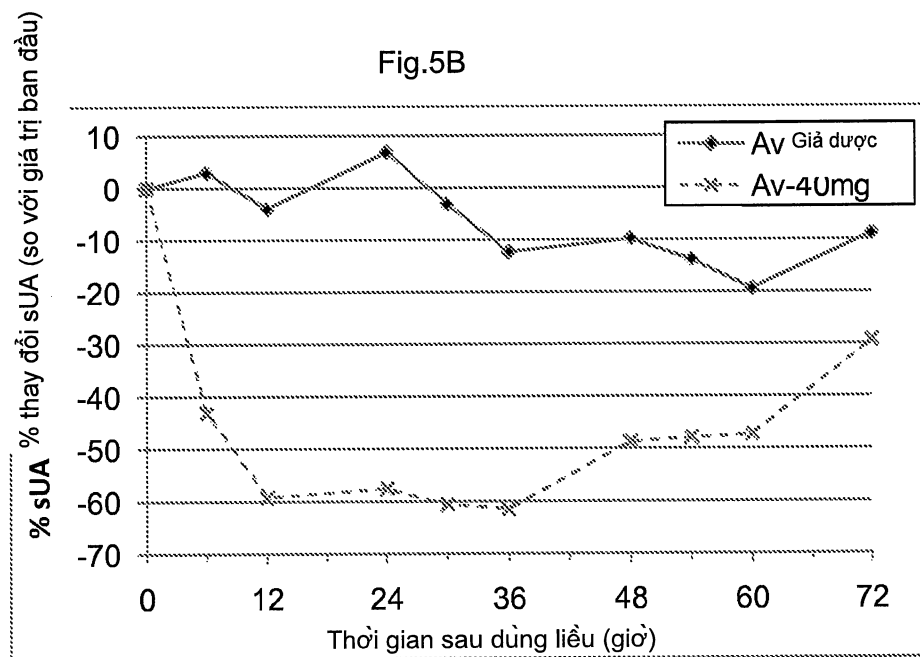


Fig.6A

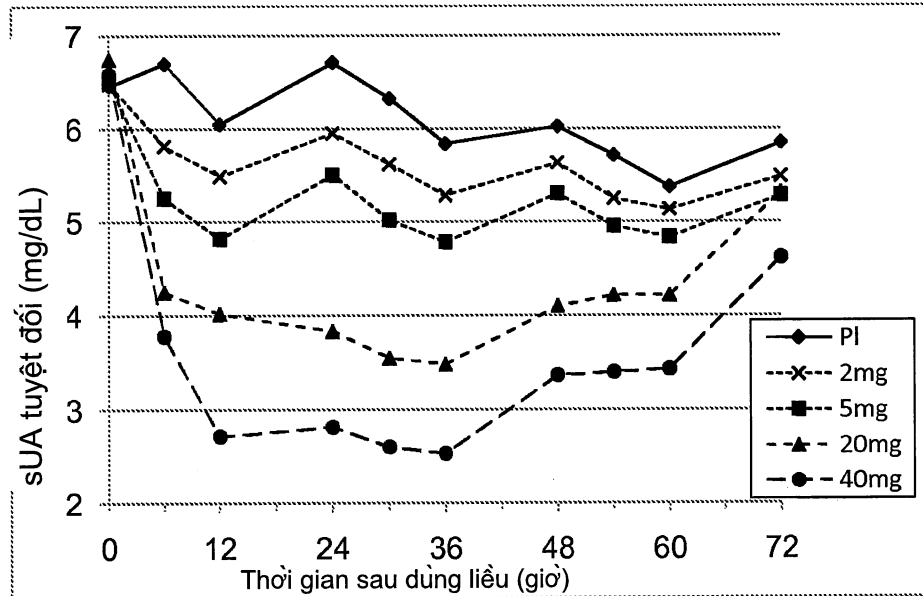


Fig.6B

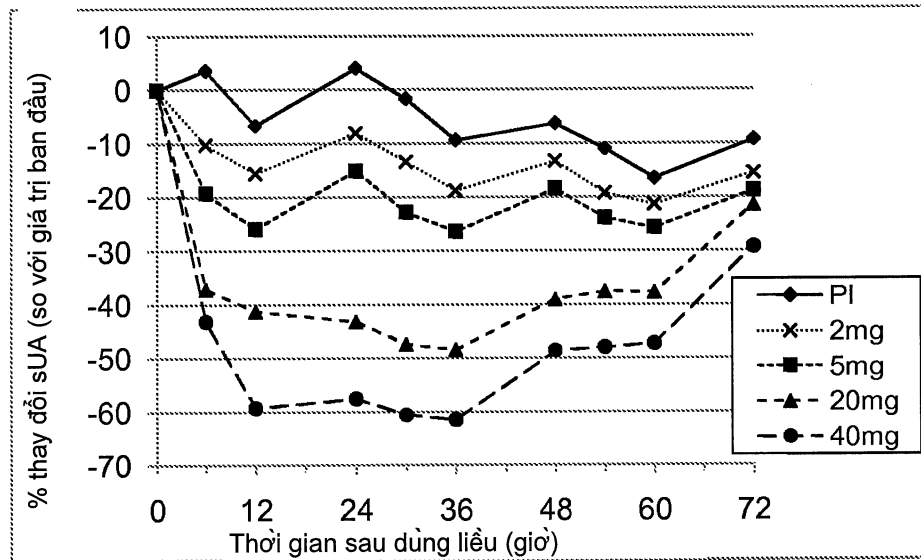


