



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0037284

(51)⁷ A61K 49/00; C07D 241/20; A61P 13/12 (13) B

(21) 1-2019-05629

(22) 26/10/2018

(86) PCT/US2018/057820 26/10/2018

(87) WO2019/084475 02/05/2019

(30) 62/577,962 27/10/2017 US

(45) 25/10/2023 427

(43) 27/07/2020 388ASC

(73) MEDIBEACON INC. (US)

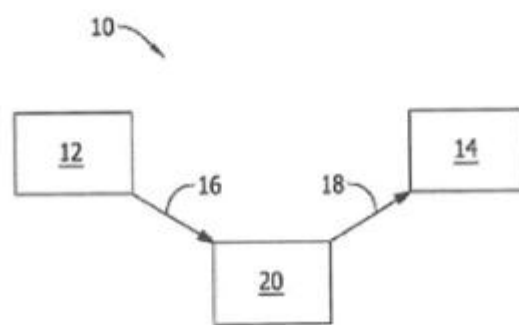
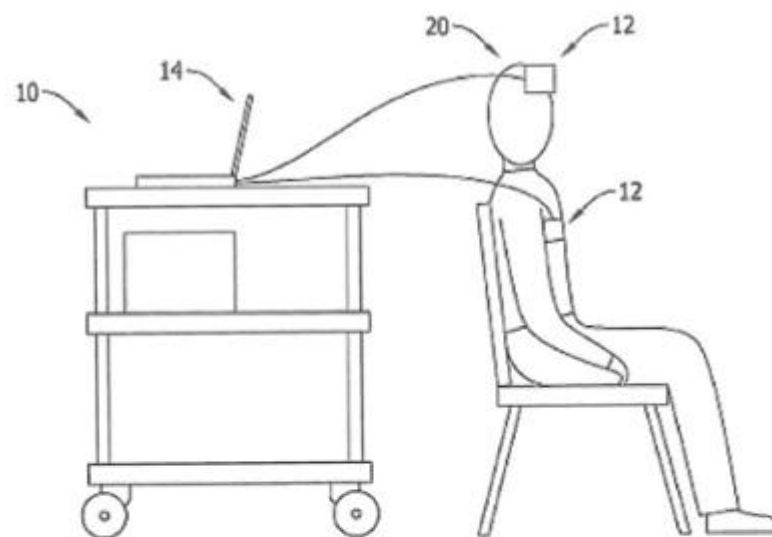
1100 Corporate Square Drive, Helix Center, Suite 175, St. Louis, Missouri 63132,
United States of America

(72) DEBRECZENY, Martin P. (US); RAJAGOPALAN, Raghavan (US); DORSHOW,
Richard B. (US); NEUMANN, William L. (US); ROGERS, Thomas E. (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỆ THỐNG ĐỂ XÁC ĐỊNH ĐỘ LỘC CẦU THẬN (GFR) THỜI GIAN THỰC Ở
BỆNH NHÂN

(57) Sáng chế đề cập đến hệ thống và phương pháp để xác định độ lọc cầu thận hoặc đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân cần đánh giá. Hệ thống bao gồm thiết bị tính toán, nguồn điện, một hoặc nhiều cảm biến, và ít nhất một chất đánh dấu mà chất này phát huỳnh quang khi được tiếp xúc với bức xạ điện từ. Bức xạ điện từ được phát hiện nhờ sử dụng cảm biến, và tốc độ mà huỳnh quang suy giảm ở bệnh nhân được sử dụng để tính toán độ lọc cầu thận ở bệnh nhân.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập chung đến phương pháp và dược phẩm chứa các dẫn xuất pyrazin để đánh giá chức năng thận của bệnh nhân cần được đánh giá.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Suy thận cấp (Acute renal failure - ARF) là một căn bệnh phổ biến ở bệnh nhân nhập vào các bệnh viện nội - ngoại khoa chung. Gần một nửa số bệnh nhân mà phát triển suy thận cấp tử vong trực tiếp do ARF hoặc do các biến chứng kết hợp với tình trạng bệnh lý tiềm ẩn, trong khi những người sống sót đối mặt với sự tăng cao rõ rệt về tỷ lệ mắc bệnh và thời gian nằm viện kéo dài. Việc chẩn đoán sớm nói chung được cho là có tầm quan trọng vì suy thận thường không có triệu chứng và diễn hình đòi hỏi sự theo dõi cẩn thận về các chất chỉ dấu chức năng thận trong máu. Tốt hơn cần giám sát tích cực chức năng thận của bệnh nhân nhằm để tối thiểu hóa nguy cơ suy thận cấp gây ra bởi các tình trạng lâm sàng, sinh lý và bệnh lý khác nhau. Việc giám sát tích cực như vậy có xu hướng đặc biệt quan trọng trong trường hợp bệnh nhân bị ốm hoặc tổn thương trầm trọng, vì tỷ lệ lớn các bệnh nhân này có xu hướng đối mặt với nguy cơ bị suy đa cơ quan (multiple organ failure - MOF) tiềm ẩn dẫn tới tử vong. MOF là hội chứng suy liên tục phổi, gan và thận và được gây ra bởi một hoặc nhiều trong số tổn thương phổi cấp (acute lung injury - ALI), hội chứng suy hô hấp tiến triển ở người lớn (adult respiratory distress syndrome - ARDS), tăng chuyển hóa, huyết áp thấp, ổ viêm lâu dài và hội chứng nhiễm trùng huyết. Các dấu hiệu mô học thông thường của huyết áp thấp và sốc dẫn đến MOF thường bao gồm hoại tử mô, sung huyết mạch máu, phù kẽ và phù tế bào, xuất huyết và vi huyết khối. Những thay đổi này thường ảnh hưởng đến phổi, gan, thận, ruột, tuyến thượng thận, não và tụy theo thứ tự giảm dần về tần suất. Sự chuyển tiếp từ các giai đoạn chấn thương sớm sang MOF lâm sàng thường tương ứng với mức độ cụ thể của suy gan và suy thận cũng như sự thay đổi về nguy cơ mắc bệnh từ khoảng 30% tới khoảng 50%.

Trước đây, chức năng thận của bệnh nhân được xác định nhờ sử dụng các phép đo thô sơ về lượng nước tiểu đầu ra và các mức creatinin huyết tương của bệnh nhân. Các giá trị này thường dẫn đến sai lệch vì các giá trị này bị tác động bởi tuổi tác, tình trạng hydrat hóa, sự tưới máu thận, khối cơ, chế độ ăn đưa vào, và nhiều biến số lâm

sàng và nhân trắc khác. Ngoài ra, giá trị đơn lẻ thu được nhiều giờ sau khi lấy mẫu có thể khó tương quan với các sự kiện sinh lý khác như áp lực máu, hiệu suất tim, tình trạng hydrat hóa và các sự kiện lâm sàng cụ thể khác (ví dụ, xuất huyết, nhiễm khuẩn huyết, các hiệu chỉnh thông khí và các yếu tố khác).

Bệnh thận mạn tính (Chronic Kidney Disease - CKD) là một tình trạng nội khoa đặc trưng bởi sự mất dần chức năng thận theo thời gian. Nó bao gồm các tình trạng mà chúng làm hư tổn thận và làm giảm khả năng loại thải một cách thích hợp các sản phẩm phế thải ra khỏi máu của một cá thể. Các biến chứng của bệnh thận mạn tính bao gồm huyết áp cao, thiếu máu (lượng máu giảm), xương yếu, sức khỏe dinh dưỡng kém và tổn thương thần kinh ngoài nguy cơ cao về bệnh tim. Theo Tổ chức thận quốc gia (the National Kidney Foundation), gần hai phần ba trong số tất cả các trường hợp bị bệnh thận mạn tính đều do tiểu đường hoặc cao huyết áp gây ra. Ngoài tiền sử gia đình về bệnh thận, các yếu tố nguy cơ khác bao gồm tuổi tác, chủng tộc, cao huyết áp, và tiểu đường. Độ lọc cầu thận (glomerular filtration rate - GFR) là xét nghiệm tốt nhất để xác định mức chức năng thận và đánh giá giai đoạn bệnh thận mạn tính của bệnh nhân.

GFR là xét nghiệm quan trọng để xác định mức độ chức năng thận để xác định tình trạng bệnh thận mạn tính. Như được thể hiện ở trong bảng 1 và Fig. 28, GFR càng thấp, thì bệnh thận mạn tính càng nguy hiểm. GFR có thể được lượng tính dựa vào xét nghiệm máu đo mức creatinin trong máu kết hợp với các yếu tố khác. Chính xác hơn, và do đó hữu dụng hơn, các phương pháp đòi hỏi tiêm chất nội sinh vào bệnh nhân, tiếp theo bằng cách theo dõi cẩn thận cung lượng nước tiểu trong một thời gian. Các chất này thường là các chất cản quang (contrast agent - CA) mà bản thân các chất này có thể gây ra các vấn đề về thận. Các chất đồng vị phóng xạ hoặc các vòng thơm được iot hóa là hai loại chất cản quang phổ biến được sử dụng để xác định GFR.

Bảng 1.

Giai đoạn	Mô tả	GFR
Nguy cơ cao	Sự gia tăng các yếu tố nguy cơ (ví dụ, tiểu đường, huyết áp cao, tiền sử gia đình, tuổi tác, chủng tộc)	> 90
1	Tổn thương thận với chức năng thận bình thường	> 90
2	Tổn thương thận với sự mất chức năng thận nhẹ	60 – 89
3a	Mất chức năng thận từ nhẹ đến trung bình	44 – 59
3b	Mất chức năng thận từ trung bình đến nặng	30 – 44
4	Mất chức năng thận nặng	15 – 29
5	Suy thận; cần phải lọc máu	< 15

Bệnh thận do thuốc cản quang (CIN) là một biến chứng nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng các chất đồng vị phóng xạ hoặc chất cản quang được iot hóa. Bệnh thận do thuốc cản quang được cho là do sự co mạch thận gây ra hoặc tổn thương ống thận do chất cản quang gây ra. Định nghĩa về bệnh thận do thuốc cản quang khác nhau giữa nghiên cứu này với nghiên cứu khác, nhưng định nghĩa phổ biến nhất, dựa vào các triệu chứng trải qua bởi bệnh nhân, bao gồm sự gia tăng về creatinin huyết thanh ít nhất 25% cao hơn mức cơ sở xuất hiện từ 2 đến 5 ngày sau khi tiếp xúc với chất cản quang khi không có mặt các nguyên nhân gây suy thận cấp khác. Bệnh thận do thuốc cản quang có thể gây tử vong lên tới 20% số bệnh nhân nhập viện do các biến chứng này. Bệnh thận mạn tính càng nặng, thì nguy cơ đối với bệnh thận do thuốc cản quang càng lớn. Vì vậy, hầu hết bệnh nhân cần dữ liệu GFR chính xác đôi khi có nguy cơ phát triển các biến chứng chết người khi tiến hành lấy dữ liệu này.

Đối với các phương thức giám sát thận thông thường, phép lấy xấp xỉ độ lọc cầu thận (GFR) của bệnh nhân có thể được tiến hành thông qua phương thức tập hợp

nước tiểu 24 giờ mà (như tên gọi gợi ý) điển hình cần khoảng 24 giờ để tập hợp nước tiểu, một số giờ nữa để phân tích và kỹ thuật tập hợp ngay tại giường tỉ mỉ. Không may, sự phân định thời gian muộn không mong muốn và khoảng thời gian đáng kể của phương thức thông thường này có thể làm giảm khả năng điều trị hiệu quả cho bệnh nhân và/hoặc cứu sống thận. Đối với trở ngại khác của kiểu phương thức này, dữ liệu lặp lại có xu hướng công kênh để thu được dữ liệu có được ban đầu.

Đôi khi, sự thay đổi về creatinin huyết thanh của bệnh nhân cần phải được điều chỉnh dựa vào các giá trị đo như chất điện giải trong nước tiểu và áp lực thẩm thấu nước tiểu của bệnh nhân cũng như các tính toán khai triển như "chỉ số suy thận" và/hoặc "phân suất bài tiết natri." Một cách không mong muốn, những điều chỉnh về creatinin huyết thanh như vậy có xu hướng đòi hỏi việc tập hợp đồng thời các mẫu huyết thanh và/hoặc nước tiểu bổ sung và sau thời gian chậm trễ nào đó, cần thêm các tính toán khác. Thường thì việc phân định liều lượng thuốc được điều chỉnh theo chức năng thận và do vậy có thể tương đương như sự không chính xác, sự chậm trễ, và khó có thể đánh giá lại các giá trị đo và sự định liều dựa vào các tính toán này. Sau cùng, các quyết định lâm sàng ở nhóm dân số ốm trầm trọng này thường quan trọng cả về sự phân định thời gian cũng như độ chính xác.

Đã biết rằng, các chất ưa nước, anion thường có khả năng được bài tiết bởi thận. Độ thanh thải thận điển hình diễn ra thông qua hai con đường: lọc ở cầu thận và sự bài tiết ở ống thận. Sự bài tiết ở ống thận có thể được mô tả đặc trưng là quá trình vận chuyển chủ động và do đó, các chất thanh thải qua con đường này điển hình thể hiện các đặc tính đặc trưng về kích cỡ, điện tích và tính ưa lipid.

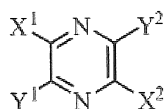
Hầu hết các chất mà đi qua thận được lọc qua tiểu cầu thận (đám rối mao mạch nhỏ ở thể malpighi của thận). Ví dụ về các chất ngoại sinh có khả năng thanh thải qua thận thông qua quá trình lọc ở cầu thận (sau đây được gọi là "các chất GFR") được thể hiện trên Fig. 1 và bao gồm creatinin (1), *o*-iodohippuran (2), và ^{99m}Tc -DTPA (3). Ví dụ về các chất ngoại sinh mà có khả năng trải qua thanh thải thận thông qua sự bài tiết ở ống thận bao gồm ^{99m}Tc -MAG3 (4) và các chất khác đã biết trong lĩnh vực. ^{99m}Tc -MAG3 (4) cũng được sử dụng rộng rãi để đánh giá chức năng thận thông qua kỹ thuật chụp nhấp nháy gama cũng như đo lưu lượng máu thận. Đối với một trở ngại với các chất được minh họa trên Fig 1, *o*-iodohippuran (2), ^{99m}Tc -DTPA (3) và ^{99m}Tc -MAG3 (4) bao gồm các chất đồng vị phóng xạ cho phép chúng được phát hiện. Ngay cả nếu các chất tương tự không có hoạt tính phóng xạ (ví dụ, như chất tương tự *o*-

iodohippuran (2)) hoặc các chất không có hoạt tính phóng xạ khác cần được sử dụng để giám sát chức năng thận, việc giám sát này diễn hình sẽ đòi hỏi việc sử dụng chiếu xạ cực tím không mong muốn để kích thích các chất này.

Các dẫn xuất pyrazin được biết trước đây để sử dụng trong giám sát thận, bao gồm các dẫn xuất được bộc lộ trong tài liệu US 8,155,000, US 8,664,392, US 8,697,033, US 8,722,685, US 8,778,309, US 9,005,581, US 9,114,160, US 9,283,288, US 9,376,399, và US 9,480,687, toàn bộ nội dung của các tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong sáng chế này.

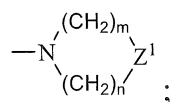
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó mỗi một trong số



Công thức I

X^1 và X^2 độc lập là $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$, $-\text{CO}(\text{AA})$ hoặc $-\text{CONH}(\text{PS})$; mỗi một trong số Y^1 và Y^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-\text{NR}^1\text{R}^2$ và



Z^1 là liên kết đơn, $-\text{CR}^1\text{R}^2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^1-$, $-\text{NCOR}^1-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, hoặc $-\text{SO}_2-$; mỗi một trong số R^1 đến R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm H , $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{H}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CHCO}_2\text{H})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{H}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}_3$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}^{2-}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4^{3-}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}^-$, và $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3^{2-}$; AA là chuỗi peptit bao gồm một hoặc nhiều axit amin được lựa chọn từ nhóm gồm các axit amin tự nhiên và không tự nhiên, được liên kết với nhau bằng các liên kết peptit hoặc amit và mỗi một trường hợp AA có thể giống hoặc khác với mỗi một trường hợp khác; PS là chuỗi polysacarit được sulfat hóa hoặc không được sulfat hóa bao gồm một hoặc nhiều đơn vị monosacarit được kết nối bằng các liên kết

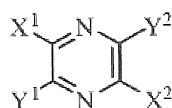
glycosit; và ‘a’ là số từ 1 đến 10, ‘c’ là số từ 1 đến 100, và mỗi một trong số ‘m’ và ‘n’ độc lập là số từ 1 đến 3.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hệ thống để xác định GFR ở bệnh nhân cần được xác định. Hệ thống bao gồm thiết bị tính toán, thiết bị hiển thị kết nối giao tiếp với thiết bị tính toán nêu trên, nguồn điện được kết nối theo kiểu thao tác được với thiết bị tính toán nêu trên và duy trì sự cách điện của hệ thống với các nguồn điện bên ngoài, một hoặc nhiều đầu cảm biến kết nối theo kiểu thao tác được với thiết bị tính toán nêu trên, và ít nhất một chất đánh dấu được cấu hình để phát ra năng lượng phổ khi được tiếp xúc với bức xạ điện từ. Thiết bị tính toán được cấu hình để thao tác và kiểm soát đầu cảm biến nêu trên, ghi lại một hoặc nhiều số đo được gửi từ đầu cảm biến nêu trên, và tính toán GFR của bệnh nhân dựa vào các số đo nêu trên. Một hoặc nhiều đầu cảm biến bao gồm ít nhất một nguồn bức xạ điện từ và được cấu hình để phát sinh và phân phối bức xạ điện từ, phát hiện và đo năng lượng phổ được phát ra bởi chất đánh dấu nêu trên, và truyền số đo được phát ra bởi chất đánh dấu nêu trên sang thiết bị tính toán nêu trên. Chất đánh dấu được cấu hình để được đưa vào bệnh nhân nêu trên, và phát ra năng lượng phổ mà có thể phát hiện được bằng đầu cảm biến nêu trên khi được tiếp xúc với bức xạ điện từ.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến hệ thống để xác định theo đường qua da GFR chuẩn hóa theo kích thước cơ thể ở bệnh nhân. Hệ thống bao gồm thiết bị tính toán, thiết bị hiển thị kết nối giao tiếp với thiết bị tính toán nêu trên, nguồn điện được kết nối theo kiểu thao tác được với thiết bị tính toán nêu trên và duy trì sự cách điện của hệ thống với các nguồn điện bên ngoài, một hoặc nhiều đầu cảm biến kết nối theo kiểu thao tác được với thiết bị tính toán nêu trên, và ít nhất một chất đánh dấu được cấu hình để phát ra năng lượng phổ khi được tiếp xúc với bức xạ điện từ. Một hoặc nhiều đầu cảm biến bao gồm ít nhất một nguồn bức xạ điện từ và được cấu hình để phát sinh và phân phối bức xạ điện từ, phát hiện và đo năng lượng phổ được phát ra bởi chất đánh dấu nêu trên, và truyền số đo được phát ra bởi chất đánh dấu nêu trên sang thiết bị tính toán nêu trên. Chất đánh dấu được cấu hình để được đưa vào bệnh nhân nêu trên, và phát ra năng lượng phổ mà có thể phát hiện được bằng đầu cảm biến nêu trên khi được tiếp xúc với bức xạ điện từ. Thiết bị tính toán được cấu hình để thao tác và kiểm soát đầu cảm biến nêu trên, ghi lại một hoặc nhiều số đo được gửi từ đầu cảm biến nêu trên, xác định thông số suy giảm từ năng lượng phổ đo được qua cửa sổ thời gian đo, xác định số đo chất lượng kết hợp với năng lượng phổ đo được qua cửa sổ thời gian đo, sử dụng hệ chất lượng để đánh giá xem việc xác định thông số suy

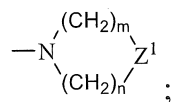
giảm có đủ chính xác hay không, và nếu không, thì tăng cửa sổ thời gian đo cho tới khi việc đánh giá số đo chất lượng chỉ ra độ chính xác đầy đủ, chuyển đổi thông số suy giảm thành thông số được hiệu chỉnh theo kích cỡ cơ thể hoặc thể tích phân bố (V_d) của số đo chuẩn hóa bằng chất đánh dấu của GFR và thông báo kết quả trên thiết bị hiển thị.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp xác định độ lọc cầu thận (GFR) ở bệnh nhân cần xác định. Phương pháp bao gồm bước đưa vào bệnh nhân hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, đo nồng độ hợp chất có công thức I ở bệnh nhân qua cửa sổ thời gian đo, và xác định GFR ở bệnh nhân nêu trên, trong đó trong hợp chất có công thức I, mỗi một trong số X^1 và X^2 độc lập là



Công thức I

$-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$, $-\text{CO}(\text{AA})$ hoặc $-\text{CONH}(\text{PS})$; mỗi một trong số Y^1 và Y^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-\text{NR}^1\text{R}^2$ và



Z^1 là liên kết đơn, $-\text{CR}^1\text{R}^2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^1-$, $-\text{NCOR}^1-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, hoặc $-\text{SO}_2-$; mỗi một trong số R^1 đến R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm H , $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{H}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CHCO}_2\text{H})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{H}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}_3$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4^{3-}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}^-$, và $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3^{2-}$; AA là chuỗi peptit bao gồm một hoặc nhiều axit amin được lựa chọn từ nhóm gồm các axit amin tự nhiên và không tự nhiên, được liên kết với nhau bằng các liên kết peptit hoặc amit và mỗi một trường hợp AA có thể giống hoặc khác với mỗi một trường hợp khác; PS là chuỗi polysacarit được sulfat hóa hoặc không được sulfat hóa bao gồm một hoặc nhiều đơn vị monosacarit được kết nối bằng các liên kết glycosit; và 'a' là số từ 1 đến 10, 'c' là số từ 1 đến 100, và mỗi một trong số 'm' và 'n' độc lập là số từ 1 đến 3.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân. Phương pháp bao gồm bước đưa vào bệnh nhân hợp chất huỳnh quang, hoặc muối được dung của nó; cho hợp chất huỳnh quang nêu trên tiếp xúc với bức xạ điện từ, bằng cách đó khiến cho năng lượng phổ phát ra từ hợp chất huỳnh quang nêu trên; phát hiện năng lượng phổ được phát ra từ hợp chất huỳnh quang nêu trên; và đánh giá chức năng thận của bệnh nhân dựa vào năng lượng phổ phát hiện được.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 minh họa một số chất cản quang đã biết để giám sát chức năng thận.

Fig. 2 là hình minh họa về hệ thống giám sát GFR ở bệnh nhân.

Hình vẽ trên các Fig. 3A, 3B, 3C và 3D là các đồ thị về độ thanh thải của MB-102 minh họa mô hình được động học hai ngăn ở 4 bệnh nhân khác nhau có các giá trị GFR khác nhau nằm trong khoảng từ 120 mL/phút (3A) đến 25 mL/phút (3D).

Fig. 4 là đồ thị so sánh GFR được xác định sử dụng MB-102 so sánh với Omnipaque®.

Fig. 5 là biểu đồ cột về tỷ lệ % thu hồi của MB-102 từ nước tiểu của bệnh nhân sau 12 giờ.

Fig. 6 là biểu đồ cột về thời gian bán hủy nồng độ MB-102 trong huyết tương ở bệnh nhân.

Fig. 7 là đồ thị thể hiện mối tương quan theo thời gian giữa nồng độ MB-102 trong huyết tương và cường độ huỳnh quang qua da, ở bệnh nhân có GFR bằng 117 mL/phút/1,73 m².

Fig. 8 là đồ thị thể hiện mối tương quan theo thời gian giữa nồng độ MB-102 trong huyết tương và cường độ huỳnh quang qua da, ở bệnh nhân có GFR bằng 61 mL/phút/1,73 m².

Fig. 9 là đồ thị thể hiện mối tương quan theo thời gian giữa nồng độ MB-102 trong huyết tương và cường độ huỳnh quang qua da ở bệnh nhân có GFR bằng 23 mL/phút/1,73 m².

Fig. 10 là đồ thị thể hiện tương quan của GFR được dự đoán theo phương thức qua da với GFR đo được trong huyết tương được xác định sử dụng MB-102 và được

chuẩn hóa theo diện tích bề mặt cơ thể của đối tượng (phương pháp loại trừ khoảng loại bỏ 1; phương pháp bù hỗn hợp).

Fig. 11 là sơ đồ thể hiện tương quan của GFR được dự đoán theo phương thức qua da với GFR đo được trong huyết tương được xác định sử dụng MB-102 và được chuẩn hóa theo thể tích phân bố của chất đánh dấu bên trong đối tượng (phương pháp loại trừ khoảng loại bỏ 1; phương pháp bù hỗn hợp).

Fig. 12 là đồ thị thể hiện sự tương quan của GFR xác định trong huyết tương với độ thanh thải huỳnh quang qua da: GFR bởi Iohexol, không chuẩn hóa (không loại trừ khoảng loại bỏ; phương pháp làm thích hợp bù cố định).

Fig. 13 là đồ thị thể hiện sự tương quan của GFR xác định trong huyết tương với độ thanh thải huỳnh quang qua da: GFR bởi Iohexol, chuẩn hóa BSA (không loại trừ khoảng loại bỏ; phương pháp làm thích hợp bù cố định).

Fig. 14 là đồ thị thể hiện sự tương quan của GFR xác định trong huyết tương với độ thanh thải huỳnh quang qua da: GFR bởi Iohexol, chuẩn hóa V_d (Phương pháp 1) (không loại trừ khoảng loại bỏ; phương pháp làm thích hợp bù cố định).

Fig. 15 là đồ thị thể hiện sự tương quan của GFR xác định trong huyết tương với độ thanh thải huỳnh quang qua da: GFR bởi MB-102, không chuẩn hóa (không loại trừ khoảng loại bỏ; phương pháp làm thích hợp bù cố định).

Fig. 16 là đồ thị thể hiện sự tương quan của GFR xác định trong huyết tương với độ thanh thải huỳnh quang qua da: GFR bởi MB-102, chuẩn hóa BSA (không loại trừ khoảng loại bỏ; phương pháp làm thích hợp bù cố định).

Fig. 17 là đồ thị thể hiện sự tương quan của GFR xác định trong huyết tương với độ thanh thải huỳnh quang qua da: GFR bởi MB-102, chuẩn hóa V_d , phương pháp 1 (không loại trừ khoảng loại bỏ; phương pháp làm thích hợp bù cố định).

Fig. 18 là đồ thị thể hiện sự tương quan của GFR xác định trong huyết tương với độ thanh thải huỳnh quang qua da: GFR bởi MB-102, chuẩn hóa V_d , phương pháp 2 (không loại trừ khoảng loại bỏ; phương pháp làm thích hợp bù cố định).

Fig. 19 là đồ thị thể hiện sự tương quan của GFR xác định trong huyết tương với độ thanh thải huỳnh quang qua da: Phương pháp bù có thể thay đổi (không loại trừ khoảng thay đổi; GFR được xác định bởi MB-102 bằng phương pháp chuẩn hóa V_d 2).

Fig. 20 là đồ thị thể hiện sự tương quan của GFR xác định trong huyết tương với độ thanh thải huỳnh quang qua da: Phương pháp bù hỗn hợp (không loại trừ khoảng loại bỏ; GFR được xác định bởi MB-102 bằng phương pháp chuẩn hóa V_d 2).

Fig. 21 là đồ thị thể hiện sự tương quan của GFR xác định trong huyết tương với độ thanh thải huỳnh quang qua da: Phương pháp loại trừ khoảng loại bỏ 1 (phương pháp bù hỗn hợp; GFR được xác định bởi MB-102 chuẩn hóa theo BSA).

Fig. 22 là đồ thị thể hiện sự tương quan của GFR xác định trong huyết tương với độ thanh thải huỳnh quang qua da: Phương pháp loại trừ khoảng loại bỏ 1 (phương pháp bù hỗn hợp; GFR được xác định bởi MB-102 bằng phương pháp chuẩn hóa V_d 2).

Fig. 23 là đồ thị thể hiện sự tương quan của GFR xác định trong huyết tương với độ thanh thải huỳnh quang qua da: Phương pháp loại trừ khoảng loại bỏ 2 (phương pháp bù hỗn hợp; GFR được xác định bởi MB-102 chuẩn hóa theo BSA).

Fig. 24 là đồ thị thể hiện sự tương quan của GFR xác định trong huyết tương với độ thanh thải huỳnh quang qua da: Phương pháp loại trừ khoảng loại bỏ 2 (phương pháp bù hỗn hợp; GFR được xác định bởi MB-102 bằng phương pháp chuẩn hóa V_d 2).

Fig. 25 là đồ thị tóm tắt quá trình tối ưu hóa về sự chuyển tiếp RDTC để xác định phương pháp bù được sử dụng trong việc làm thích hợp RDTC.

Fig. 26 là đồ thị tóm tắt quá trình tối ưu hóa ngưỡng sai số ngoại lệ đối với hằng số tốc độ suy giảm huỳnh quang.

Fig. 27 là đồ thị tóm tắt quá trình tối ưu hóa ngưỡng sai số ngoại lệ đối với GFR xác định trong huyết tương.

Fig. 28 là hình vẽ miêu tả bằng đồ thị về 5 giai đoạn của bệnh thận mạn tính theo GFR.

Fig. 29a là đồ thị về eGFR đối với GFR xác định theo PK trong huyết tương, được chuẩn hóa đối với diện tích bề mặt cơ thể của đối tượng (nGFR). Được xếp chồng trên đồ thị là lưới sai số, chỉ ra độ chính xác về chẩn đoán, theo nhiều giai đoạn bệnh thận mạn tính. Các số đo rơi vào trong khung lưới với duy nhất các phía màu xanh sẽ được chẩn đoán chính xác bởi eGFR. Các số đo rơi vào trong khung lưới với cả hai phía màu xanh và vàng sẽ được chẩn đoán không chính xác bởi eGFR theo một giai đoạn bệnh thận mạn tính. Các số đo rơi vào trong khung lưới với cả hai phía màu

vàng và đỏ sẽ được chẩn đoán không chính xác bởi eGFR theo hai giai đoạn bệnh thận mạn tính.

Fig. 29b là đồ thị của GFR được xác định theo phương thức qua da (tGFR) so với GFR được xác định theo PK huyết tương, được chuẩn hóa đối với diện tích bề mặt cơ thể của đối tượng (nGFR). Được xếp chồng trên đồ thị là lưới sai số, chỉ ra độ chính xác về chẩn đoán, theo nhiều giai đoạn bệnh thận mạn tính. Các số đo rơi vào trong khung lưới với duy nhất các phía màu xanh sẽ được chẩn đoán chính xác bởi tGFR. Các số đo rơi vào trong khung lưới với cả hai phía màu xanh và màu vàng sẽ được chẩn đoán không chính xác bởi tGFR theo một giai đoạn bệnh thận mạn tính. Các số đo rơi vào trong khung lưới với cả hai phía màu vàng và màu đỏ sẽ được chẩn đoán không chính xác bởi tGFR theo hai giai đoạn bệnh thận mạn tính.

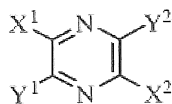
Fig. 29c là đồ thị về GFR được xác định theo phương thức qua da (tGFR) so với GFR được xác định theo PK huyết tương, được chuẩn hóa đối với thể tích phân bố của chất đánh dấu bên trong đối tượng (nGFR). Được xếp chồng trên đồ thị là lưới sai số, chỉ ra độ chính xác về chẩn đoán, theo nhiều giai đoạn bệnh thận mạn tính. Các số đo rơi vào trong khung lưới với duy nhất các phía màu xanh sẽ được chẩn đoán chính xác bởi tGFR. Các số đo rơi vào trong khung lưới với cả hai phía màu xanh và màu vàng sẽ được chẩn đoán không chính xác bởi tGFR theo một giai đoạn bệnh thận mạn tính. Các số đo rơi vào trong khung lưới với cả hai phía màu vàng và màu đỏ sẽ được chẩn đoán không chính xác bởi tGFR theo hai giai đoạn bệnh thận mạn tính.

Fig. 30 là đồ thị về GFR được đo theo phương thức qua da được xác định tự động tại hai vị trí trên cơ thể theo thời gian thực.

Mô tả chi tiết sáng chế

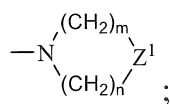
Tất cả các tham chiếu đến “pyrazin”, “dẫn xuất pyrazin”, “phân tử pyrazin”, “hợp chất pyrazin” hoặc “chất tương tự pyrazin” áp dụng cho tất cả các hợp chất có công thức I. Ngoài ra, mỗi sự tham chiếu đến pyrazin bao gồm tất cả các muối được dùng của chúng trừ khi được quy định cụ thể khác. Các dạng muối có thể mang điện tích hoặc không mang điện tích, và có thể được proton hóa để tạo thành cation thích hợp hoặc khử proton hóa để tạo thành anion thích hợp. Tất cả các khía cạnh và phương án được bộc lộ ở đây có thể áp dụng cho hợp chất có công thức I, và các ví dụ cụ thể chỉ nhằm minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dẫn xuất pyrazin có công thức I, hoặc muối được dụng của nó,



Công thức I

trong đó mỗi một trong số X^1 và X^2 độc lập là $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$, $-\text{CO}(\text{AA})$ hoặc $-\text{CONH}(\text{PS})$; mỗi một trong số Y^1 và Y^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-\text{NR}^1\text{R}^2$ và



Z^1 là liên kết đơn, $-\text{CR}^1\text{R}^2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^1-$, $-\text{NCOR}^1-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, hoặc $-\text{SO}_2-$; mỗi một trong số R^1 đến R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm H , $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{H}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CHCO}_2\text{H})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{H}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}_3$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}^{2-}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4^{3-}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}^-$, và $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3^{2-}$; AA là chuỗi peptit bao gồm một hoặc nhiều axit amin được lựa chọn từ nhóm gồm các axit amin tự nhiên và không tự nhiên, được liên kết với nhau bằng các liên kết peptit hoặc amit và mỗi một trường hợp AA có thể giống hoặc khác với mỗi một trường hợp khác; PS là chuỗi polysaccharit được sulfat hóa hoặc không được sulfat hóa bao gồm một hoặc nhiều đơn vị monosaccharit được kết nối bằng các liên kết glycosit; và 'a' là số từ 0 đến 10, 'c' là số từ 1 đến 100, và mỗi một trong số 'm' và 'n' độc lập là số từ 1 đến 3. Theo khía cạnh khác, 'a' là số từ 1 đến 10. Theo một khía cạnh khác nữa, 'a' là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10.

Theo một số khía cạnh, ít nhất một trong số X^1 và X^2 là $-\text{CO}(\text{PS})$ hoặc $-\text{CO}(\text{AA})$. Theo khía cạnh khác nữa, cả X^1 và X^2 đều là $-\text{CO}(\text{AA})$.

(AA) là chuỗi peptit bao gồm một hoặc nhiều axit amin tự nhiên hoặc không tự nhiên được liên kết với nhau bằng các liên kết peptit hoặc amit. Chuỗi peptit (AA) có thể là axit amin đơn, chuỗi homopolypeptit hoặc chuỗi heteropolypeptit, và có thể có chiều dài thích hợp bất kỳ. Theo một số phương án, axit amin tự nhiên hoặc không tự nhiên là α -axit amin. Theo khía cạnh khác nữa, α -axit amin là D- α -axit amin hoặc L-

α -axit amin. Trong chuỗi polypeptit bao gồm hai hoặc nhiều axit amin, mỗi một axit amin được lựa chọn độc lập với nhau theo tất cả các khía cạnh, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, cấu trúc của chuỗi bên và hóa học lập thể. Ví dụ, theo một số phương án, chuỗi peptit có thể bao gồm 1 đến 100 axit amin, 1 đến 90 axit amin, 1 đến 80 axit amin, 1 đến 70 axit amin, 1 đến 60 axit amin, 1 đến 50 axit amin, 1 đến 40 axit amin, 1 đến 30 axit amin, 1 đến 20 axit amin, hoặc thậm chí 1 đến 10 axit amin. Theo một số phương án, chuỗi peptit có thể bao gồm 1 đến 100 α -axit amin, 1 đến 90 α -axit amin, 1 đến 80 α -axit amin, 1 đến 70 α -axit amin, 1 đến 60 α -axit amin, 1 đến 50 α -axit amin, 1 đến 40 α -axit amin, 1 đến 30 α -axit amin, 1 đến 20 α -axit amin, hoặc thậm chí 1 đến 10 α -axit amin. Theo một số phương án, axit amin được lựa chọn từ nhóm gồm D-alanin, D-arginin, D-asparagin, D-axit aspartic, D-xystein, D-axit glutamic, D-glutamin, glyxin, D-histidin, D-homoserin, D-isoleuxin, D-leuxin, D-lysin, D-methionin, D-phenylalanin, D-prolin, D-serin, D-treonin, D-tryptophan, D-tyrosin, và D-valin. Theo một số phương án, α -axit amin của chuỗi peptit (AA) được lựa chọn từ nhóm gồm arginin, asparagin, axit aspartic, axit glutamic, glutamin, histidin, homoserin, lysin, và serin. Theo một số phương án, α -axit amin của chuỗi peptit (AA) được lựa chọn từ nhóm gồm axit aspartic, axit glutamic, homoserin và serin. Theo một số phương án, chuỗi peptit (AA) để chỉ amino đơn (ví dụ, D-axit aspartic hoặc D-serin).

Theo một số phương án, (AA) là axit amin đơn được lựa chọn từ nhóm gồm 21 axit amin thiết yếu. Theo các khía cạnh khác, AA được lựa chọn từ nhóm gồm D-arginin, D-asparagin, D-axit aspartic, D-axit glutamic, D-glutamin, D-histidin, D-homoserin, D-lysin, và D-serin. Tốt hơn, AA là D-axit aspartic, glyxin, D-serin, hoặc D-tyrosin. Tốt nhất AA là D-serin.

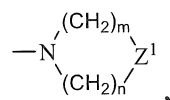
Theo một số phương án, (AA) là β -axit amin. Ví dụ về β -axit amin bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, β -phenylalanin, β -alanin, axit 3-amino-3-(3-bromophenyl)propionic, axit 3-aminobutanoic, axit cis-2-amino-3-cyclopenten-1-carboxylic, axit trans-2-amino-3-cyclopenten-1-carboxylic, axit 3-aminoisobutyric, axit 3-amino-2-phenylpropionic, axit 3-amino-4-(4-biphenyl)butyric, axit cis-3-amino-cyclohexanecarboxylic, axit trans-3-amino-cyclohexanecarboxylic, axit 3-amino-cyclopentanecarboxylic, axit 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyric, axit 2-(aminometyl)phenylacetic, axit 3-amino-2-methylpropionic, axit 3-amino-4-(2-naphthyl)butyric, axit 3-amino-5-phenylpentanoic, axit 3-amino-2-phenylpropionic, 4-

bromo- β -Phe-OH, 4-clo- β -Homophe-OH, 4-clo- β -Phe-OH, 2-xyano- β -Homophe-OH, 2-xyano- β -Homophe-OH, 4-xyano- β -Homophe-OH, 3-xyano- β -Phe-OH, 4-xyano- β -Phe-OH, 3,4-dimetoxy- β -Phe-OH, γ,γ -diphenyl- β -Homoala-OH, 4-flo- β -Phe-OH, β -Gln-OH, β -Homoala-OH, β -Homoarg-OH, β -Homogln-OH, β -Homoglu-OH, β -Homohyp-OH, β -Homoleu-OH, β -Homolys-OH, β -Homomet-OH, β 2-homophenylalanin, β -Homophe-OH, β 3-Homopro-OH, β -Homoser-OH, β -Homothr-OH, β -Homotrp-OH, β -Homotrp-OMe, β -Homotyr-OH, β -Leu-OH, β -Leu-OH, β -Lys(Z)-OH, 3-metoxy- β -Phe-OH, 3-metoxy- β -Phe-OH, 4-metoxy- β -Phe-OH, 4-mety- β -Homophe-OH, 2-metyl- β -Phe-OH, 3-metyl- β -Phe-OH, 4-metyl- β -Phe-OH, β -Phe-OH, 4-(4-pyridyl)- β -Homoala-OH, 2-(triflometyl)- β -Homophe-OH, 3-(triflometyl)- β -Homophe-OH, 4-(triflometyl)- β -Homophe-OH, 2-(triflometyl)- β -Phe-OH, 3-(triflometyl)- β -Phe-OH, 4-(triflometyl)- β -Phe-OH, β -Tyr-OH, etyl 3-(benzylamino)propionat, β -Ala-OH, axit 3-(amino)-5-hexenoic, axit 3-(amino)-2-metylpropionic, axit 3-(amino)-2-metylpropionic, axit 3-(amino)-4-(2-naphthyl)butyric, 3,4-diflo- β -Homophe-OH, γ,γ -diphenyl- β -Homoala-OH, 4-flo- β -Homophe-OH, β -Gln-OH, β -Homoala-OH, β -Homoarg-OH, β -Homogln-OH, β -Homoglu-OH, β -Homohyp-OH, β -Homoile-OH, β -Homoleu-OH, β -Homolys-OH, β -Homomet-OH, β -Homophe-OH, β 3-homoprolin, β -Homothr-OH, β -Homotrp-OH, β -Homotyr-OH, β -Leu-OH, 2-metyl- β -Homophe-OH, 3-metyl- β -Homophe-OH, β -Phe-OH, 4-(3-pyridyl)- β -Homoala-OH, 3-(triflometyl)- β -Homophe-OH, axit β -glutamic, β -Homoalanin, axit β -Homoglutamic, β -Homoglutamin, β -Homohydroxyprolin, β -Homoisoleuxin, β -Homoleuxin, β -Homomethionin, β -Homophenylalanin, β -Homoprolin, β -Homoserin, β -Homotreonin, β -Homotryptophan, β -Homotyrosin, β -leuxin, β -Phenylalanin, axit pyrrolidin-3-carboxylic và β -Dab-OH.