Fig.7A

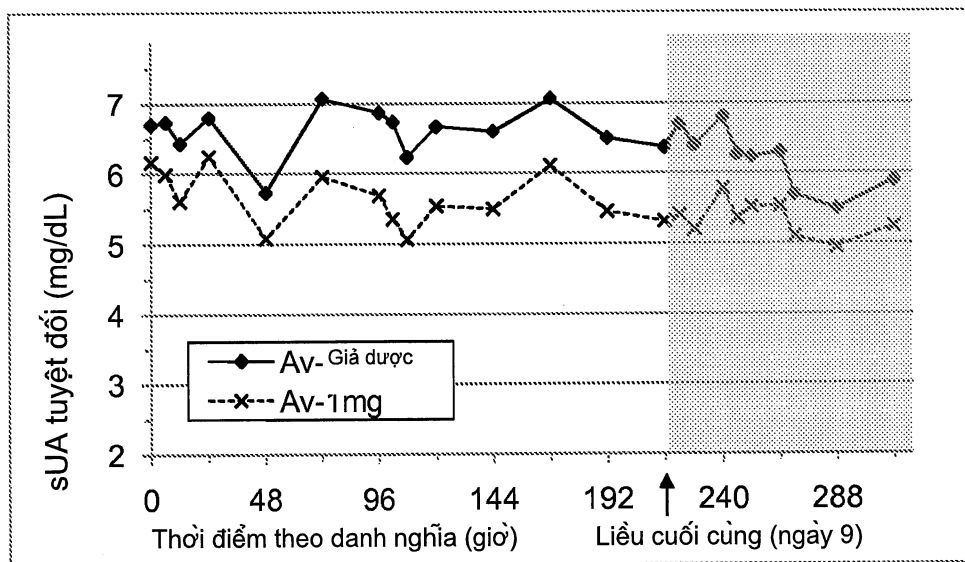


Fig.7B

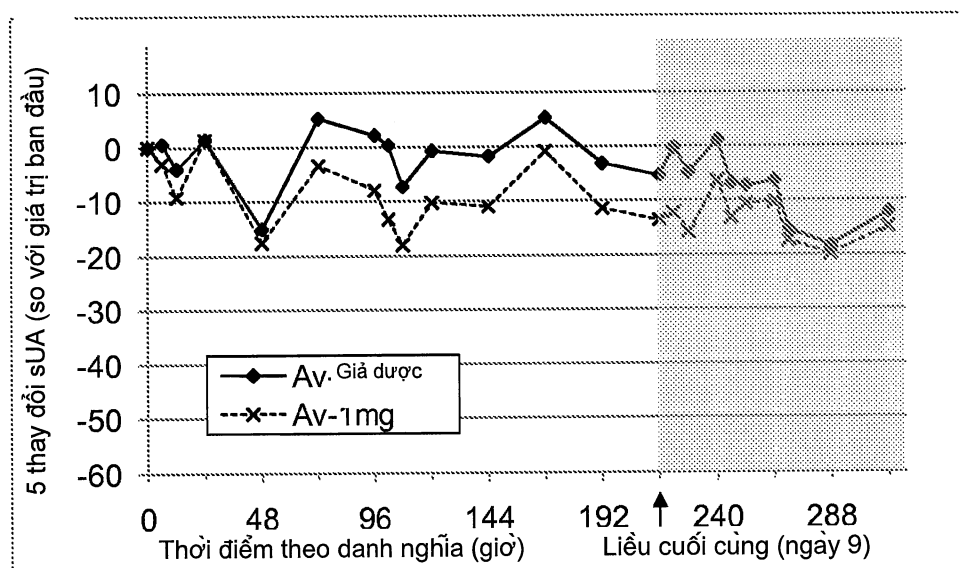


Fig.8A