(PS) là chuỗi polysacarit được sulfat hóa hoặc không được sulfat hóa bao gồm một hoặc nhiều đơn vị monosacarit được kết nối bằng các liên kết glycosit. Chuỗi polysacarit (PS) có thể có chiều dài thích hợp bất kỳ. Ví dụ, theo một số phương án, chuỗi polysacarit có thể bao gồm 1 đến 100 đơn vị monosacarit, 1 đến 90 đơn vị monosacarit, 1 đến 80 đơn vị monosacarit, 1 đến 70 đơn vị monosacarit, 1 đến 60 đơn vị monosacarit, 1 đến 50 đơn vị monosacarit, 1 đến 40 đơn vị monosacarit, 1 đến 30 đơn vị monosacarit, 1 đến 20 đơn vị monosacarit, hoặc thậm chí 1 đến 10 đơn vị monosacarit. Theo một số phương án, chuỗi polysacarit (PS) là chuỗi homopolysacarit bao gồm các đơn vị monosacarit pentoza hoặc hexoza. Theo các phương án khác, chuỗi polysacarit (PS) là chuỗi heteropolysacarit bao gồm một hoặc cả hai đơn vị

monosacarit pentoza và hexoza. Theo một số phương án, đơn vị monosacarit của chuỗi polysacarit (PS) được lựa chọn từ nhóm gồm glucoza, fructoza, manozơ, xyloza và riboza. Theo một số phương án, chuỗi polysacarit (PS) để chỉ đơn vị monosacarit đơn (ví dụ, glucoza hoặc fructoza). Theo khía cạnh khác nữa, chuỗi polysacarit là đường amino trong đó một hoặc nhiều nhóm hydroxy trên đường đã được thay thế bằng nhóm amin. Việc kết nối nhóm carbonyl có thể thông qua nhóm amin hoặc nhóm hydroxy.

Theo một số phương án, đối với dẫn xuất pyrazin có công thức I, ít nhất một trong số Y^1 hoặc Y^2 là



trong đó Z^1 là liên kết đơn, $-\text{CR}^1\text{R}^2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^1-$, $-\text{NCOR}^1-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, hoặc $-\text{SO}_2-$; và mỗi một trong số R^1 to R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm H , $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{H}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CHCO}_2\text{H})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{H}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}_3$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}^{2-}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4^{3-}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}^-$, và $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3^{2-}$; a , c , m và n như được mô tả trong bản mô tả này ở bất kỳ đoạn nào.

Theo khía cạnh khác nữa, ít nhất một trong số Y^1 và Y^2 là $-\text{NR}^1\text{R}^2$, và R^1 đến R^2 như được mô tả ở trên. Theo khía cạnh khác nữa, cả Y^1 và Y^2 đều là $-\text{NR}^1\text{R}^2$, và R^1 đến R^2 như được mô tả ở trên. Theo cách khác, cả R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm H , $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3\text{H}$, và $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$. Theo khía cạnh khác nữa, cả R^1 và R^2 đều là hydro.

Theo khía cạnh bất kỳ về hợp chất pyrazin, một hoặc nhiều nguyên tử theo cách khác có thể được thay thế bằng nguyên tử đánh dấu đồng vị của cùng nguyên tố. Ví dụ, nguyên tử hydro có thể được đánh dấu đồng vị bằng deuteri hoặc triti; nguyên tử cacbon có thể được đánh dấu đồng vị bằng ^{13}C hoặc ^{14}C ; nguyên tử nitơ có thể được đánh dấu đồng vị bằng ^{14}N hoặc ^{15}N . Đánh dấu đồng vị có thể là đồng vị ổn định hoặc có thể là đồng vị không ổn định (tức là, có hoạt tính phóng xạ). Phân tử pyrazin có thể chứa một hoặc nhiều chất đánh dấu đồng vị. Chất đánh dấu đồng vị có thể là một phần hoặc hoàn toàn. Ví dụ, phân tử pyrazin có thể được đánh dấu bằng 50% deuteri bằng cách đó mang đến cho phân tử một dấu hiệu mà có thể được giám sát một cách dễ

dùng bằng kỹ thuật đo phổ khối hoặc kỹ thuật khác. Đối với ví dụ khác, phân tử pyrazin có thể được đánh dấu bằng triti, bằng cách đó mang đến cho phân tử một dấu hiệu hoạt tính phóng xạ mà có thể được giám sát cả *in vivo* và *ex vivo* sử dụng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực.

Các muối được dùng là đã biết trong lĩnh vực. Theo khía cạnh bất kỳ trong bản mô tả này, pyrazin có thể ở dạng muối được dùng. Theo cách ví dụ và không giới hạn, muối được dùng bao gồm các muối được mô tả bởi Berge, *et al.* in *J. Pharm. Sci.*, 66(1), 1 (1977), toàn bộ nội dung của nó được kết hợp tham khảo trong sáng chế này. Muối có thể là cation hoặc anion. Theo một số phương án, ion đối của muối được dùng được chọn từ nhóm bao gồm axetat, benzensulfonat, benzoat, besylat, bicarbonat, bitartrat, bromua, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, xitrat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphtoat, iodia, isethionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, pamoat, pantothenat, phosphat, diphosphat, polygalacturonat, salixylat, stearat, subaxetat, suxinat, sulfat, tannat, tartrat, teoclat, triethiodua, adipat, alginat, aminosalixylat, anhydrometylenxitrat, arecolin, aspartat, bisulfat, butylbromua, camphorat, digluconat, dihydrobromua, disuxinat, glycerophosphat, jemisulfat, judroflorua, judroiiodua, metylenbis(salixylat), napadisylat, oxalat, pectinat, persulfat, phenyletylbarbiturat, picrat, propionat, thioxyanat, tosylat, undecanoat, benzathin, cloroprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin, procain, benethamin, clemizol, dietylamin, piperazin, trometamin, nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm, bari và bismuth. Nhóm chức bất kỳ trong dẫn xuất pyrazin có khả năng tạo ra muối có thể tùy ý tạo thành muối bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Theo cách ví dụ và không giới hạn, muối amin hydroclorua có thể được tạo ra bằng cách bổ sung axit clohydric vào pyrazin. Các muối phosphat có thể được tạo ra bằng cách bổ sung dung dịch đệm phosphat vào pyrazin. Nhóm chức axit bất kỳ có mặt, như axit sulfonic, axit carboxylic, hoặc axit phosphonic, có thể được khử proton hóa bằng bazơ thích hợp và muối được tạo ra. Theo cách khác, nhóm amin có thể được proton hóa bằng axit thích hợp để tạo ra muối amin. Dạng muối có thể mang một điện tích, hai điện tích hoặc thậm chí ba điện tích, và khi nhiều hơn một ion đối có mặt, thì mỗi một ion đối có thể giống hoặc khác với mỗi một trong số các ion đối khác.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp đo độ lọc cầu thận (GFR) ở bệnh nhân cần được đo. Phương pháp bao gồm bước đưa vào bệnh nhân hợp chất pyrazin, hoặc muối được dụng của nó, đo mức phát huỳnh quang qua da ở bệnh nhân trong một thời gian, và xác định GFR ở bệnh nhân nêu trên. Thời gian được sử dụng để xác định một lần đo GFR duy nhất được gọi là cửa sổ thời gian đo trong bản mô tả này. Trong nhiều tình huống, trên lâm sàng tốt hơn cần phải đánh giá GFR thời gian thực theo thời gian. Do đó, theo một số khía cạnh của sáng chế, nhiều đánh giá GFR liên tiếp được cung cấp. Theo một số khía cạnh, các ước đoán của nhiều đánh giá GFR liên tiếp được cung cấp sau khi dùng một lần chất đánh dấu. Khoảng thời gian tổng cộng mà các số đo GFR được cung cấp trong thời gian này sau liều tiêm đơn sẽ được gọi là thời gian thông báo liều tiêm đơn. Theo một số khía cạnh, có sự chồng chéo thời gian giữa các cửa sổ thời gian đo. Trong các trường hợp này, khoảng thời gian mà tại đó GFR được thông báo (khoảng thời gian thông báo) không nhất thiết giống như cửa sổ thời gian đo. Ví dụ, theo một phương án, các cửa sổ thời gian đo liên kế chồng chéo tới 50%, và khoảng thời gian thông báo là một nửa của cửa sổ thời gian đo. Theo một số khía cạnh, các cửa sổ thời gian đo có độ dài thay đổi. Theo một phương án ưu tiên, nếu như các cửa sổ thời gian đo liên kế về thời gian có độ dài khác nhau, thì khoảng thời gian chồng chéo được lựa chọn là 50% của cửa sổ thời gian đo nhỏ hơn trong số hai cửa sổ thời gian đo. Theo một số khía cạnh, GFR của bệnh nhân được xác định sử dụng hệ thống được bộc lộ ở bất kỳ phần nào trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác nữa, cửa sổ thời gian đo được hiệu chỉnh tự động theo số đo liên quan đến chất lượng tín hiệu (sau đây được gọi là chuẩn đo chất lượng (Quality Metric)). Chuẩn đo chất lượng có thể dựa vào số liệu ước đoán về tỷ lệ tín hiệu huỳnh quang trên nhiễu (SNR), tỷ lệ tín hiệu trên nền (SBR), các hệ mức độ thích hợp, hệ số tương quan, hoặc tổ hợp bất kỳ của các yếu tố này. Theo một khía cạnh, một đường được lắp khí lên biểu đồ về cường độ huỳnh quang so với thời gian qua cửa sổ thời gian đo (hoặc theo cách tương đương, một hàm mũ đơn được lắp khít vào cường độ huỳnh quang so với thời gian). Sự chênh lệch giữa đường so khớp và dữ liệu (“số dư điều chỉnh”) được sử dụng để lượng tính “nhiều”. Theo một khía cạnh, nhiều là căn bậc hai trung bình (RMS) của số dư điều chỉnh. Theo khía cạnh khác, nhiều là độ lệch tuyệt đối trung bình (MAD) của số dư điều chỉnh. “Tín hiệu” có thể được định nghĩa là độ lớn của hàm mũ đơn xuất phát từ phương thức điều chỉnh khít. Theo khía cạnh khác, tín hiệu được chọn là sự chênh lệch giữa huỳnh quang được điều chỉnh tại thời điểm bắt đầu và kết thúc cửa sổ thời gian đo. Theo khía cạnh khác, mức tín hiệu huỳnh

quang trước khi tiêm được sử dụng để xác định “tín hiệu nền”, và SBR được tính toán bằng cách chia tín hiệu nền thành mức tín hiệu. Khi sử dụng SNR hoặc SBR làm chuẩn đo chất lượng, ngưỡng tối thiểu có thể được xác định và chỉ khi nào chuẩn đo chất lượng vượt quá ngưỡng này, thì sự điều chỉnh khớp sẽ được coi là có giá trị cho mục đích xác định GFR. Theo khía cạnh khác, sai số dự tính về hằng số thời gian hoặc tốc độ được xác định bằng phương thức điều chỉnh khít vào hệ huỳnh quang đối với thời gian được sử dụng làm chuẩn đo chất lượng. Trong trường hợp này, phương thức điều chỉnh khít có thể được coi là có giá trị chỉ khi chuẩn đo chất lượng tính toán là thấp hơn giá trị ngưỡng xác định trước. Theo một số phương án khác, hằng số thời gian hoặc tốc độ đã điều chỉnh khít được xác định là tín hiệu và sai số dự tính từ phương thức điều chỉnh khít được xác định là nhiễu, và kiểu SNR này được sử dụng làm chuẩn đo chất lượng. Theo khía cạnh khác, hệ số tương quan được sử dụng làm chuẩn đo chất lượng. Phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp khác nhau đã biết trong lĩnh vực để tính toán hệ số tương quan đều có thể được sử dụng, như hệ số tương quan Pearson, hoặc hệ số tương quan phù hợp. Theo khía cạnh khác nữa, tổ hợp của các chuẩn đo chất lượng khác nhau được kết hợp thành một hệ đo duy nhất, hoặc kết quả điều chỉnh chỉ được xem là có giá trị cho mục đích xác định GFR nếu như tất cả các chuẩn đo chất lượng lựa chọn được chấp nhận.

Theo khía cạnh khác, cửa sổ thời gian đo tối thiểu được xác định, và chuẩn đo chất lượng được sử dụng để xác định xem là để thông báo GFR hay để kéo dài độ dài của cửa sổ thời gian đo. Theo một phương án như vậy, độ dài của cửa sổ thời gian đo được tăng lên một cách tự động cho tới khi chuẩn đo chất lượng đạt tới ngưỡng, mà tại thời điểm đó GFR được thông báo. Theo khía cạnh khác, phương thức điều chỉnh khít sơ bộ được sử dụng cho hằng số thời gian hoặc tốc độ, hoặc GFR dự đoán và được sử dụng để hiệu chỉnh cửa sổ thời gian đo ở độ dài xác định trước. Theo một phương án, thời gian đo tối thiểu được hiệu chỉnh là 60 phút, tại thời điểm đó phương thức điều chỉnh khít được tiến hành và thu được giá trị lượng tính sơ bộ về GFR. Nếu giá trị lượng tính sơ bộ về GFR tương đương với trên 75 mL/phút/1,73 m², thì kết quả được thông báo cho người sử dụng và cửa sổ thời gian đo được duy trì ở 60 phút. Tuy nhiên, nếu giá trị lượng tính sơ bộ về GFR thấp hơn 75 mL/phút/1,73 m², thì kết quả không được thông báo cho người sử dụng và cửa sổ thời gian đo được gia tăng lên 120 phút.

Theo khía cạnh khác, thời gian thông báo liều tiêm đơn còn lại được lượng tính và cung cấp cho người sử dụng một cách định kỳ. Cơ sở để lượng tính thời gian thông báo liều tiêm đơn còn lại có thể là SNR, SBR, hoặc sai số điều chỉnh khít lượng

tính, như các phương pháp mô tả ở trên để xác định chuẩn đo chất lượng, nhưng chuẩn đo chất lượng được sử dụng để xác định cửa sổ thời gian đo và chuẩn đo chất lượng được sử dụng để xác định thời gian thông báo liều tiêm đơn còn lại có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo một số khía cạnh, ngoài chuẩn đo chất lượng, hằng số thời gian hoặc tốc độ suy giảm huỳnh quang đã điều chỉnh khít được sử dụng để lượng tính thời gian thông báo liều tiêm đơn còn lại. Theo một phương án, hằng số thời gian suy giảm huỳnh quang đã điều chỉnh khít và SNR được kết hợp để dự đoán thời gian thông báo liều tiêm đơn còn lại. SNR được chia tỷ lệ nằm trong khoảng giữa các giá trị tối thiểu và tối đa là 0 và 1, và được nhân với hằng số thời gian suy giảm huỳnh quang. Sau đó, sản phẩm được cân để dự đoán thời gian thông báo liều tiêm đơn. Yếu tố tỷ lệ là một yếu tố hiệu chuẩn được xác định thông qua phân tích dữ liệu được tập hợp trước đó trong các nghiên cứu trên bệnh nhân, động vật, các nghiên cứu *in vitro*, nghiên cứu mô phỏng hoặc sự kết hợp bất kỳ của các nghiên cứu này.

Theo khía cạnh khác nữa, kỹ thuật lọc và/hoặc loại trừ khoảng loại bỏ được áp dụng với dữ liệu huỳnh quang trước khi điều chỉnh khít bên trong cửa sổ thời gian đo. Ví dụ về các bộ lọc thích hợp bao gồm: bộ lọc boxcar, bộ lọc hàm đáp ứng vô hạn, bộ lọc trung vị, bộ lọc trung bình cắt. Ví dụ về phương pháp loại trừ khoảng loại bỏ bao gồm tất cả các chuẩn đo chất lượng mô tả ở trên, nhưng được áp dụng cho tập hợp con của cửa sổ thời gian đo.

Theo một số khía cạnh, chuẩn đo chất lượng được tính toán từ năng lượng phát thải đo được của chất đánh dấu ở dạng hàm của thời gian theo cửa sổ thời gian đo. Chuẩn đo chất lượng có thể được sử dụng để xác định xem có cần thông báo về GFR đã tính toán hay không. Theo các khía cạnh khác, chuẩn đo chất lượng được sử dụng để quyết định xem có mở rộng cửa sổ thời gian đo hay không. Ví dụ, cửa sổ thời gian đo có thể được tự động mở rộng cho tới khi chuẩn đo chất lượng vượt qua ngưỡng xác định trước, mà GFR được thông báo tại thời điểm này.

GFR chuẩn hóa theo kích thước cơ thể bệnh nhân được xác định bằng cách điều chỉnh khít năng lượng phát thải đo được của chất đánh dấu ở dạng hàm của thời gian theo cửa sổ thời gian đo với thông số suy giảm. Theo một số khía cạnh, thông số suy giảm này là hằng số tốc độ (hoặc ngược lại với nó, được gọi là hằng số thời gian) từ phương thức điều chỉnh khít hàm mũ đơn. Theo một số khía cạnh, độ dịch chuyển của hàm điều chỉnh khít được cố định ở 0; theo các khía cạnh khác, độ dịch chuyển là số hạng biến đổi trong điều chỉnh khít; theo các khía cạnh khác nữa, độ dịch chuyển có

được cố định hoặc cho phép thay đổi hay không phụ thuộc vào sự đánh giá sơ bộ của thông số suy giảm. Cửa sổ thời gian đo được chọn để bắt đầu sau khi chất đánh dấu đã được cân bằng ở trong cơ thể, trong thời gian khi sự suy giảm cường độ phát thải do độ thanh thải thận của chất đánh dấu. Hằng số tốc độ điều chỉnh khít được nhân với độ dốc hiệu chuẩn để xác định GFR chuẩn hóa theo kích thước cơ thể bệnh nhân. Độ dốc hiệu chuẩn được xác định thông qua phân tích dữ liệu được tập hợp trước đó trong các nghiên cứu trên bệnh nhân, động vật, các nghiên cứu *in vitro*, nghiên cứu mô phỏng hoặc sự kết hợp bất kỳ của các nghiên cứu này.

Vì kích thước cơ thể của bệnh nhân có thể ảnh hưởng đến sự đánh giá chức năng hoạt động của thận, nên theo một số khía cạnh, hệ đo kích thước cơ thể được sử dụng để chuẩn hóa sự tính toán GFR để cải thiện hơn nữa phép đo. Theo một số khía cạnh, hệ đo kích thước cơ thể được sử dụng để chuẩn hóa GFR là diện tích bề mặt cơ thể (BSA). Theo các khía cạnh khác, hệ đo kích thước cơ thể là thể tích phân bố (V_d) của chất đánh dấu.

Các phương pháp và hệ thống bộc lộ ở đây cũng cho phép giám sát GFR thời gian thực ở bệnh nhân. Ngoài ra, nhiều phép đo hoặc xác định GFR có thể được tiến hành bằng việc đưa vào một lần chất đánh dấu. Theo một số khía cạnh, phép đo GFR riêng biệt được xác định sau khi đưa vào chất đánh dấu. Theo các khía cạnh khác, các phép đo GFR được xác định sau khi dùng chất đánh dấu, tạo ra xu hướng GFR thời gian thực. Theo một số khía cạnh như vậy, việc lượng tính được cung cấp về thời gian còn lại mà trong thời gian này nồng độ còn lại của chất đánh dấu sẽ còn đủ để tiếp tục xác định GFR.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp đo độ lọc cầu thận (GFR) ở bệnh nhân cần được đo. Phương pháp bao gồm bước đưa vào bệnh nhân hợp chất pyrazin, hoặc muối được dụng của nó, đo mức phát huỳnh quang qua da ở bệnh nhân qua cửa sổ thời gian đo, và xác định GFR ở bệnh nhân nêu trên. Theo một số khía cạnh, GFR của bệnh nhân được xác định sử dụng hệ thống được bộc lộ ở bất kỳ phần nào trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp xác định GFR ở bệnh nhân cần được xác định. Phương pháp bao gồm bước đưa vào bệnh nhân hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, hoặc chế phẩm phối chế được dụng của nó, đo nồng độ của hợp chất có công thức I ở bệnh nhân qua cửa sổ thời gian đo, và xác định GFR ở bệnh nhân nêu trên.

Theo một số khía cạnh và cũng tham chiếu phương pháp nêu trên, việc đo nồng độ của pyrazin bao gồm việc giám sát sự phát huỳnh quang qua da ở bệnh nhân. Theo khía cạnh khác nữa, việc đo nồng độ của pyrazin bao gồm bước lấy các phần máu từ bệnh nhân và đo nồng độ của pyrazin bằng phương pháp HPLC hoặc các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, pyrazin có thể sáp nhập vào chất đồng vị phóng xạ mà chất này có thể được định lượng. Theo một khía cạnh khác nữa, việc đo nồng độ của pyrazin có thể bao gồm bước thu thập nước tiểu của bệnh nhân trong một thời gian để xác định tốc độ trong đó thận đào thải hợp chất ra khỏi cơ thể bệnh nhân.

Theo một khía cạnh khác nữa và vẫn tham khảo phương pháp nêu trên, nồng độ của pyrazin ở bệnh nhân được giám sát bằng sự phát huỳnh quang qua da. Phương pháp này có thể bao gồm bước cho thiết bị y tế tiếp xúc với da của bệnh nhân trong đó thiết bị y tế này được cấu hình để gây ra phản ứng huỳnh quang ở hợp chất có công thức I, và phát hiện phản ứng này. Thiết bị y tế có thể tiếp xúc với da của bệnh nhân ở vị trí thích hợp bất kỳ. Các vị trí đặc trưng đã biết là thích hợp đó là xương ức, xương ức dưới, cơ ngực lớn, tam giác chằm, trán, cằm, hông trên, và hông dưới. Các vị trí khác trên bệnh nhân có thể được sử dụng khi được xác định theo sự tiện lợi, kiểu dáng thiết bị y tế và/hoặc sự cần thiết về y mặt y học. Theo một số khía cạnh, phương pháp này sử dụng hệ thống được bộc lộ ở phần bất kỳ trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh về phương pháp nêu trên, thiết bị hiển thị được sử dụng để nhắc người sử dụng gắn bộ cảm biến tại một hoặc nhiều vị trí cụ thể trên cơ thể. Theo một phương án như vậy, giao diện giao diện màn hình cảm ứng được sử dụng, và người sử dụng được hướng dẫn chạm vào phần thể hiện vị trí trên cơ thể mà bộ cảm biến được gắn lên vị trí đó, để di chuyển sang bước tiếp theo trong quá trình cài đặt đo. Điều này có lợi ích ngăn cản việc đặt cảm biến trên các vị trí cơ thể mà không phù hợp hoặc tối ưu hóa việc xác định GFR.

Theo khía cạnh khác, bước tiếp theo hiệu chỉnh các mức hiệu suất nguồn sáng và các mức khuếch đại dò. Theo một khía cạnh như vậy, cả mức khuếch đại phát hiện và mức nguồn sáng ban đầu được hiệu chỉnh ở trạng thái thấp và sau đó, mức nguồn sáng được gia tăng liên tục cho tới khi đạt tới mức tín hiệu đích. Theo một phương án, nguồn sáng là nguồn kích thích đối với chất GFR huỳnh quang, và dòng điện ở nguồn được gia tăng cho tới khi đạt được tín hiệu huỳnh quang đích hoặc đạt tới dòng tối đa xác định trước. Trong trường hợp đạt tới dòng nguồn tối đa nhưng không đạt được

mức tín hiệu huỳnh quang mong muốn, thì độ khuếch đại phát hiện được gia tăng liên tục cho tới khi đạt được tín hiệu huỳnh quang đích hoặc đạt tới sự hiệu chỉnh độ khuếch đại phát hiện tối đa.

Theo một số khía cạnh, việc đo phản xạ khuếch tán của da được tiến hành ngoài việc đo sự phát huỳnh quang của da và chất GFR. Theo các khía cạnh này, tín hiệu phản xạ khuếch tán có thể được sử dụng để xác định hiệu suất nguồn tối ưu và mức khuếch đại phát hiện tối ưu. Theo các khía cạnh khác, việc đo phản xạ khuếch tán được tiến hành trong các dải bước sóng kích thích và phát thải của chất GFR huỳnh quang. Theo các khía cạnh này, việc hiệu chỉnh các mức nguồn LED và độ khuếch đại phát hiện có thể được tiến hành bằng cách sử dụng phản xạ khuếch tán thay cho mức tín hiệu huỳnh quang để hướng dẫn điều chỉnh. Theo một khía cạnh như vậy, các mức đích hoặc tín hiệu phản xạ khuếch tán nằm trong khoảng giữa 15% và 35% của mức tín hiệu mà tại đó, các hiệu ứng bão hòa phát hiện hoặc khuếch đại được quan sát thấy. Điều này cung cấp thông khoảng cho các dao động tín hiệu mà có thể kết hợp với sự vận động của bệnh nhân hoặc sự thay đổi vật lý khác. Các phương thức đã mô tả để tối ưu hóa công suất nguồn sáng và/hoặc độ khuếch đại phát hiện có lợi thế ở chỗ, các phương thức này cung cấp các phương tiện bù cho những sự thay đổi sinh lý giữa các bệnh nhân khác nhau hoặc giữa các vị trí khác nhau trên cơ thể trên cùng bệnh nhân. Theo một khía cạnh, yếu tố cơ bản mà được bù là hàm lượng melanin của da. Các yếu tố sinh lý khác mà có thể đòi hỏi cần được bù bao gồm hàm lượng máu, hàm lượng nước, và sự tán xạ bên trong thể tích mô mà được chiếu về mặt quang bởi cảm biến. Theo khía cạnh khác, nếu các đích tín hiệu mong muốn không đạt được, thì người sử dụng được ngăn chặn không thực hiện phép đo nữa. Theo cách này, việc thông báo kết quả không chính xác được ngăn chặn.

Một khi đã đạt tới các mức tín hiệu mong muốn một cách thành công, theo khía cạnh khác, tín hiệu cơ sở được ghi lại. Theo một khía cạnh như vậy, độ ổn định của mức cơ sở được đánh giá, như bằng cách làm thích hợp độ dốc với tín hiệu theo thời gian, và mức cơ sở không được chấp nhận là có giá trị trừ khi độ dốc theo thời gian ở dưới ngưỡng xác định trước. Theo một số khía cạnh, thiết bị hiển thị hướng dẫn người sử dụng không tiến hành việc dùng chất đánh dấu cho tới khi đã đạt được mức cơ sở ổn định. Theo cách này, việc đo được ngăn chặn nếu như bộ cảm biến chưa được định vị hoặc được gắn một cách chính xác. Ngoài ra, người sử dụng có thể được ngăn chặn không tiến hành phép đo nếu như chất đánh dấu từ lần tiêm trước đó còn chưa được thanh thải ra khỏi cơ thể tới mức độ mong muốn.

Một khi đạt được mức cơ sở ổn định, theo khía cạnh khác về phương pháp nêu trên, chất đánh dấu được tiêm vào trong khoang mạch của bệnh nhân. Việc đưa vào chất đánh dấu được phát hiện một cách tự động ở dạng gia tăng nhanh chóng sự phát huỳnh quang qua da của bệnh nhân khi được đo bằng một hoặc nhiều cảm biến. Ngưỡng xác định trước đối với tỷ lệ thay đổi, sự thay đổi tín hiệu tuyệt đối, hoặc sự thay đổi tín hiệu tương đối có thể được sử dụng cho mục đích này. Việc phát hiện chất tự động có thể được thông báo tới người sử dụng trên thiết bị hiển thị, như bộ giám sát màn hình cảm ứng. Theo khía cạnh khác, một khi chất đánh dấu được phát hiện, một ngưỡng khác được sử dụng để xác định xem liệu chất đánh dấu có mặt đủ để khởi đầu phép đo GFR hay không. Theo một khía cạnh như vậy, các phép đo huỳnh quang (Fđo) và phản xạ khuếch tán (DR) được kết hợp theo cách làm giảm tác động của sự thay đổi sinh lý lên kết quả kết hợp (sau đây gọi là huỳnh quang nội tại hoặc IF), sao cho, ví dụ, sự tác động của màu sắc da lên phép đo được bù. Sau đó, lượng chất đánh dấu đầy đủ được đánh giá bằng cách so sánh IF với ngưỡng xác định trước. Theo một số khía cạnh, IF được xác định bằng cách sử dụng công thức có dạng:

$$IF = \frac{F_{đo}}{DR_{ex}^{kex} DR_{em}^{kem} DR_{em, được lọc}^{kem, được lọc}} \quad \text{Phương trình (1)}$$

trong đó, các chỉ số dưới trên các số hạng DR để chỉ các số đo được tập hợp trong các dải bước sóng kích thích (ex) và phát thải (em) chất đánh dấu, với cả hai bộ phát hiện đã lọc và chưa lọc, và các chỉ số trên ở các số hạng DR là các hệ số hiệu chuẩn mà có thể được xác định thông qua việc phân tích dữ liệu được tập hợp trước trong các nghiên cứu trên bệnh nhân, động vật, *in vitro*, các nghiên cứu mô phỏng hoặc sự kết hợp bất kỳ của các nghiên cứu này. Theo cách này, nếu như chất đánh dấu không đầy đủ đã được dùng cho sự đánh giá GFR chính xác, thì chuyên gia y tế tiến hành phép đo có thể được tạo cơ hội để đưa vào chất đánh dấu bổ sung hoặc đình chỉ phép đo.

Một khi chất đánh dấu đã được đưa vào, theo khía cạnh khác, sự cân bằng chất đánh dấu vào trong khoang ngoại bào được giám sát. Theo một khía cạnh, cửa sổ thời gian đo không khởi đầu cho tới khi cửa sổ này đã được xác định rằng, sự cân bằng là hoàn toàn đầy đủ. Phương thức điều chỉnh khít vào hàm mũ có thể được sử dụng để đánh giá tiến trình cân bằng. Ví dụ, sự thay đổi về cường độ huỳnh quang theo thời gian có thể được điều chỉnh khít với hàm mũ đơn, và chỉ một khi hằng số thời gian điều chỉnh khít ổn định, thì sự cân bằng mới được cho là hoàn thành. Theo một khía cạnh như vậy, việc lượng tính hoạt động về khi nào thì lần xác định GFR đầu tiên trở

nên có giá trị được cung cấp cho người sử dụng. Theo khía cạnh khác, người sử dụng được ngăn chặn không tiến hành pha đo cho tới khi và trừ khi đã đạt được sự cân bằng đầy đủ. Theo một khía cạnh như vậy, thời gian cân bằng được so sánh với ngưỡng xác định trước, và nếu thời gian cân bằng vượt trên ngưỡng, thì người sử dụng được ngăn chặn không tiến hành xác định GFR. Theo cách này, nếu như cảm biến được định vị ở vị trí mà có sự trao đổi kém với hệ tuần hoàn, thì việc đánh giá GFR được ngăn chặn.

Theo một số khía cạnh, khoảng thời gian thông báo, cửa sổ thời gian đo, và/hoặc thời gian thông báo liều tiêm đơn được dựa vào sự đánh giá y học riêng biệt đang được tiến hành và do đó, có thể thay đổi. Ví dụ, đối với bệnh nhân bị suy thận mãn tính, việc xác định GFR duy nhất có thể là đủ. Tuy nhiên, đối với bệnh nhân bị hoặc có nguy cơ bị suy thận cấp tính, thì việc đánh giá thời gian thực hoặc chiều hướng GFR có lợi thế tiềm tàng tốt. Theo một số khía cạnh, khoảng thời gian thông báo nêu trên sẽ xấp xỉ là 15 phút. Theo các khía cạnh khác, khoảng thời gian thông báo nêu trên sẽ xấp xỉ là 30 phút, xấp xỉ một giờ, xấp xỉ hai giờ, xấp xỉ ba giờ, xấp xỉ năm giờ, xấp xỉ tám giờ, xấp xỉ 10 giờ, xấp xỉ 12 giờ, xấp xỉ 18 giờ, xấp xỉ 24 giờ, xấp xỉ 36 giờ, xấp xỉ 48 giờ, xấp xỉ 72 giờ, xấp xỉ 96 giờ, hoặc xấp xỉ 168 giờ. Theo một số khía cạnh, khoảng thời gian thông báo sẽ nằm trong khoảng giữa 15 phút và 168 giờ. Theo một số khía cạnh, thời gian thông báo liều tiêm đơn sẽ được dựa vào chu kỳ bán thải của hợp chất pyrazin. Chu kỳ bán thải nêu trên có thể được xác định trước ở bệnh nhân nêu trên, được lượng tính dựa vào tình trạng về y học của bệnh nhân này, hoặc được xác định theo phương thức qua da sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây. Theo một số khía cạnh, thời gian thông báo liều tiêm đơn nêu trên là một chu kỳ bán thải, hai chu kỳ bán thải, ba chu kỳ bán thải, bốn chu kỳ bán thải, năm chu kỳ bán thải, sáu chu kỳ bán thải, tám chu kỳ bán thải, hoặc mười chu kỳ bán thải. Thời gian thông báo liều tiêm đơn tối đa là thời gian sao cho pyrazin không còn có thể phát hiện được nữa trong dòng máu của bệnh nhân. “Không thể phát hiện được” như được sử dụng ở đây nghĩa là, nồng độ của pyrazin không còn có thể phát hiện được nữa bằng phương pháp được sử dụng để tiến hành xác định. Trong một số tình huống, khi mức phát hiện của dụng cụ khiến cho việc phát hiện rất kéo dài (ví dụ, trên một tuần), thì “không thể phát hiện được” nghĩa là, mức nồng độ đã rơi xuống thấp hơn 0,39% (tức là, tám chu kỳ bán thải). Theo khía cạnh khác nữa, khoảng thời gian thông báo nằm trong khoảng giữa xấp xỉ 1 và 168 giờ và tất cả lượng gia một giờ nằm trong khoảng đó.

Tương tự, cửa sổ thời gian đo có thể thay đổi theo nhu cầu về y học riêng biệt của bệnh nhân và do đó, có thể thay đổi. Theo một số khía cạnh, cửa sổ thời gian đo là

xấp xỉ 15 phút. Theo các khía cạnh khác, cửa sổ thời gian đo nêu trên sẽ là xấp xỉ 30 phút, xấp xỉ một giờ, xấp xỉ hai giờ, xấp xỉ ba giờ, xấp xỉ năm giờ, xấp xỉ tám giờ, xấp xỉ 10 giờ, xấp xỉ 12 giờ, xấp xỉ 18 giờ, xấp xỉ 24 giờ, xấp xỉ 36 giờ, xấp xỉ 48 giờ, xấp xỉ 72 giờ, xấp xỉ 96 giờ, hoặc xấp xỉ 168 giờ. Theo một số khía cạnh, cửa sổ thời gian đo nằm trong khoảng giữa 15 phút và 168 giờ. Có thể có một hoặc nhiều cửa sổ thời gian đo trong mỗi một thời gian thông báo liều tiêm đơn. Theo một số khía cạnh, thời gian thông báo liều tiêm đơn được chia thành nhiều cửa sổ thời gian đo, trong đó mỗi một cửa sổ thời gian đo là giống nhau. Theo khía cạnh khác nữa, thời gian thông báo liều tiêm đơn được chia thành nhiều cửa sổ thời gian đo, trong đó mỗi một cửa sổ thời gian đo được lựa chọn độc lập với nhau và có thể giống hoặc khác với các cửa sổ thời gian đo khác.

Các phương pháp và hệ thống bộc lộ ở đây có lợi thế điều chỉnh tự động đối với hàm lượng melanin trong da, sao cho việc xác định GFR là chính xác đối với nhiều kiểu da và mức độ sắc tố. Thang điểm Fitzpatrick là một sơ đồ phân loại số đối với màu sắc da người. Thang điểm này được thừa nhận rộng rãi là một công cụ hữu dụng trong nghiên cứu da về sắc tố da người. Điểm ghi nằm trong khoảng từ typ I (da rất đẹp với lượng sắc tố tối thiểu) đến typ VI (sắc tố đậm và màu nâu đậm). Hệ thống và các phương pháp bộc lộ ở đây thích hợp để sử dụng với tất cả 6 loại sắc tố da trên thang điểm Fitzpatrick. Cụ thể, các hệ thống và phương pháp bộc lộ ở đây thích hợp để sử dụng với sắc tố da thuộc typ I, typ II, typ III, typ IV, typ V và typ VI.

Theo khía cạnh khác nữa, pyrazin được kết hợp với ít nhất một tá dược được dụng. Tá dược được dụng nêu trên được lựa chọn từ nhóm gồm dung môi, chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất chống oxy hóa, chất làm thay đổi độ trương, chất điều chỉnh tính thẩm thấu, chất bảo quản, chất kháng khuẩn, chất ổn định, chất điều chỉnh độ nhớt, chất hoạt diện và tổ hợp các chất này.

Dung môi được dụng có thể là dung dịch dạng nước hoặc không ở dạng nước, huyền phù, nhũ tương, hoặc tổ hợp thích hợp của chúng. Ví dụ không giới hạn về dung môi không ở dạng nước là propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu oliu, và các este hữu cơ có thể tiêm được như etyl oleat. Ví dụ về chất mang dạng nước là nước, dung dịch rượu/nước, nhũ tương hoặc huyền phù, bao gồm môi trường nước muối và môi trường đệm.

Theo cách ví dụ và không giới hạn, các dung dịch đệm được dụng bao gồm axetat, benzoat, carbonat, xitrat, dihydro phosphat, gluconat, glutamat, glyxinat, hydro

phosphat, lactat, phosphat, tartrat, Tris·HCl, hoặc tổ hợp của chúng có độ pH nằm trong khoảng giữa 4 và 9, tốt hơn nằm trong khoảng giữa 5 và 8, tốt nhất nằm trong khoảng giữa 6 và 8, đặc biệt tốt nhất nằm trong khoảng giữa 7,0 và 7,5. Theo khía cạnh khác nữa, độ pH nằm trong khoảng giữa 6,7 và 7,7. Các dung dịch đệm khác, như đã biết trong lĩnh vực, có thể được lựa chọn dựa vào dạng muối cụ thể của dẫn xuất pyrazin được điều chế hoặc ứng dụng y học cụ thể. Dung dịch đệm được ưu tiên là muối đệm phosphat ở độ pH sinh lý (xấp xỉ 7,2).

Ví dụ về chất làm thay đổi độ trương là glyxerol, sorbitol, sucroza hoặc tốt hơn là natri clorua và/hoặc manitol. Ví dụ về chất điều chỉnh độ nhớt bao gồm bentonit, canxi magie silicat và tương tự. Ví dụ về chất pha loãng bao gồm etanol, metanol và tương tự. Ví dụ về chất kháng khuẩn bao gồm benzalkoni clorua, benzetoni clorua, etylparaben, metylparaben và tương tự. Ví dụ về chất điều chỉnh tính thẩm thấu bao gồm aminoetanol, canxi clorua, cholin, dextroza, dietanolamin, dung dịch Ringer lactat, meglumin, kali clorua, dung dịch Ringer, natri bicarbonat, natri clorua, natri lactat, TRIS, hoặc tổ hợp của chúng. Các ví dụ này chỉ để minh họa và không được dự định giới hạn phạm vi của sáng chế.

Cũng được bộc lộ ở đây là phương pháp đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân cần được đánh giá, phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có công thức I, hoặc muối được dùng của nó, hoặc chế phẩm phối chế được dùng của nó, cho bệnh nhân, cho bệnh nhân tiếp xúc với bức xạ điện từ bằng cách đó khiến cho năng lượng phổ phát ra từ hợp chất có công thức I nêu trên, phát hiện năng lượng phổ được phát ra từ hợp chất, và đánh giá chức năng thận của bệnh nhân dựa vào năng lượng phổ phát hiện được.

Theo một số khía cạnh, hợp chất có công thức I không được chuyển hóa bởi bệnh nhân; thay vào đó nó được đào thải hoàn toàn thông qua sự bài tiết ở thận không cần chuyển hóa (ví dụ, không có quá trình oxy hóa, glucuronit hóa hoặc quá trình liên hợp khác). Theo một số khía cạnh, ít nhất 95% hợp chất có công thức I không được chuyển hóa bởi bệnh nhân trước khi bài tiết ở thận. Theo một số khía cạnh, ít nhất 96% hợp chất có công thức I không được chuyển hóa bởi bệnh nhân trước khi bài tiết ở thận. Theo một số khía cạnh, ít nhất 97% hợp chất có công thức I không được chuyển hóa bởi bệnh nhân trước khi bài tiết ở thận. Theo một số khía cạnh, ít nhất 98% hợp chất có công thức I không được chuyển hóa bởi bệnh nhân trước khi bài tiết ở thận. Theo một số khía cạnh, ít nhất 99% hợp chất có công thức I không được

chuyển hóa bởi bệnh nhân trước khi bài tiết ở thận. Theo một số phương án, hợp chất nêu trên được đào thải hoàn toàn bởi bệnh nhân trong thời gian ngắn hơn thời gian xác định trước. Theo một số khía cạnh, đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân cũng có thể bao gồm bước xác định GFR ở bệnh nhân.

Pyrazin có thể được dùng theo phương pháp thích hợp bất kỳ. Phương pháp sẽ dựa vào nhu cầu về y tế của bệnh nhân và được lựa chọn bởi chuyên gia y tế dùng pyrazin hoặc thực hiện phương thức. Ví dụ về các phương pháp dùng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phương pháp dùng theo đường qua da, đường uống, đường ngoài tiêu hóa, đường dưới da, đường ruột hoặc đường tĩnh mạch. Tốt hơn hợp chất pyrazin sẽ được dùng theo đường tĩnh mạch hoặc đường qua da. Theo một số phương án, pyrazin được dùng thông qua phương pháp tiêm nhanh lượng lớn tĩnh mạch một lần. Theo phương án khác nữa, pyrazin được dùng bằng nhiều liều tiêm nhanh lượng lớn tĩnh mạch. Như được sử dụng ở đây, cả hai đường xuyên da và qua da để chỉ việc dùng qua da của bệnh nhân và được sử dụng thay đổi lẫn nhau được.