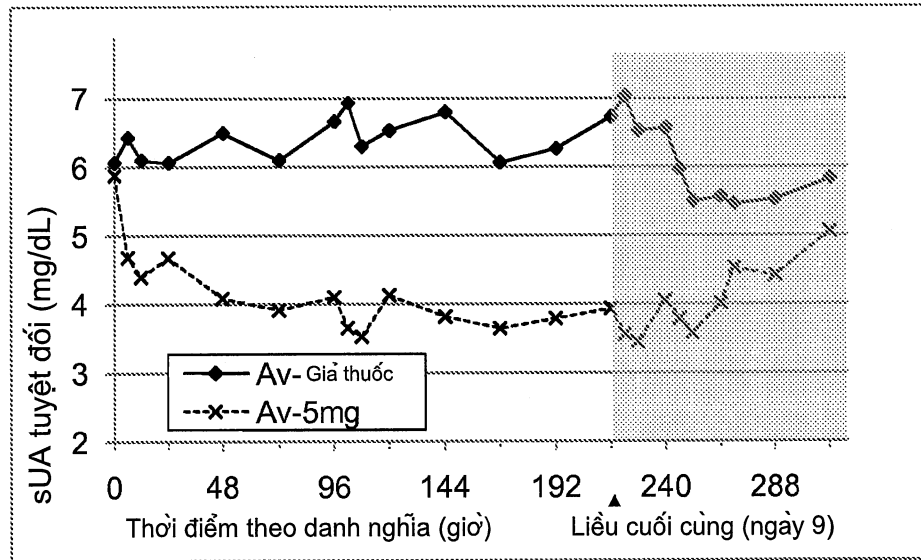


Fig.8B

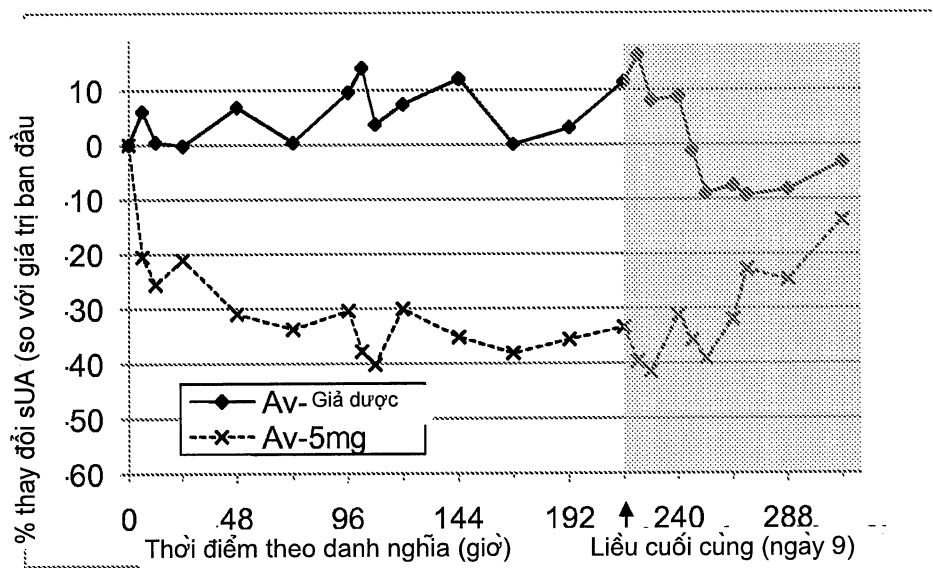


Fig.9A

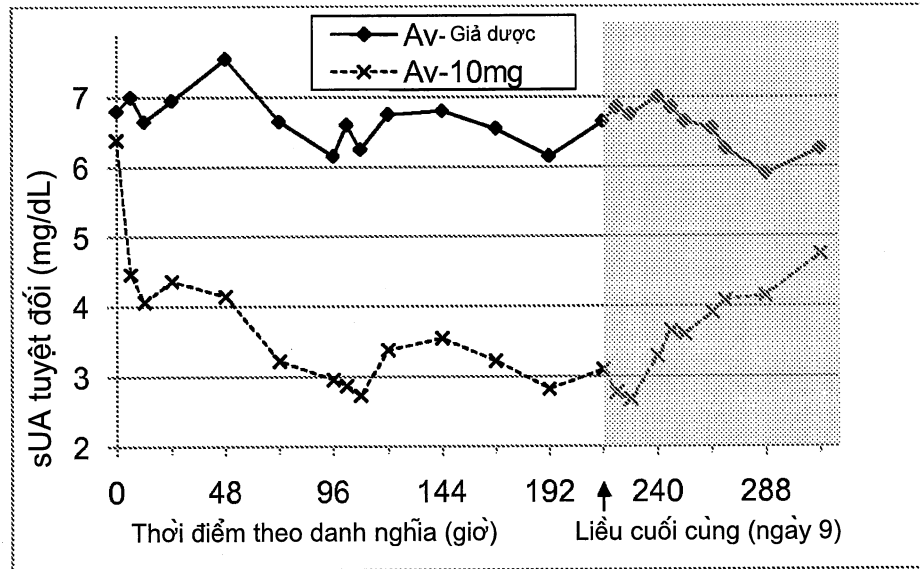