Như được sử dụng ở đây, “dùng theo đường tiêu hóa” để chỉ phương pháp dùng bất kỳ để phân phối thuốc trực tiếp hoặc gián tiếp cho bệnh nhân sử dụng đường tiêu hóa. Ví dụ về phương pháp dùng theo đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, đường uống, dưới lưỡi, miệng má và trực tràng. Như được sử dụng ở đây, “dùng theo đường ngoài tiêu hóa” để chỉ phương pháp dùng bất kỳ để phân phối thuốc trực tiếp hoặc gián tiếp cho bệnh nhân bằng cách tiêm hoặc truyền. Ví dụ về phương pháp dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, tĩnh mạch, động mạch, trong da, qua da, dưới da và trong cơ.

Cũng được bộc lộ ở đây là chế phẩm dùng theo đường ngoài tiêu hóa ổn định chứa dẫn xuất pyrazin có công thức I và tác nhân đệm được dụng. Chế phẩm có độ tương thích hợp để dùng cho bệnh nhân theo đường ngoài tiêu hóa. Độ tương của chế phẩm dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được điều chỉnh sử dụng chất điều chỉnh độ tương như được mô tả ở phần khác trong bản mô tả này. Chế phẩm có độ pH thích hợp để dùng cho bệnh nhân cần dùng và có thể được điều chỉnh sử dụng dung dịch đệm hoặc chất điều chỉnh độ pH khác như được mô tả ở phần khác trong bản mô tả này. Chế phẩm có độ thẩm thấu thích hợp để dùng cho bệnh nhân cần dùng, và độ thẩm thấu của chế phẩm có thể được điều chỉnh sử dụng chất điều chỉnh độ thẩm thấu như được mô tả ở phần khác trong bản mô tả này. Chế phẩm được đóng gói trong đồ chứa gắn kín và được cho tiến hành vô khuẩn giai đoạn cuối để giảm thiểu hoặc loại

trừ gánh nặng chi phí về vi sinh vật của chế phẩm phối chế. Chế phẩm ổn định đối với sự phân hủy và các phản ứng hóa học bất lợi khác và có thời hạn sử dụng được dụng.

“Ổn định”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là giữ nguyên ở trạng thái hoặc tình trạng mà thích hợp để dùng cho bệnh nhân. Chế phẩm phối chế theo sáng chế này được phát hiện là ổn định khi được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian ít nhất 12 tháng, và thường ổn định ở nhiệt độ trong phòng trong 12 đến 24 tháng.

Chế phẩm “vô khuẩn”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là chế phẩm mà đã được đưa về trạng thái vô khuẩn và sau đó không được tiếp xúc với sự lây nhiễm vi sinh vật, tức là đồ chứa giữ chế phẩm vô khuẩn không bị hư tổn. Các chế phẩm vô khuẩn thường được điều chế bởi các nhà sản xuất dược phẩm tuân thủ theo các quy định về thực hành sản xuất tốt hiện tại (“cGMP”) của cơ quan thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (the U.S. Food and Drug Administration). Theo một số khía cạnh, chế phẩm được đóng gói trong đồ chứa vô khuẩn bằng nhiệt. Đồ chứa có thể là đồ chứa bất kỳ thích hợp để sử dụng trong cơ sở y tế, ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, lọ, ống, túi, chai và bơm tiêm.

Theo một số phương án, chế phẩm có thể ở dạng chế phẩm vô khuẩn, sẵn sàng để sử dụng để dùng theo đường ngoài tiêu hóa. Điều này tránh được sự bất tiện pha loãng chế phẩm cô đặc dùng theo đường ngoài tiêu hóa vào trong dịch pha loãng tiêm truyền trước khi truyền hoặc tiêm, cũng như giảm được nguy cơ nhiễm vi sinh vật trong quá trình xử lý vô khuẩn và sai số bất kỳ trong tính toán hoặc pha loãng. Theo cách khác, chế phẩm có thể là chế phẩm rắn được pha loãng trước khi dùng cho bệnh nhân.

Dược phẩm vô khuẩn dạng nước bộc lộ ở đây là thích hợp để dùng theo đường ngoài tiêu hóa cho bệnh nhân cần sử dụng. Ví dụ, chế phẩm có thể được dùng ở dạng tiêm nhanh lượng lớn hoặc truyền tĩnh mạch. Các đường thích hợp để dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm tĩnh mạch, dưới da, trong da, trong cơ, trong khớp và nội tủy mạc. Chế phẩm sẵn sàng để dùng bộc lộ ở đây tốt hơn được dùng bằng cách tiêm nhanh lượng lớn. Theo một số phương án, chế phẩm thích hợp để phân phối qua da vào trong biểu bì hoặc chân bì của bệnh nhân. Phương pháp và thiết bị phân phối qua da là đã biết trong lĩnh vực và sử dụng nhiều phương pháp để phân phối dược phẩm cho bệnh nhân.

Dược phẩm vô khuẩn dạng nước được phối chế kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng như được thảo luận ở phần khác trong bản mô tả này. Dược phẩm vô

khuẩn dạng nước được phối chế sao cho thích hợp để dùng cho bệnh nhân cần sử dụng. Độ trương, độ thẩm thấu, độ nhớt và các thông số khác có thể được điều chỉnh sử dụng các chất và phương pháp như được mô tả ở phần khác trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác nữa, bộc lộ ở đây đề xuất dược phẩm vô khuẩn dạng nước để dùng theo đường ngoài tiêu hóa. Chế phẩm chứa từ khoảng 0,1 đến 50 mg/mL hợp chất pyrazin có công thức I. Chế phẩm cũng chứa từ khoảng 0,01 đến 2 M chất đệm như được bộc lộ ở phần khác trong bản mô tả này. Chế phẩm cũng chứa từ khoảng 0 – 500 mg/mL chất điều chỉnh độ thẩm thấu và từ khoảng 0 – 500 mg/mL chất điều chỉnh độ trương. Dược phẩm vô khuẩn dạng nước tùy ý cũng có thể chứa một hoặc nhiều tá dược được dụng bổ sung. Ví dụ về tá dược được dụng có thể được lựa chọn từ nhóm gồm dung môi, chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất chống oxy hóa, chất làm thay đổi độ trương, chất điều chỉnh độ thẩm thấu, chất bảo quản, chất kháng khuẩn, chất ổn định, chất điều chỉnh độ nhớt, chất hoạt diện và tổ hợp của chúng. Ví dụ cụ thể về tá dược được bộc lộ ở phần khác trong bản mô tả.

Hợp chất pyrazin được sử dụng trong dược phẩm vô khuẩn dạng nước là hợp chất bất kỳ được bộc lộ ở đây. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, tất cả các hợp chất trong phần ví dụ. Một hợp chất ví dụ được ưu tiên là (2R,2'R)-2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))bis (axit 3-hydroxy-propanoic) mà hợp chất này là phân tử được minh họa trong ví dụ 12 (cũng được nhận dạng là MB-102 hoặc 3,6-Diamino-N₂,N₅-bis (D-serin)-pyrazin-2,5-dicarboxamit).

Độ pH của dược phẩm vô khuẩn dạng nước là thích hợp để dùng cho bệnh nhân. Theo một số khía cạnh, độ pH nằm trong khoảng giữa 4 và 9, tốt hơn nằm trong khoảng giữa 5 và 8, tốt nhất nằm trong khoảng giữa 6 và 8, đặc biệt tốt nhất nằm trong khoảng giữa 7,0 và 7,5. Theo khía cạnh khác nữa, độ pH nằm trong khoảng giữa 6,7 và 7,7. Tốt hơn nữa, độ pH xấp xỉ bằng 7,2 trong nước muối đệm phosphat.

Theo một số khía cạnh, pyrazin được dùng cho bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã biết có ít nhất một vấn đề về y học liên quan đến thận của họ và các phương pháp bộc lộ ở đây được sử dụng để xác định mức độ suy giảm hoặc suy thận có mặt ở bệnh nhân nêu trên. Theo một số khía cạnh, bệnh nhân có GFR ước lượng (eGFR) hoặc GFR xác định trước thấp hơn 110, thấp hơn 90, thấp hơn 60, thấp hơn 30, hoặc thấp hơn 15. eGFR của bệnh nhân được xác định sử dụng các kỹ thuật y tế tiêu chuẩn, và các phương pháp này là đã biết trong lĩnh vực. Theo một số khía cạnh, bệnh nhân không có hoặc không bị nghi ngờ có các vấn đề y tế về thận của họ. Việc giám sát GFR có

thể được thực hiện như một phần của việc đánh giá sức khỏe tổng thể hoặc thường quy của bệnh nhân hoặc là đánh giá phòng ngừa.

Như đã biết trong lĩnh vực, tốc độ mà tại đó, bệnh nhân đào thải chất thải ra khỏi dòng máu của họ (tức là, chu kỳ bán thải) phụ thuộc vào sức khỏe và chức năng hoạt động thích hợp của hệ thận của họ. “Đào thải hoàn toàn” như được trong ngữ cảnh này nghĩa là, mức pyrazin trong dòng máu đã rơi xuống thấp hơn 0,39% (tức là, tám chu kỳ bán hủy). Chu kỳ bán thải sẽ phụ thuộc vào GFR của bệnh nhân và chậm xuống rất nhiều khi chức năng hoạt động của hệ thận suy giảm do bệnh, tuổi tác hoặc các yếu tố sinh lý khác. Ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ chưa biết kết hợp với bệnh thận mạn tính, có GFR bình thường và/hoặc eGFR bình thường, thời gian thông báo liều tiêm đơn là 24 giờ. Theo một số khía cạnh, thời gian thông báo liều tiêm đơn đối với bệnh nhân có GFR hoặc eGFR thấp hơn 110 là 24 giờ. Đối với bệnh nhân có GFR hoặc eGFR thấp hơn 90, thời gian thông báo liều tiêm đơn là 24 giờ. Đối với bệnh nhân có GFR hoặc eGFR thấp hơn 60, thời gian thông báo liều tiêm đơn là 48 giờ. Đối với bệnh nhân có GFR hoặc eGFR thấp hơn 30, thời gian thông báo liều tiêm đơn là 48 giờ. Theo một số khía cạnh, thời gian thông báo liều tiêm đơn đối với bệnh nhân có GFR hoặc eGFR thấp hơn 110 là tương đương tám chu kỳ bán thải. Đối với bệnh nhân có GFR hoặc eGFR thấp hơn 90, thời gian thông báo liều tiêm đơn tương đương với tám chu kỳ bán thải. Đối với bệnh nhân có GFR hoặc eGFR thấp hơn 60, thời gian thông báo liều tiêm đơn tương đương với tám chu kỳ bán thải. Đối với bệnh nhân có GFR hoặc eGFR thấp hơn 30, thời gian thông báo liều tiêm đơn tương đương với tám chu kỳ bán thải.

Do sự gia tăng nồng độ protein trong nước tiểu của bệnh nhân theo cách nào đó có thể gợi ý về sự suy yếu thận hoặc suy thận, các phương pháp bộc lộ ở đây thích hợp cho bệnh nhân mà phân tích nước tiểu của họ thể hiện các mức protein tăng. Theo một số khía cạnh, bệnh nhân có mức protein tăng trong nước tiểu khi được xác định bằng các xét nghiệm y tế chuẩn (ví dụ, xét nghiệm bằng que thăm dò). Theo cách ví dụ và không giới hạn, xét nghiệm phân tích nước tiểu của bệnh nhân có thể thể hiện sự gia tăng về albumin, gia tăng về creatinin, gia tăng về nitơ ure máu (tức là, xét nghiệm BUN), hoặc tổ hợp bất kỳ của các yếu tố này.

Vẫn tham chiếu đến phương pháp nêu trên, dẫn xuất pyrazin được tiếp xúc với bức xạ điện từ chẳng hạn như, nhưng không bị giới hạn ở, ánh sáng nhìn thấy, tia cực tím và/hoặc hồng ngoại. Sự tiếp xúc của pyrazin với bức xạ điện từ này có thể xuất

hiện tại thời điểm thích hợp bất kỳ nhưng tốt hơn xuất hiện trong khi dẫn xuất pyrazin nằm ở bên trong cơ thể bệnh nhân. Do bởi sự tiếp xúc của pyrazin với bức xạ điện từ này, pyrazin phát thải năng lượng phổ (ví dụ, ánh sáng nhìn thấy, tia cực tím và/hoặc hồng ngoại) mà có thể được phát hiện bằng thiết bị phát hiện thích hợp. Năng lượng phổ được phát ra từ dẫn xuất pyrazin có xu hướng thể hiện khoảng độ dài bước sóng lớn hơn khoảng độ dài bước sóng được hấp thụ. Theo cách ví dụ nhưng không giới hạn, nếu như một phương án về dẫn xuất pyrazin hấp thụ tia sáng khoảng 440 nm, thì dẫn xuất pyrazin có thể phát ra tia sáng khoảng 560 nm.

Việc phát hiện pyrazin (hoặc cụ thể hơn, năng lượng phổ phát ra từ hợp chất này) có thể đạt được thông qua các kỹ thuật huỳnh quang quang học, hệ số hấp thụ hoặc kỹ thuật tán xạ ánh sáng. Theo một số khía cạnh, năng lượng phổ là huỳnh quang. Theo một số phương án, việc phát hiện năng lượng phổ phát ra có thể được mô tả đặc trưng là một tập hợp năng lượng phổ phát ra và sự sinh ra chỉ thị tín hiệu điện của năng lượng phổ được tập hợp. (Các) cơ chế được sử dụng để phát hiện năng lượng phổ từ dẫn xuất pyrazin có mặt trong cơ thể bệnh nhân có thể được thiết kế để chỉ phát hiện các độ dài bước sóng chọn lọc (hoặc khoảng độ dài bước sóng) và/hoặc có thể bao gồm một hoặc nhiều bộ lọc phổ thích hợp. Các ống thông, ống nội soi, kẹp tai, băng tay, băng trán, các cuộn bề mặt, các đầu dò ngón tay và các thiết bị y tế khác có thể được sử dụng để dẫn xuất pyrazin tiếp xúc với bức xạ điện từ và/hoặc để phát hiện năng lượng phổ phát ra từ đó. Thiết bị mà để cho pyrazin tiếp xúc với bức xạ điện từ và phát hiện năng lượng phổ phát ra từ đó có thể là giống hoặc khác nhau. Tức là, một hoặc hai thiết bị có thể được sử dụng. Việc phát hiện năng lượng phổ có thể được hoàn thành tại một hoặc nhiều thời điểm gián đoạn hoặc có thể gần như liên tục.

Chức năng thận, hoặc GFR, của bệnh nhân được xác định dựa vào năng lượng phổ phát hiện được. Điều này đạt được bằng cách sử dụng chỉ thị dữ liệu về năng lượng phổ được phát hiện và tạo ra chỉ thị về hồ sơ cường độ/thời gian thanh thải của dẫn xuất pyrazin ra khỏi cơ thể bệnh nhân. Hồ sơ này có thể tương quan với tình trạng sinh lý hoặc bệnh lý. Ví dụ, hồ sơ dữ liệu thanh thải và/hoặc tốc độ thanh thải của bệnh nhân có thể được so sánh với hồ sơ và/hoặc tốc độ thanh thải đã biết để đánh giá chức năng thận của bệnh nhân và để chẩn đoán tình trạng sinh lý của bệnh nhân. Trong trường hợp phân tích sự có mặt của dẫn xuất pyrazin trong các dịch cơ thể, các đường cong nồng độ/thời gian có thể được tạo ra và phân tích (tốt hơn theo thời gian thực) để đánh giá chức năng thận. Theo cách khác, hồ sơ thanh thải của bệnh nhân có thể được so sánh với một hoặc nhiều hồ sơ thanh thải xác định trước đó từ cùng bệnh nhân để

xác định xem liệu chức năng thận của bệnh nhân có thay đổi theo thời gian hay không. Theo một số khía cạnh, đánh giá chức năng thận được tiến hành sử dụng hệ thống được bộc lộ ở phần khác trong bản mô tả này.

Chức năng sinh lý có thể được đánh giá bằng cách: (1) so sánh sự chênh lệch theo cách trong đó các tế bào hoặc cơ quan bình thường và bị suy yếu đào thải dẫn xuất pyrazin ra khỏi dòng máu; (2) đo tốc độ đào thải hoặc tích lũy pyrazin trong các cơ quan hoặc mô của bệnh nhân; và/hoặc (3) thu nhận các hình ảnh chụp cắt lớp của các cơ quan hoặc mô có pyrazin kết hợp trong đó. Ví dụ, độ thanh thải trong khoang chứa máu có thể được đo theo kiểu không xâm lấn từ các mao mạch bề mặt như các mao mạch ở thùy tai hoặc ngón tay, hoặc có thể được đo theo cách xâm lấn sử dụng cụ thích hợp như ống thông nội mạch. Sự phát huỳnh quang qua da cũng có thể được giám sát theo cách không xâm lấn trên cơ thể bệnh nhân. Nhiều vị trí trên biểu bì của bệnh nhân có thể thích hợp để giám sát theo kiểu không xâm lấn sự phát huỳnh quang qua da. Vị trí trên bệnh nhân tốt hơn là một vị trí mà ở đó hệ mạch tới quân bình mô xuất hiện tương đối nhanh. Ví dụ về các vị trí thích hợp trên bệnh nhân bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xương ức, xương ức phía dưới, cơ ngực lớn, tam giác chằm, trán, cằm, hông trên, và hông dưới. Sự tích lũy dẫn xuất pyrazin bên trong các tế bào quan tâm có thể được đánh giá theo cách tương tự.

Ống thông động mạch phổi cải biến cũng có thể được sử dụng để, ngoài các mục đích khác, tiến hành các phép đo mong muốn về năng lượng phổ phát ra từ dẫn xuất pyrazin. Khả năng của ống thông phổi để phát hiện năng lượng phổ phát ra từ pyrazin là một tiến bộ rõ ràng so với các ống thông động mạch phổi hiện tại mà các ống thông này chỉ đo được áp lực nội mạch, hiệu suất tim và các số đo khai triển khác về lưu lượng máu. Trước đây, những bệnh nhân ốm nặng được quản lý chỉ sử dụng các thông số liệt kê ở trên, và việc điều trị cho họ có xu hướng phụ thuộc vào việc lấy mẫu máu từng đợt và xét nghiệm để đánh giá chức năng thận. Các thông số truyền thống này cung cấp dữ liệu không liên tục và thường dẫn đến sai lệch ở nhiều quần thể bệnh nhân.

Việc cải biến ống thông động mạch phổi chuẩn chỉ đòi hỏi bố trí cảm biến sợi quang đặc hiệu bước sóng của nó. Các ống thông mà kết hợp với công nghệ sợi quang để đo độ bão hòa oxy tĩnh mạch hỗn hợp hiện đang tồn tại. Theo một phương án, ống thông động mạch phổi cải biến kết hợp cảm biến quang đặc hiệu bước sóng vào đầu của ống thông động mạch phổi chuẩn. Cảm biến quang đặc hiệu bước sóng này được

sử dụng để giám sát sự đào thải đặc hiệu chức năng thận của thực thể hóa học có thể được phát hiện kết cấu quang học như các dẫn xuất pyrazin được bộc lộ ở đây. Do vậy, chức năng thận thời gian thực có thể được giám sát bởi sự biến mất/thanh thải của hợp chất được phát hiện bằng quang học.

Theo một số khía cạnh, hợp chất pyrazin được dùng cho bệnh nhân, trong đó bệnh nhân này trước đó đã được chẩn đoán mắc bệnh thận mạn tính ít nhất là giai đoạn 1. Theo các khía cạnh khác, bệnh nhân này trước đó đã được chẩn đoán mắc bệnh thận mạn tính giai đoạn 2, bệnh thận mạn tính giai đoạn 3, bệnh thận mạn tính giai đoạn 4 hoặc bệnh thận mạn tính giai đoạn 5. Theo khía cạnh khác nữa, bệnh nhân chưa được chẩn đoán mắc bệnh thận mạn tính nhưng có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh thận mạn tính. Theo khía cạnh khác nữa, bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ đã biết đối với bệnh thận mạn tính.

Việc dùng hợp chất pyrazin được tiến hành theo phương pháp thích hợp bất kỳ dựa vào xét nghiệm y học được tiến hành và nhu cầu y tế của bệnh nhân. Các phương pháp thích hợp được bộc lộ ở phần khác trong bản mô tả này. Tốt hơn, pyrazin được dùng theo đường qua da hoặc tĩnh mạch.

Sáng chế cũng đề cập đến hệ thống để xác định GFR hoặc đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân cần xác định. Hệ thống bao gồm thiết bị tính toán, thiết bị hiển thị kết nối giao tiếp với thiết bị tính toán nêu trên, nguồn điện được kết nối theo kiểu thao tác được với thiết bị tính toán nêu trên và duy trì sự cách điện của hệ thống với các nguồn điện bên ngoài, một hoặc nhiều đầu cảm biến kết nối theo kiểu thao tác được với thiết bị tính toán nêu trên, và ít nhất một chất đánh dấu được cấu hình để phát ra ánh sáng khi được tiếp xúc với bức xạ điện từ. Thiết bị tính toán được cấu hình để thao tác và kiểm soát đầu cảm biến nêu trên, ghi lại một hoặc nhiều số đo ánh sáng được gửi từ đầu cảm biến nêu trên, và tính toán GFR của bệnh nhân dựa vào các số đo ánh sáng nêu trên.

Cần lưu ý rằng, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “kết nối” không chỉ giới hạn ở kết nối cơ học, điện và/hoặc giao tiếp trực tiếp giữa các thành phần, mà còn có thể bao gồm kết nối cơ học, điện, và/hoặc giao tiếp gián tiếp giữa nhiều thành phần. Thiết bị hiển thị và một hoặc nhiều đầu cảm biến có thể giao tiếp với thiết bị tính toán sử dụng kết nối mạng có dây (ví dụ, Ethernet hoặc sợi quang), phương tiện giao tiếp không dây, như tần số vô tuyến (RF), ví dụ, sóng radio FM và/hoặc truyền thanh kỹ thuật số, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE®) chuẩn 802.11 (ví

dụ, 802.11(g) hoặc 802.11(n)), chuẩn Worldwide Interoperability for Microwave Access (WIMAX®), kênh giao tiếp không dây tầm ngắn như BLUETOOTH®, công nghệ điện thoại di động (ví dụ, tiêu chuẩn toàn cầu cho truyền thông di động (GSM)), liên kết truyền thông vệ tinh và/hoặc phương tiện truyền thông thích hợp khác bất kỳ. IEEE là nhãn hiệu đăng ký của Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc., of New York, New York. WIMAX là nhãn hiệu đăng ký của WiMax Forum, of Beaverton, Oregon. BLUETOOTH là nhãn hiệu đăng ký của Bluetooth SIG, Inc. of Kirkland, Washington.

Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều đầu cảm biến bao gồm ít nhất một nguồn bức xạ điện từ, phát sinh và phân phối bức xạ điện từ tới da bệnh nhân, phát hiện và đo bức xạ điện từ được phát ra bởi chất đánh dấu nêu trên, và truyền số đo nêu trên về bức xạ điện từ được phát ra bởi chất đánh dấu nêu trên tới thiết bị tính toán nêu trên. Trong một hệ thống có hơn một đầu cảm biến, mỗi một đầu cảm biến có thể giống nhau hoặc khác nhau và bức xạ điện từ phát ra từ đó có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo một số khía cạnh, đầu cảm biến được cấu hình để gắn lên da bệnh nhân. Theo cách ví dụ và không giới hạn, trong một hệ thống có hai đầu cảm biến, một đầu cảm biến có thể phát và giám sát một bước sóng bức xạ điện từ trong khi đầu cảm biến thứ hai có thể phát và giám sát bước sóng khác. Điều này cho phép dữ liệu được so sánh để gia tăng độ chính xác của việc xác định GFR và thông tin sẵn sàng đối với chuyên gia y tế quản lý việc đánh giá. Trong một ví dụ không giới hạn khác, trong một hệ thống có hai đầu cảm biến, hai đầu cảm biến được sử dụng để tách riêng các động lực học cân bằng tại chỗ với các động lực học pha kết thúc. Điều này cho phép chuyên gia y tế xác định khi nào thì sự cân bằng được hoàn thành và giảm thiểu các giả âm do sự vận động tại chỗ của cảm biến.

Theo một số khía cạnh, chất đánh dấu được cấu hình để được đưa vào bệnh nhân qua đường tĩnh mạch hoặc qua da, được đào thải duy nhất bằng quá trình lọc cầu thận ở thận của bệnh nhân nêu trên, và phát ra ánh sáng mà có thể phát hiện được bằng đầu cảm biến nêu trên khi được tiếp xúc với bức xạ điện từ. Theo một số khía cạnh, chất đánh dấu là hợp chất pyrazin có công thức I như được bộc lộ ở phần khác trong bản mô tả này. Chất đánh dấu tốt hơn là hợp chất được điều chế ở một trong các ví dụ. Chất đánh dấu tốt nhất là (2R,2'R)-2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))bis (axit 3-hydroxypropanoic) (còn được gọi là MB-102 hoặc 3,6-diamino-N₂,N₅-bis(D-serin)-pyrazin-2,5-dicarboxamit). Theo một số khía cạnh, chất đánh dấu là dẫn xuất pyrazin trong chế phẩm phối chế thích hợp để dùng

cho bệnh nhân cần dùng. Chế phẩm phối chế như vậy được mô tả ở phần khác trong bản mô tả này.

Hệ thống để xác định GFR hoặc đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân có thể được cấu hình để thực hiện các phương pháp bộc lộ ở đây trên bệnh nhân cần được đánh giá. Thiết bị tính toán trong hệ thống có thể là máy vi tính chuẩn bất kỳ có tất cả các khả năng bao hàm trong đó, cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bộ nhớ thường trực, bộ xử lý có khả năng thực hiện các phép tính toán học phức tạp, giao diện người sử dụng để tương tác với máy vi tính, và thiết bị hiển thị kết nối giao tiếp với thiết bị tính toán. Như vậy, bộ nhớ thường trực của thiết bị tính toán có thể lưu trữ thông tin, chương trình và dữ liệu bất kỳ cần thiết để thực hiện các chức năng của hệ thống xác định GFR hoặc đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân. Thông tin, chương trình và dữ liệu như vậy có thể là chuẩn mực và/hoặc đối chứng mà có thể được sử dụng để so sánh các giá trị huỳnh quang qua da được tập hợp bởi một hoặc nhiều đầu cảm biến so với các giá trị đã biết. Theo một số khía cạnh, thiết bị tính toán có thể lưu các kết quả từ lần đánh giá hoặc xác định GFR trước ở bệnh nhân sao cho các kết quả thu được ở ngày sau đó có thể được so sánh. Điều này sẽ cho phép chuyên gia y tế theo dõi sức khỏe của thận của bệnh nhân theo thời gian. Theo một số khía cạnh, thiết bị tính toán là máy vi tính xách tay.

Theo các khía cạnh khác, thiết bị tính toán bao gồm bộ xử lý và/hoặc thiết bị nhớ. Theo các khía cạnh khác, bộ xử lý được kết nối với và một hoặc nhiều giao diện người sử dụng, thiết bị hiển thị, và thiết bị nhớ thông qua kênh hệ thống. Theo một khía cạnh, bộ xử lý giao tiếp với người sử dụng, như bằng cách nhắc người sử dụng thông qua thiết bị hiển thị và/hoặc bằng cách tiếp nhận dữ liệu nhập vào của người sử dụng thông qua giao diện người sử dụng. Thuật ngữ “bộ xử lý” để chỉ chung đến hệ thống có thể lập trình được bất kỳ bao gồm các hệ thống và các bộ vi điều khiển, các mạch tập hợp lệnh đơn giản hóa (RISC), mạch tích hợp chuyên dụng (ASIC), mạch logic có thể lập trình được (PLC), và mạch hoặc bộ xử lý khác bất kỳ có khả năng thực hiện các chức năng mô tả ở trên. Các ví dụ nêu trên chỉ là minh họa, và do vậy không dự định giới hạn theo cách bất kỳ định nghĩa và/hoặc ý nghĩa của thuật ngữ “bộ xử lý.”

Theo các khía cạnh khác, thiết bị nhớ bao gồm một hoặc nhiều thiết bị mà cho phép thông tin, như các lệnh có thể thực hiện được và/hoặc dữ liệu khác, được lưu trữ và gọi ra. Ngoài ra, thiết bị nhớ bao gồm một hoặc nhiều môi trường có thể đọc được trên máy vi tính, như nhưng không giới hạn, bộ nhớ truy cập ngẫu nhiên động

(DRAM), bộ nhớ truy cập ngẫu nhiên tĩnh (SRAM), ổ cứng và/hoặc ổ đĩa cứng. Theo các khía cạnh khác, thiết bị nhớ lưu trữ, không giới hạn, mã nguồn ứng dụng, mã đối tượng ứng dụng, dữ liệu cấu hình, các sự kiện nhập liệu bổ sung, các trạng thái ứng dụng, các thông báo xác nhận, kết quả xác nhận, và/hoặc kiểu dữ liệu khác bất kỳ.

Giao diện người sử dụng được cấu hình để nhận ít nhất một dữ liệu nhập từ người sử dụng, như bộ điều khiển của hệ thống để xác định GFR hoặc đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân. Theo một khía cạnh, giao diện người sử dụng bao gồm bàn phím cho phép người sử dụng nhập thông tin thích hợp. Theo các khía cạnh khác, giao diện người sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thiết bị trỏ, chuột, bút chấm, bảng điều khiển cảm ứng (ví dụ, bảng chạm, màn hình cảm ứng), con quay hồi chuyển, gia tốc kế, bộ dò vị trí, và/hoặc giao diện đầu vào âm thanh (ví dụ, bao gồm ống nói micro).

Thiết bị hiển thị được cấu hình để hiển thị thông tin, như các sự kiện nhập liệu và/hoặc kết quả xác nhận, cho người sử dụng. Thiết bị hiển thị cũng có thể bao gồm bộ thích ứng hiển thị được kết nối với ít nhất một thiết bị hiển thị. Theo một khía cạnh, thiết bị hiển thị có thể là thiết bị hiển thị nhìn được, như đèn thu hình (cathode ray tube - CRT), màn hiển thị tinh thể lỏng (liquid crystal display - LCD), màn hiển thị LED hữu cơ (organic LED - OLED), và/hoặc màn hiển thị “mực điện tử”. Theo các khía cạnh khác, thiết bị hiển thị bao gồm thiết bị đầu ra âm thanh (ví dụ, bộ chuyển đổi âm thanh và/hoặc loa) và/hoặc máy in. Theo một số khía cạnh, thiết bị hiển thị bao gồm màn hình cảm ứng.

Theo các khía cạnh khác, thiết bị tính toán thường bao gồm bộ xử lý. Bộ xử lý có thể được lập trình bằng cách mã hóa phép tính sử dụng một hoặc nhiều lệnh thực hiện được và cung cấp lệnh thực hiện được cho thiết bị nhớ. Theo một khía cạnh, bộ xử lý được lập trình để tính toán hằng số thời gian đối với sự suy giảm thận theo khoảng thời gian xác định trước. Theo một khía cạnh, dữ liệu phát huỳnh quang qua da ở bệnh nhân được tập hợp trong một khoảng thời gian xác định trước, và đồ thị được chuẩn bị về thời gian (trục x) so với huỳnh quang (trục y). Tốc độ suy giảm có thể theo đường cong hoặc đường thẳng và hằng số thời gian của tốc độ suy giảm được tính toán. Theo một khía cạnh, tốc độ suy giảm là tuyến tính đối với đồ thị bán loga (y). Hằng số thời gian được so sánh với các giá trị đã biết, bằng cách đó xác định GFR ở bệnh nhân. Theo một số khía cạnh, tốc độ suy giảm tương ứng với được động học bậc 1 chuẩn. Theo khía cạnh khác nữa, tốc độ suy giảm có thể thể hiện mô hình được động

học nhiều ngăn. Hình vẽ từ Fig. 3A đến 3D minh họa được động học hai ngăn mà nhờ đó, phần mềm được động học chuẩn có khả năng xác định được hằng số thời gian của sự suy giảm thận.

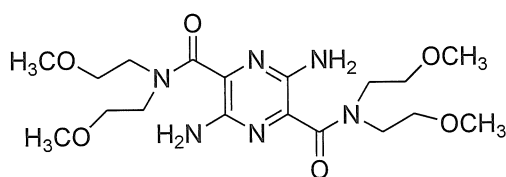
Việc xác định GFR được tiến hành sử dụng phương pháp hồi quy tuyến tính, loại trừ khoảng loại bỏ, tính toán hệ số tương quan (R^2) và sai số hiệu chỉnh chuẩn và được mô tả chi tiết hơn trong phần ví dụ.

Phần mô tả bằng văn bản này sử dụng các ví dụ để mô tả sáng chế, bao gồm cả phương thức tốt nhất, và còn để cho phép bất kỳ người nào có kiến thức trung bình trong lĩnh vực thực hiện sáng chế, bao gồm cả việc tạo ra và sử dụng các thiết bị hoặc hệ thống bất kỳ và thực hiện các phương pháp được kết hợp bất kỳ. Khía cạnh hoặc phương án bất kỳ bộc lộ ở đây có thể được sử dụng kết hợp với khía cạnh hoặc phương án khác bất kỳ như được hiểu bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực. Các ví dụ khác cũng nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ nếu chúng có các phần tử cấu trúc không khác với ngôn ngữ nguyên văn của các điểm yêu cầu bảo hộ, hoặc nếu chúng bao gồm các phần tử cấu trúc tương đương mà có những sự khác biệt không đáng kể so với ngôn ngữ nguyên văn của các điểm yêu cầu bảo hộ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Điều chế 3,6-diamino-N₂,N₂,N₅,N₅-tetrakis(2-metoxyletyl)pyrazin-2,5-dicarboxamit

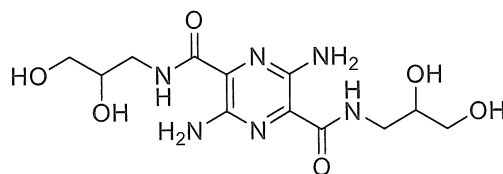


Hỗn hợp của axit 3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarboxylic (200 mg, 1,01 mmol), bis-2-(metoxyletyl)amin (372 μ L, 335,5 mg, 2,52 mmol), HOBt·H₂O (459 mg, 3,00 mmol), và EDC·HCl (575 mg, 3,00 mmol) được khuấy cùng nhau trong DMF (20 mL) trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Cô hỗn hợp tới trạng thái khô và cặn được phân bố với EtOAc và nước. Tách riêng các lớp và dung dịch EtOAc được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Làm khô dung dịch trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc. Tinh chế bằng phép sắc ký nhanh hướng tâm (SiO₂, 10/1 CHCl₃-MeOH) thu được 228,7 mg (hiệu suất 53%) hợp chất trong ví dụ 1 ở dạng bột màu cam: ¹H NMR (300MHz,

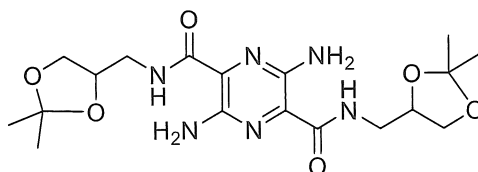
CDCl_3), δ 4,92 (s, 4 H), 3,76 (t biểu kiến, $J = 5,4$ Hz, 4 H), 3,70 (t biểu kiến, $J = 5,6$ Hz, 4 H), 3,64 (t biểu kiến, $J = 5,4$ Hz, 4 H), 3,565 (t biểu kiến, $J = 5,4$ Hz), 3,67 (s, 6 H), 3,28 (s, 6 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167,6 (s), 145,6 (s), 131,0 (s), 72,0 (t), 70,8 (t), 59,2 (q), 49,7 (t), 47,1 (t). LCMS (gradient axetonitril 5-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 3,14 phút trên cột 30 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 429$. UV/vis (100 μM trong PBS) $\lambda_{\text{abs}} = 394$ nm. Huỳnh quang (100 nm) $\lambda_{\text{ex}} = 394$ nm $\lambda_{\text{em}} = 550$ nm.

Ví dụ 2

3,6-diamino- N^2, N^5 -bis(2,3-dihydroxypropyl)pyrazin-2,5-dicarboxamit



Bước 1. Tổng hợp 3,6-diamino- N^2, N^5 -bis((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)pyrazin-2,5-dicarboxamit.

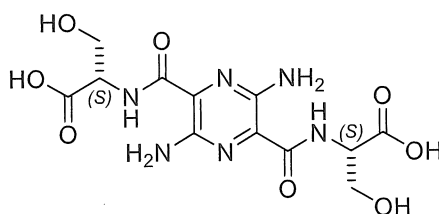


Hỗn hợp của axit 3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarboxylic (350 mg, 1,77 mmol), (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanamin triet quang (933 μL , 944 mg, 7,20 mmol), HOBt· H_2O (812 mg, 5,3 mmol), và EDC· HCl (1,02 g, 5,32 mmol) được khuấy cùng nhau trong DMF (20 mL) trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp tới trạng thái khô và cạn được phân bố với EtOAc và nước. Tách riêng các lớp và dung dịch EtOAc được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa và nước muối. Làm khô dung dịch trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc để thu được 665 mg (hiệu suất 88%) cặp chất đồng phân không đối quang bis-amit dưới dạng chất rắn màu vàng : ^1NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 6,55 (s, 4 H), 4,21 (vạch 5, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,98 (dd, $J = 8,4$ Hz, 6,3 Hz, 2 H), 3,65 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,39 (vạch bốn biểu kiến – hỗn hợp đồng phân không đối quang, $J = 5,9$ Hz, 4 H), 1,35 (s, 6 H), 1,26 (s, 6 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165,7 (s), 146,8 (s), 126,8 (s), 109,2 (s), 74,8 (d), 67,2 (t), 42,2, 41,1 (t – cặp chất đồng phân không đối quang), 27,6 (q), 26,1 (q).

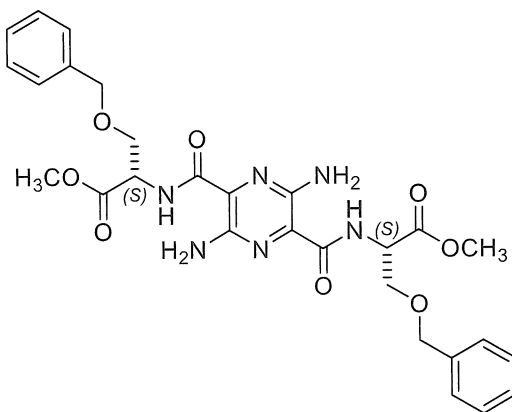
Bước 2. Sản phẩm từ bước 1 được hòa tan trong THF (100 mL) và được xử lý bằng 1,0 N HCl (2 mL). Sau khi hoàn thành phản ứng thủy phân, hỗn hợp được xử lý bằng K₂CO₃ (1 g) và được khuấy trong 1 giờ và được lọc qua nút C18 có sử dụng metanol. Cô phần dịch lọc tới trạng thái khô và nghiền phần cặn còn lại với MeOH (50 mL). Chất rắn được lọc và loại bỏ và phần cặn còn lại được xử lý bằng ete (50 mL). Phần kết tủa được tập hợp bằng cách lọc và làm khô trong môi trường chân không cao. Tinh chế nguyên liệu này bằng phép sắc ký nhanh hướng tâm để thu được 221 mg (hiệu suất 36%) hợp chất trong ví dụ 2 dưới dạng chất rắn màu cam: ¹NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (bm, 6 H), 5,39 (bs, 2 H), 4,88 (bs, 2 H), 3,63-3,71 (phức hợp m, 2 H), 3,40 (dd, J = 11,1, 5,10 Hz, 2 H), 3,28 (dd, J = 11,1, 6,60 Hz, 2 H), 2,92 (dd, J = 12,6, 3,3 Hz, 2 H), 2,65 (dd, J = 12,6, 8,4 Hz, 2 H). LCMS (gradien axetonitril 5-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 4,13 phút trên cột 30 mm, (M+H)⁺ = 345. UV/vis (100 μM trong H₂O) λ_{abs} = 432 nm. Huỳnh quang λ_{ex} = 432 nm, λ_{em} = 558 nm.

Ví dụ 3

(2S,2'S)-2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))bis(axit 3-hydroxypropanoic) 3-

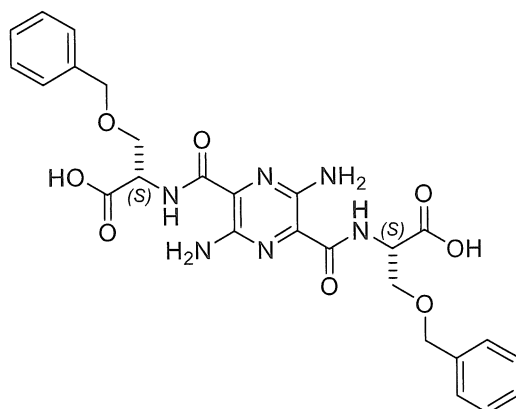


Bước 1. Tổng hợp dimetyl 2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))(2S,2'S)-bis(3-(benzyloxy)propanoat).