Fig.9B

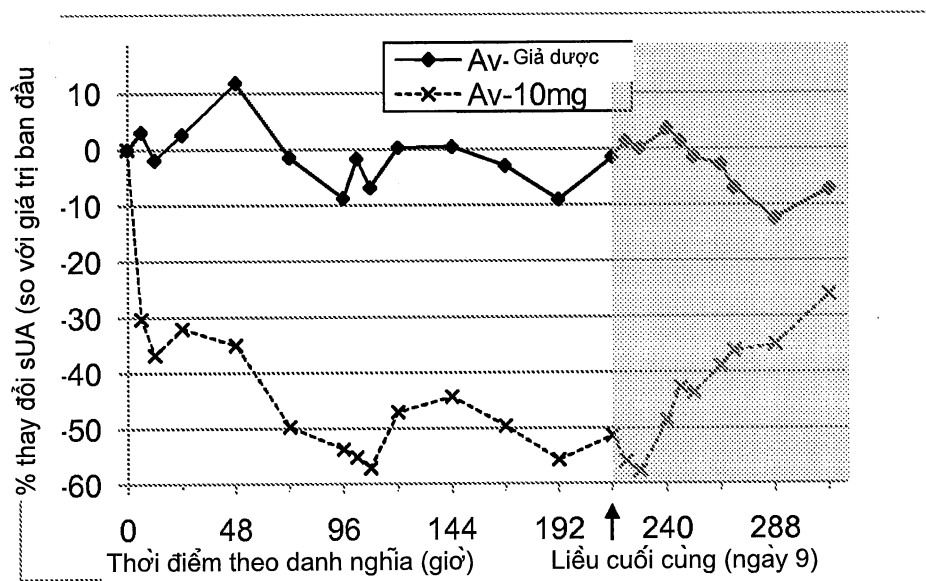


Fig.10A

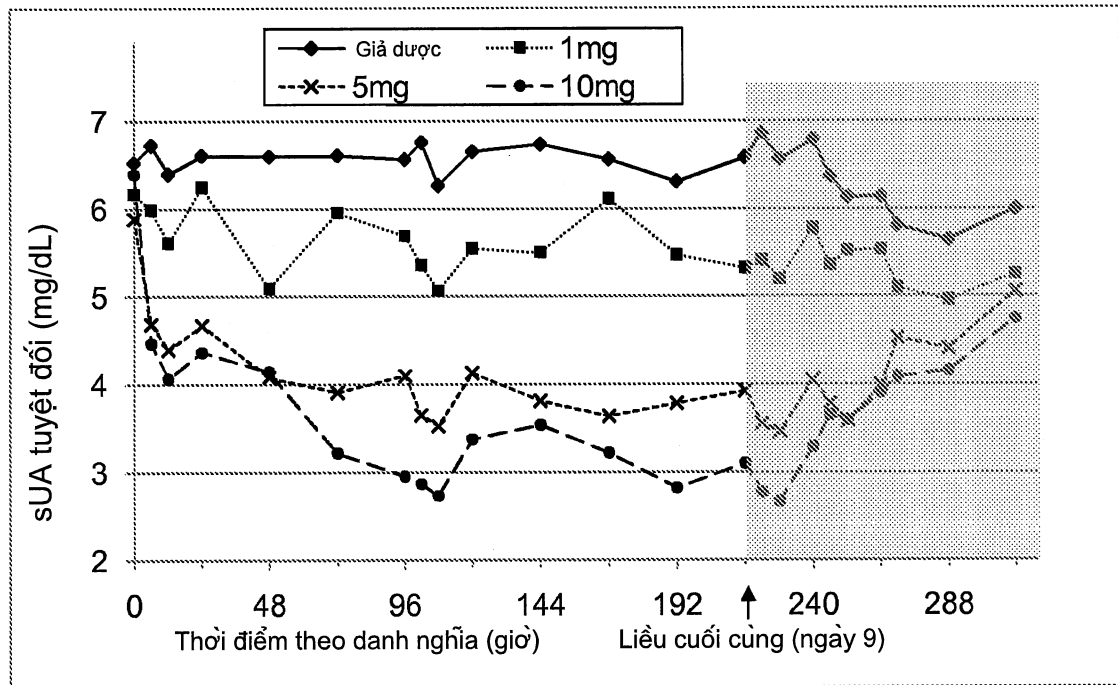


Fig.10B