Hỗn hợp của natri 3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarboxylat (300 mg, 1,24 mmol), muối L-Ser(Obn)-OMe·HCl (647 mg, 2,64 mmol), HOBT·H₂O (570 mg, 3,72 mmol) và EDC·HCl (690 mg, 3,60 mmol) trong DMF (25 mL) được xử lý bằng TEA (2 mL). Khuấy hỗn hợp tạo ra trong 16 giờ và cô đặc. Việc xử lý như trong ví dụ 1 thu được 370 mg (hiệu suất 51%) bisamit dưới dạng bột màu vàng nhạt: ¹NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (d, J = 8,74 Hz, 2 H), 7,25-7,37 (phức hợp m, 10 H), 5,98 (bs, 4 H), 4,85 (dt, J = 8,7, 3,3 Hz, 2 H), 4,56 (ABq, J = 12,6 Hz, Δν = 11,9 Hz, 4 H), 3,99 (một nửa của ABq của d, J = 8,7, 3,3, Δν bị che khuất, 2 H), 3,76-3,80 (một nửa của ABq – bị che khuất, 2 H), 3,78 (s, 6 H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,5 (s), 165,1 (s), 146,8 (s), 138,7 (s) 128,6 (d), 128,1 (d), 127,8 (d), 126,9 (s), 73,5 (t), 69,8 (t), 53,0 (q), 52,9 (q). LCMS (gradient axetonitril 5-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 4,93 phút trên cột 30 mm, (M+H)⁺ = 581.

Bước 2. Tổng hợp axit (2S,2'S)-2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)-bis(azanediyl))bis(3-(benzyloxy)propanoic.



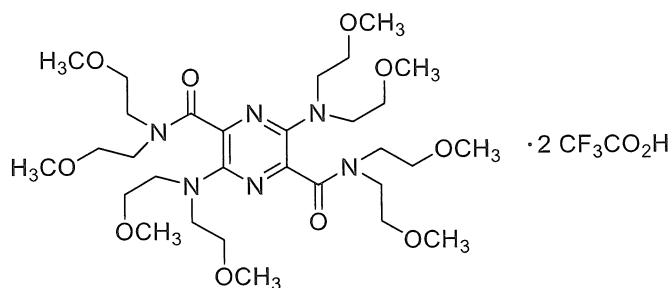
Sản phẩm từ bước 1 (370 mg, 0,64 mmol) trong THF (10 mL) được xử lý bằng 1,0 N natri hydroxit (2,5 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, phản ứng được đánh giá là hoàn thành bằng TLC. Độ pH được điều chỉnh tới xấp xỉ 2 bằng cách bổ sung 1,0 N HCl và chiết dung dịch thu được (3x) bằng EtOAc. Các lớp được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc để thu được 353 mg (hiệu suất 100%) diaxit dưới dạng bột màu cam: LCMS (gradient axetonitril 5-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian duy trì = 4,41 phút trên cột 30 mm, (M+H)⁺ = 553.

Bước 3. Sản phẩm từ bước 2 (353 mg, 0,64 mmol) trong metanol (20 mL) được bổ sung 5% Pd/C (300 mg) và amoni format (600 mg). Gia nhiệt phản ứng thu được ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua nút xelit và cô đặc. Phần cặn còn lại được tái kết tinh từ metanol-ete để tạo ra 191 mg

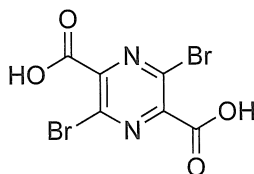
(hiệu suất 80%) hợp chất trong ví dụ 3 dưới dạng bột màu vàng: ^1NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 6,72 (bs, 4 H), 3,95 (vạch bốn biểu kiến, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 3,60 (ABq biểu kiến của các vạch đôi; nhóm trường thấp tập trung ở 3,71, $J = 9,9, 5,1$ Hz, 2H; nhóm trường cao tập trung ở 3,48, $J = 9,9, 6,3$ Hz, 2 H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 172,9 (s), 164,9 (s), 147,0 (s), 127,0 (s), 62,9 (d), 55,7 (t). LCMS (gradient axetonitril 5-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 1,45 phút trên cột 30 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 373$. UV/vis (100 μM trong PBS) $\lambda_{\text{abs}} = 434$ nm. Huỳnh quang $\lambda_{\text{ex}} = 449$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 559$ nm.

Ví dụ 4

Muối 3,6-bis(bis(2-metoxyletyl)amino)- $\text{N}^2, \text{N}^2, \text{N}^5, \text{N}^5$ -tetrakis(2-metoxyletyl) pyrazin-2,5-dicarboxamit bis(TFA)



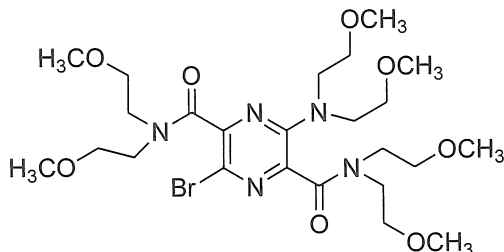
Bước 1. Tổng hợp axit 3,6-dibromopyrazin-2,5-dicarboxylic.



Axit 3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarboxylic (499 mg, 2,52 mmol) được hòa tan trong axit bromhydric 48% (10 mL) và làm lạnh xuống 0°C trong bể muối - nước đá. Bổ sung dung dịch natri nitrit (695 mg, 10,1 mmol) trong nước (10 mL) vào hỗn hợp được khuấy này từng giọt sao cho nhiệt độ giữ ở dưới 5°C . Khuấy hỗn hợp tạo ra trong 3 giờ ở nhiệt độ $5-15^\circ\text{C}$, trong thời gian đó hỗn hợp màu đỏ trở thành dung dịch màu vàng. Dung dịch màu vàng được rót vào trong dung dịch đồng (II) bromua (2,23 g, 10,1 mmol) trong nước (100 mL) và khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ nữa, hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô các phần chiết kết hợp (Na_2SO_4), lọc và cô đặc để thu được 440 mg (hiệu suất 54%) axit 3,6-dibromopyrazin-2,5-dicarboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ

164,3 (s), 148,8 (s), 134,9 (s). HPLC (gradien axetonitril 5-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 2,95 phút trên cột 250 mm.

Bước 2. Tổng hợp 3-(Bis(2-metoxyletyl)amino)-6-bromo- N^2,N^2,N^5,N^5 -tetrakis(2-metoxyletyl)pyrazin-2,5-dicarboxamit.

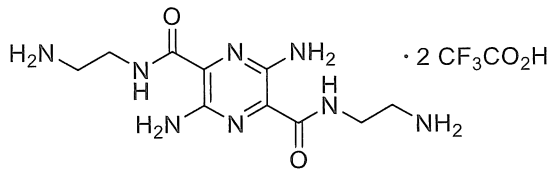


Sản phẩm từ bước 1 (440 mg, 1,36 mmol) được hòa tan trong DMF (25 mL), được xử lý bằng HOBt·H₂O (624 mg, 4,08 mmol), và EDC·HCl (786 mg, 4,10 mmol) và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bis(2-metoxyletyl)amin (620 mL, 559 mg, 4,20 mmol) được bổ sung và khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và cô đặc. Cặn được phân bố với nước và EtOAc. Lớp EtOAc được tách và phần nước lại được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng 0,5 N HCl, natri bicarbonat bão hòa, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô đặc để thu được 214 mg 3-(bis(2-metoxyletyl)amino)-6-bromo- N^2,N^2,N^5,N^5 -tetrakis(2-metoxyletyl)pyrazin-2,5-dicarboxamit (hiệu suất 26%) dưới dạng dầu màu nâu: LCMS (gradien axetonitril 5-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 3,85 phút trên cột 30 mm, (M+H)⁺ = 608.

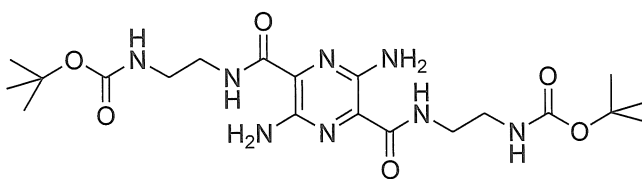
Bước 3. Sản phẩm từ bước 2 (116 mg, 0,19 mmol) được bổ sung bis(2-metoxyletyl)amin (3,0 mL, 2,71 g, 20,3 mmol) và “một đầu bay xúc” Pd(PPh₃)₄. Gia nhiệt hỗn hợp thu được tới 140°C trong 2 giờ. Làm nguội phản ứng và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, 10/1 CHCl₃-MeOH). Nguyên liệu ban đầu lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trung áp pha đảo (C18, gradien thủ công với axetonitril 10-50% trong 0,1% TFA) để thu được 12 mg (hiệu suất 10%) hợp chất ở ví dụ 4 dưới dạng màng mỏng màu cam nâu: LCMS (gradien axetonitril 15-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 3,85 phút trên cột 250 mm, (M+H)⁺ = 661. UV/vis (100 μM trong PBS) λ_{abs} = 434 nm. Huỳnh quang λ_{ex} = 449 nm, λ_{em} = 559 nm.

Ví dụ 5

Muối 3,6-diamino- N^2,N^5 -bis(2-aminoethyl)pyrazin-2,5-dicarboxamit bis(TFA)



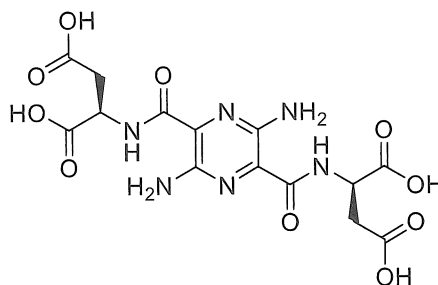
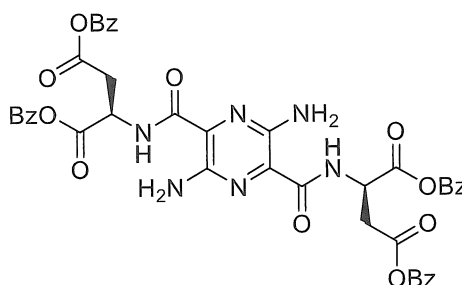
Bước 1. Tổng hợp 3,6-diamino- N^2,N^5 -bis[2-(*tert*-butoxycarbonyl)-aminoethyl]pyrazin-2,5-dicarboxamit.



Hỗn hợp của natri 3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarboxylat (500 mg, 2,07 mmol), *tert*-butyl 2-aminoethylcarbamate (673 mg, 4,20 mmol), HOBt·H₂O (836 mg, 5,46 mmol) và EDC·HCl (1,05 g, 5,48 mmol) trong DMF (25 mL) được khuấy trong 16 giờ và cô đặc. Việc xử lý như trong ví dụ 1 thu được 770 mg (hiệu suất 76%) bisamit ở dạng bột màu cam: ¹NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) cấu hình riêng chính, δ 8,44 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 6,90 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 6,48 (bs, 4 H), 2,93-3,16 (phức hợp m, 8 H), 1,37 (s, 9 H), 1,36 (s, 9 H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆), các chất đồng phân cấu dạng δ 165,1 (s), 155,5 (bs), 155,4 (bs), 146,0 (s), 126,2 (s), 77,7 (bs), 77,5 (bs), 45,2 (bt), 44,5 (bt), 28,2 (q).

Bước 2. Sản phẩm từ bước 1 (770 mg, 1,60 mmol) trong metylen clorua (100 mL) được bổ sung TFA (25 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô và phần cặn còn lại được kết hợp vào trong metanol (15 mL). Ete (200 mL) được bổ sung và chất kết tủa rắn màu cam được tách bằng cách lọc và làm khô trong môi trường chân không cao để thu được 627 mg (hiệu suất 77%) hợp chất trong ví dụ 5 dưới dạng bột màu cam: ¹NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 (t, *J* = 6 Hz, 2 H), 7,86 (bs, 6 H), 6,50 (bs, 4 H), 3,46-3,58 (m, 4 H), 3,26-3,40 (m, 4 H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,4 (s), 146,8 (s), 127,0 (s), 39,4 (t), 37,4 (t). LCMS (gradien axetonitril 5-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 3,62 phút trên cột 30 mm, (M+H)⁺ = 283. UV/vis (100 μM trong PBS) λ_{abs} = 435 nm. Huỳnh quang (100 nM) λ_{ex} = 449 nm, λ_{em} = 562 nm.

Ví dụ 6

3,6-Diamino-N²,N⁵-bis (D-aspartat)-pyrazin-2,5-dicarboxamitBước 1. Tổng hợp 3,6-Diamino-N²,N⁵-bis (benzyl D-O-benzyl-aspartat)-pyrazin-2,5-dicarboxamit

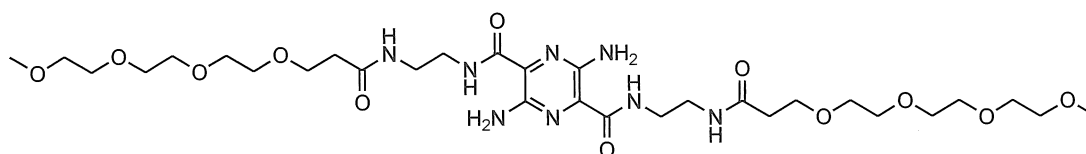
Hỗn hợp của natri 3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarboxylat (600 mg, 2,48 mmol), muối Asp(OBn)-OMe-p-TosH (2,43 g, 5,00 mmol), HOBT·H₂O (919 mg, 6,00 mmol) và EDC·HCl (1,14 g, 5,95 mmol) trong DMF (50 mL) được xử lý bằng TEA (4 mL). Khuấy hỗn hợp tạo ra qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô và cạn được phân bố với nước và EtOAc. Lớp EtOAc được tách và lần lượt rửa bằng natri bicarbonat bão hòa, nước và nước muối. Dung dịch EtOAc được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, 50/1 CHCl₃-MeOH đến 10/1) để thu được 1,15 g bis-amit (hiệu suất 58%) dưới dạng bột màu vàng: ¹NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,29-7,39 (m, 20 H), 5,85 (bs, 4 H), 5,22 (ABq, J = 10,0 Hz, Δν = 17,3 Hz, 4 H), 5,10 (ABq, J = 12,2 Hz, Δν = 34,3 Hz, 4 H), 5,06 – 5,09 (obs m, 2 H), 3,11 (ABq của d, J = 17,0, 5,14 Hz, Δν = 77,9 Hz, 4 H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,7 (s), 170,7 (s), 165,4 (s), 147,0 (s), 135,7 (s), 135,6 (s), 129,0 (d), 128,9 (d), 128,8 (d), 128,75 (d), 128,7 (d), 126,9 (s), 68,0 (t), 67,3 (t), 49,1 (d), 37,0 (t). LCMS (gradient axetonitril 50-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 5,97 phút trên cột 250 mm, (M+H)⁺ = 789.

Bước 2. Sản phẩm từ bước 1 (510 mg, 0,65 mmol) được bổ sung THF (20 mL) và nước (10 mL). Hỗn hợp khuấy được bổ sung 10% Pd(C) (500 mg) và amoni format (1

g). Gia nhiệt hỗn hợp thu được tới 60°C trong 2 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lọc qua xelit và cô đặc. Nguyên liệu ban đầu lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trung áp pha đảo (C18, gradien thủ công với axetonitril 10-70% trong 0,1% TFA) để thu được 137,8 mg (hiệu suất 54%) hợp chất trong ví dụ 6 dưới dạng chất rắn màu cam: ^1NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,67 (bs, 4 H), 4,725 (dt, J = 8,4, 5,4 Hz, 2 H), 2,74-2,88 (phức hợp m, 4 H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 172,6 (s), 165,2 (s), 147,0 (s), 126,6 (s), 60,8 (t), 49,1 (d). LCMS (gradien axetonitril 5-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 4,01 phút trên cột 250 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 429$. UV/vis (100 μM trong PBS) $\lambda_{\text{abs}} = 433$ nm. Huỳnh quang (100 nM) $\lambda_{\text{ex}} = 449$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 558$ nm.

Ví dụ 7

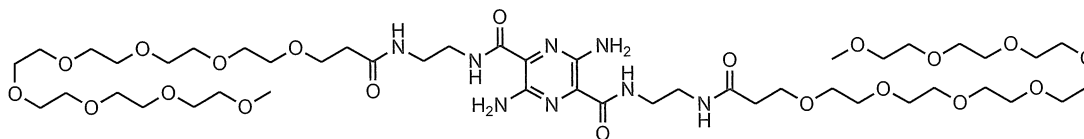
3,6-Diamino- N^2, N^5 -bis(14-oxo-2,5,8,11-tetraoxa-15-azaheptadecan-17-yl)pyrazin-2,5-dicarboxamit



Dung dịch chứa hợp chất trong ví dụ 5 (77,4 mg, 0,15 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung TEA (151 mg, 1,49 mmol) và 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oat (113 mg, 0,34 mmol) và phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được cô và phần cặn còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký pha đảo trung áp (LiChroprep RP-18 Lobar (B) 25 x 310 mm – các hóa chất EMD 40-63 μm , ~70 g, từ 90/10 đến 80/20 0,1% TFA-ACN) để thu được 37,4 mg (hiệu suất 35%) hợp chất trong ví dụ 7 dưới dạng màng mỏng màu cam: ^1NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 7,96 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,20-3,60 (phức hợp m, 36 H), 3,47 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 2,30 (t, J = 6,3 Hz, 4 H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 170,2 (s), 165,1 (s), 146,0 (s), 126,2 (s), 71,2 (t), 69,7 (t), 69,6 (t), 69,5 (t), 69,4 (t), 66,7 (t), 58,0 (q), 38,2 (t), 36,2 (t). LCMS (gradien axetonitril 5-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 4,01 phút trên cột 250 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 719$, $(\text{M}+\text{Na})^+ = 741$. UV/vis (100 μM trong PBS) $\lambda_{\text{abs}} = 437$ nm. Huỳnh quang (100 nM) $\lambda_{\text{ex}} = 437$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 559$ nm.

Ví dụ 8

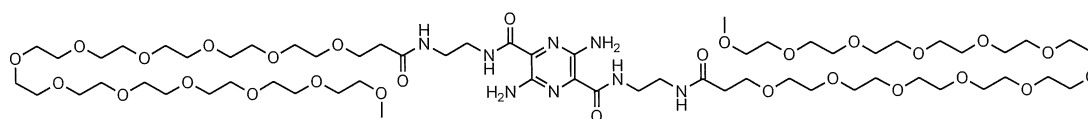
3,6-Diamino- N^2,N^5 -bis(26-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23-octaoxa-27-azanonacosan-29-yl)pyrazin-2,5-dicarboxamit



Dung dịch chứa hợp chất trong ví dụ 5 (50,3 mg, 0,10 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung TEA (109 mg, 1,08 mmol) và 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 2,5,8,11,14,17,20,23-octaoxahehexacosan-26-oat (128 mg, 0,25 mmol) và phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được cô và phần cặn còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký pha đảo trung áp (LiChroprep RP-18 Lobar (B) 25 x 310 mm – các hóa chất EMD 40-63 μ m, ~70 g, từ 90/10 đến 80/20 0,1% TFA-ACN) để thu được 87,9 mg (hiệu suất 82%) hợp chất trong ví dụ 8 dưới dạng màng mỏng màu cam: ^1NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 7,96 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,16-3,73 (phức hợp m, 74 H), 2,28-2,32 (m, 2 H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) – đa cấu dạng - δ 170,1 (s), 169,9 (s), 169,8 (s), 165,1 (s), 146,0 (s), 126,2 (s), 71,2 (t), 69,7 (t), 69,6 (t), 69,5 (t), 66,7 (t), 58,0 (q), 38,2 (t), 36,2 (t). LCMS (gradient axetonitril 15-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 5,90 phút trên cột 250 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 1071$, $(\text{M}+2\text{H})^{2+} = 536$. UV/vis (100 μ M trong PBS) $\lambda_{\text{abs}} = 438$ nm. Huỳnh quang (100 nM) $\lambda_{\text{ex}} = 438$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 560$ nm.

Ví dụ 9

3,6-Diamino- N^2,N^5 -bis(38-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-dodecaoxa-39-azahentetracontan-41-yl)pyrazin-2,5-dicarboxamit

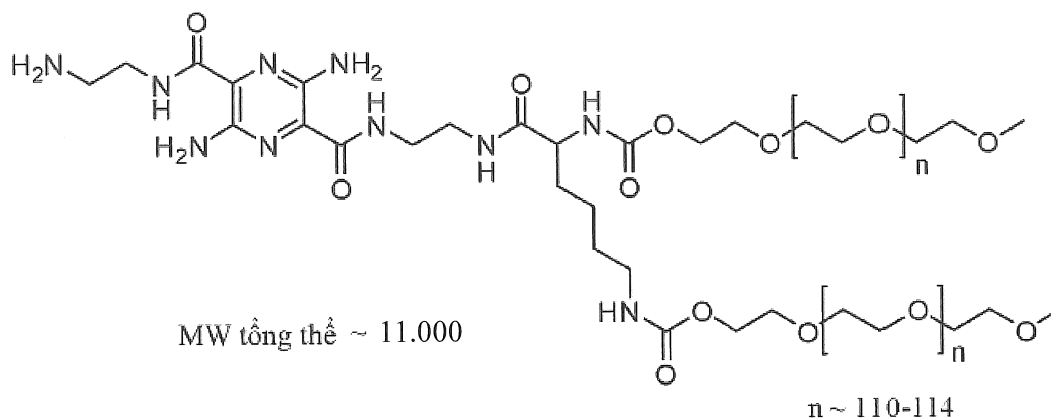


Dung dịch chứa hợp chất trong ví dụ 5 (53,1 mg, 0,10 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung TEA (114 mg, 1,13 mmol) và 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 2,5,8,11,14,17,20,23,26, 29,32,35-dodecaoxaoctatriacontan-38-oat (144 mg, 0,21 mmol) trong DMF (2,0 mL) và khuấy hỗn hợp tạo ra trong 16 giờ sau đó. Phản ứng được cô và phần cặn còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký pha đảo trung áp (LiChroprep RP-18 Lobar (B) 25 x 310 mm – các hóa chất EMD 40-63 μ m, ~70 g, từ 90/10 đến 80/20 0,1% TFA-ACN) để thu được 87,5 mg (hiệu suất 61%) hợp chất trong ví dụ 9 dưới dạng màng mỏng màu cam: ^1NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (t,

$J = 5,7$ Hz, 2 H), 7,96 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 7,80-7,86 (m, 2 H), 5,94 (bm, 2 H), 3,30-3,60 (phức hợp m, 106 H), 2,26-2,33 (m, 4 H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 170,2 (s), 165,1 (s), 146,0 (s), 126,2 (s), 71,2 (t), 69,7 (t), 69,6 (t), 69,5 (t), 66,7 (t), 58,0 (q), 38,2 (t), 36,2 (t). LCMS (gradient axetonitril 15-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 5,90 phút trên cột 250 mm, $(M+2H)^{2+} = 712$. UV/vis (100 μM trong PBS) $\lambda_{\text{abs}} = 449$ nm. Huỳnh quang (100 nM) $\lambda_{\text{ex}} = 449$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 559$ nm.

Ví dụ 10

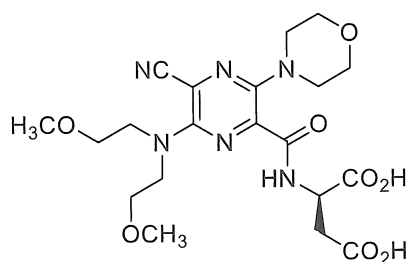
Bis(2-(PEG-5000)etyl) 6-(2-(3,6-diamino-5-(2-aminoethylcarbamoyl) pyrazin-2-carboxamido)ethylamino)-6-oxohexan-1,5-diylldicarbamat



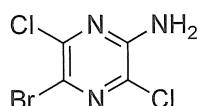
Dung dịch chứa hợp chất trong ví dụ 5 (25 mg, 0,049 mmol) trong DMF (30 mL) được xử lý bằng TEA (1 mL) và m-PEG2-NHS (1 g, 0,1 mmol) và khuấy hỗn hợp tạo ra trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô và phần cặn còn lại được tinh chế một phần bằng phép sắc ký lọc gel (nhựa G-25, nước). Sản phẩm được cô và tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký trung áp pha đảo (C18, gradient thủ công với axetonitril 10-70% trong 0,1% TFA) để thu được 137,8 mg (hiệu suất 54%) hợp chất trong ví dụ 10 dưới dạng chất rắn giống sáp màu nâu vàng: Maldi MS $m/z = 11393$.

Ví dụ 11

Axit (R)-2-(6-(bis(2-metoxyletyl)amino)-5-xyano-3-morpholinopyrazin-2-carboxamido)suxinic

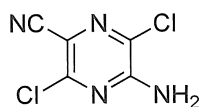


Bước 1. Tổng hợp 2-amino-5-bromo-3,6-diclopyrazin.



Dung dịch chứa 2-amino-6-clopyrazin (25g, 193,1 mmol) trong MeOH (500 mL) được xử lý bằng NBS (34,3 g, 193,1 mmol), từng phần, trong 1 giờ. Khuấy hỗn hợp tạo ra trong 16 giờ sau đó. Phân tích TLC tại thời điểm này cho thấy còn lại một lượng nhỏ nguyên liệu khởi đầu. Lượng 1,4 g NBS khác được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt tới 50°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội xuống 38°C và được xử lý bằng NCS (25,8 g, 193,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 50°C trong 16 giờ sau đó. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được xử lý bằng nước (500 mL). Phần kết tủa được tập hợp bằng cách lọc và được làm khô trong tủ sấy chân không để thu được 45,4 g (hiệu suất 97%) 2-amino-5-bromo-3,6-diclopyrazin dưới dạng chất rắn màu trắng: ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 149,9 (s), 145,6 (s), 129,6 (s), 121,5 (s). LCMS (gradient axetonitril 15-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 4,51 phút trên cột 30 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 244$, $(\text{M}+\text{H}+\text{ACN})^+ = 285$.

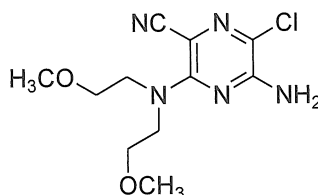
Bước 2. Tổng hợp 5-amino-3,6-diclopyrazin-2-carbonitril.



Hỗn hợp của CuCN (8,62 g, 96,3 mmol) và NaCN (4,72 g, 96,3 mmol) được gia nhiệt trong môi trường chân không cao tới 90°C. Cho hỗn hợp thu được tiến hành thực hiện ba chu trình Argon/chân không và đặt dưới áp lực dương cuối cùng của Argon. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và DMF (150 mL) được bổ sung. Hỗn hợp không đồng nhất được gia nhiệt tới 130°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp đồng nhất thu được của natri dicyanocuprat được bổ sung dung dịch chứa sản phẩm từ bước 1 (15,6 g, 64,2 mmol) hòa tan trong DMF (150 mL), từng giọt, trong 1 giờ. Nhiệt

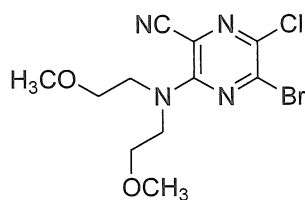
độ được gia tăng từ từ lên tới 150°C và khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ này trong 10 giờ sau đó. Sau đó, phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào trong nước (1 L). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (3x) và các phần chiết kết hợp được lọc để loại bỏ chất rắn kết bông tụ màu đậm, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lại được lọc và cô đặc. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (SiO_2 , 10/1 hexan-EtOAc đến 3/1) để thu được 6,70 g (hiệu suất 55%) sản phẩm nitril dưới dạng chất rắn màu nâu đậm: ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153,9 (s), 149,1 (s), 131,7 (s), 115,4 (s), 111,0 (s). GCMS (nhiệt độ bơm = 280°C, tốc độ dòng heli là 1,0 mL/phút, chương trình nhiệt độ: 100°C (duy trì 2 phút), tăng lên 300°C @ 10°C/phút (duy trì 2 phút), thời gian duy trì tại đỉnh chính = 16,556 phút, m/z (EI) = 188, 190.

Bước 3. Tổng hợp 5-amino-3-(bis(2-metoxyletyl)amino)-6-clopyra-zin-2-carbonitril.



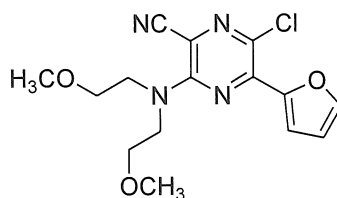
Sản phẩm từ bước 2 (1,00 g, 5,29 mmol) trong ACN (20 mL) được bổ sung bis(2-metoxyletyl)amin (3,0 mL, 2,71 g, 20,3 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 70°C trong 16 giờ sau đó. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này và cô. Cặn được phân bố với EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách và phần nước lại được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (SiO_2 , 10/1 hexan-EtOAc tới 1/1) thu được 950 mg (hiệu suất 63%) sản phẩm cộng mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng: ^1NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (bs, 2 H), 3,77 (t, J = 5,7 Hz, 4 H), 3,52 (t, J = 5,4 Hz, 4 H), 3,25 (s, 6 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154,7 (s), 152,0 (s), 120,9 (s), 119,5 (s), 95,8 (s), 71,0 (t), 59,1 (q), 50,0 (t). LCMS (gradient axetonitril 50-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 4,91 phút trên cột 250 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 286$, $(\text{M}+\text{Na})^+ = 308$, $(\text{M}+\text{Na}+\text{ACN})^+ = 349$.

Bước 4. Tổng hợp 3-(bis(2-metoxyletyl)amino)-5-bromo-6-clopyrazin-2-carbonitril.



Sản phẩm từ bước 3 (1,39 g, 4,88 mmol) trong axit bromhydric 48% (20 mL) ở nhiệt độ 0°C (bể nước đá - muối), được bổ sung dung dịch natri nitrit (673 mg, 9,75 mmol) trong nước (10 mL) từng giọt trong 30 phút. Khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ 0~5°C trong 1 giờ và được rót vào trong dung dịch được khuấy chứa CuBr₂ (1,64 g, 7,34 mmol) trong nước (100 mL). Khuấy hỗn hợp tạo ra trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô đặc. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (SiO₂, 50/1 CHCl₃-MeOH) thu được 1,00 g (hiệu suất 58%) bromua dưới dạng chất rắn màu cam - nâu: ¹NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,99 (t, J = 5,4 Hz, 4 H), 3,64 (t, J = 5,4 Hz, 4 H), 3,35 (s, 6 H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152,8 (s), 140,8 (s), 133,4 (s), 117,2 (s), 108,3 (s), 70,4 (t), 59,1 (t), 50,5 (q). LCMS (gradient axetonitril 50-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 4,55 phút trên cột 250 mm, (M+H)⁺ = 349, 351.

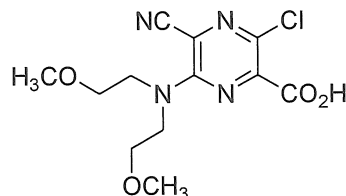
Bước 5. Tổng hợp 3-(bis(2-methoxyetyl)amino)-6-clo-5-(furan-2-yl)pyrazin-2-carbonitril.



Hỗn hợp của sản phẩm từ bước 4 (1,0 g, 2,87 mmol), axit 2-furanboronic (643 mg, 5,75 mmol), Cs₂CO₃ (3,31 g, 10,2 mmol), TFP (35 mol%, 236 mg, 1,02 mmol), và Pd₂dba₃-CHCl₃ (5 mol%, 10 mol% Pd, 150 mg) được cho tiến hành 3 chu trình chân không/Argon và được đặt ở dưới áp suất dương của Argon. Dioxan khan (50 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 75°C trong 16 giờ sau đó. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được lọc qua thủy tinh frit trung gian. Cô và tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, 50/1 CHCl₃-MeOH) thu được 757 mg sản phẩm cộng furan (hiệu suất 78%) dưới dạng bột màu nâu vàng: LCMS (gradient

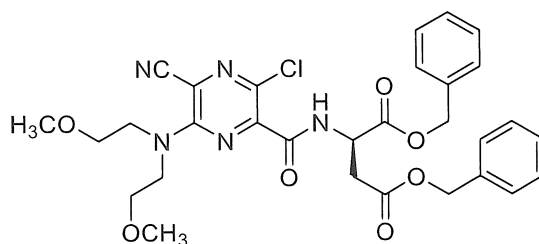
axetonitril 5-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 6,41 phút trên cột 250 mm, $(M+H)^+ = 337$.

Bước 6. Tổng hợp axit 6-(bis(2-metoxyletyl)amino)-3-clo-5-xyanopyrazin-2-carboxylic.



Hỗn hợp được khuấy đều của ACN (11 mL), CCl_4 (7 mL), và nước (11 mL) được bổ sung lần lượt natri periodat (1,07 g, 5,00 mmol) và $RuO_2 \cdot H_2O$ (13,3 mg, 0,10 mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và được xử lý bằng natri bicarbonat (2,10 g, 25,0 mmol) sau đó bằng nước (5 mL). Khuấy mạnh trong 15 phút nữa, sau đó bằng cách bổ sung dung dịch chứa sản phẩm từ bước 5 (276 mg, 0,82 mmol) hòa tan trong ACN (1 mL). Hỗn hợp màu xanh được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5,5 giờ. Hỗn hợp được chuyển sang phễu tách và được chiết bằng EtOAc. Lớp nước được điều chỉnh tới độ pH~3,5 và lại được chiết bằng EtOAc (2x). Các phần chiết kết hợp được rửa bằng natri bisulfit 20% và nước muối và làm khô (Na_2SO_4). Lọc và cô thu được 140 mg (hiệu suất 54%) axit carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: LCMS (gradient axetonitril 5-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 5,05 phút trên cột 250 mm, $(M+H)^+ = 315$.

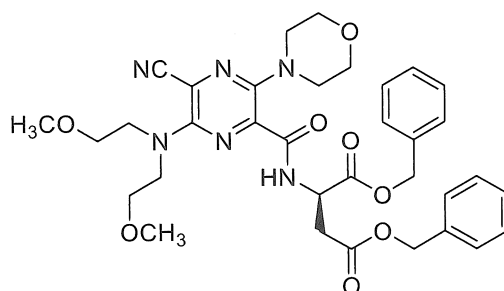
Bước 7. Tổng hợp (R)-dibenzyl 2-(6-(bis(2-metoxyletyl)amino)-3-clo-5-xyanopyrazin-2-carboxamido)suxinat.



Hỗn hợp của sản phẩm từ bước 6 (140 mg, 0,45 mmol), EDC·HCl (128 mg, 0,67 mmol) và HOBt· H_2O (102 mg, 0,67 mmol) trong DMF khan (25 mL) được khuấy cùng nhau ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy này được bổ sung muối (R)-dibenzyl 2-aminosuccinat p-TsOH (213 mg, 0,44 mmol) sau đó bằng

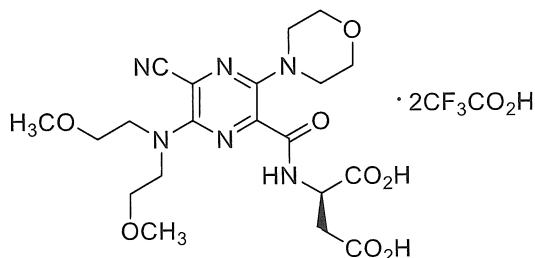
TEA (1 mL). Khuấy hỗn hợp tạo ra trong 16 giờ sau đó. Hỗn hợp phản ứng được cô và được phân thành EtOAc và dung dịch natri bicarbonat bão hòa. Lớp EtOAc được tách và rửa bằng natri bicarbonat bão hòa và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc để thu được 240 mg (hiệu suất 88%) pyrazin amit ở dạng bột màu cam: LCMS (gradient axetonitril 15-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 8,76 phút trên cột 250 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 610$, $(\text{M}+\text{Na})^+ = 632$.

Bước 8. (R)-dibenzyl 2-(6-(bis(2-metoxyletyl)amino)-5-xyano-3-morpholinopyrazin-2-carboxamido)suxinat.



Sản phẩm từ bước 7 (240 mg, 0,39 mmol) được bổ sung morpholin (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và cô đặc. Cặn được phân bố với EtOAc và nước. Lớp EtOAc được tách và rửa bằng natri bicarbonat bão hòa và nước muối. Lớp EtOAc được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (SiO_2 , 3:1 đến 1:1 hexan-EtOAc) thu được 199 mg (hiệu suất 75%) sản phẩm cộng morpholin ở dạng bột màu cam: LCMS (gradient axetonitril 15-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 8,76 phút trên cột 250 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 661$, $(\text{M}+\text{Na})^+ = 683$.

Bước 9. Tổng hợp hợp chất theo ví dụ 11.

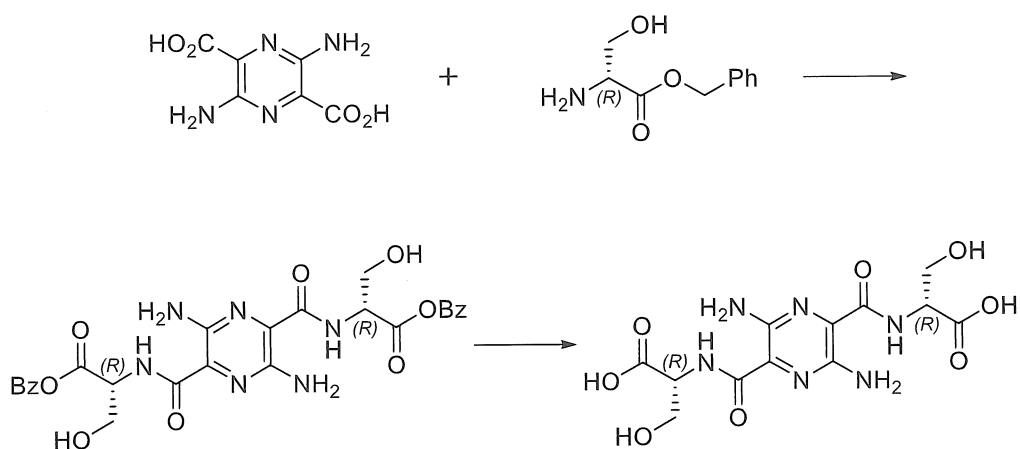


Dibenzyl este (115 mg, 0,17 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung 1,0 N natri hydroxit (4 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Độ pH được điều chỉnh tới ~2 bằng 1,0 N HCl và dung dịch được cô. Tinh chế phân cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký pha đảo trung áp (LiChroprep RP-18 Lobar (B) 25 x 310

mm – các hóa chất EMD 40-63 μm , ~70 g, 90/10 đến 50/50 TFA 0,1%-ACN) thu được 32 mg (hiệu suất 27%) hợp chất trong ví dụ 11 dưới dạng chất rắn màu cam: LCMS (gradien axetonitril 15-95% trong 0,1% TFA trong 10 phút), thời gian lưu ở đỉnh duy nhất = 4,47 phút trên cột 250 mm, $(\text{M}+\text{H})^+ = 481$. UV/vis (100 μM trong PBS) $\lambda_{\text{abs}} = 438$ nm. Huỳnh quang (100 nM) $\lambda_{\text{ex}} = 449$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 570$ nm.

Ví dụ 12

(2R,2'R)-2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))bis(axit 3-hydroxypropanoic) (“chất đồng phân D-serin” hoặc “MB-102”)



Bước 1: Tạo ra dibenzyl 2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))(2R,2'R)-bis(3-hydroxypropanoat

Bình thốt cổ đáy tròn thể tích 500 mL có trang bị bộ phận nổi Claisen và phễu bổ sung được nạp bằng D-serin benzyl este hydroclorua (24,33 g, 105,0 mmol), và DMF khan (300 mL) được bổ sung qua ống thông. Dung dịch được làm lạnh trong bể nước đá và được khuấy trong 15 phút trong môi trường N_2 . DIPEA (19,16 mL, 110,0 mmol) được bổ sung từng giọt qua phễu bổ sung trong 30 phút, và sau 30 phút nữa, bể làm lạnh được loại bỏ và điaxit (9,91 g, 50,0 mmol) được bổ sung theo một phần. Huyền phù màu đỏ gạch được khuấy trong 30 phút và HOBt· H_2O (17,61 g, 115,0 mmol) được bổ sung theo một phần. Sau 15 phút, bình phản ứng được làm lạnh trong bể nước đá, và EDC·HCl (22,05 g, 115,0 mmol) được bổ sung theo các phần trong 15 phút. Huyền phù thu được được làm ấm lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm (khoảng 17 giờ) trong môi trường N_2 .

Dung dịch màu đậm được cô tới phần còn lại dạng xi-rô trong môi trường chân không cao (nhiệt độ bể là 60°C) mà nó được phân thành EtOAc và milli-Q H_2O (mỗi phần 400 mL). Tách riêng các lớp, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 200 mL).

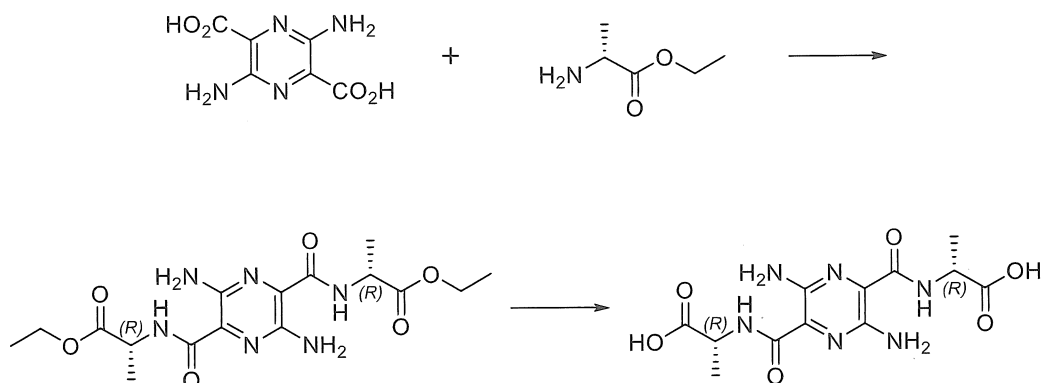
Các phần EtOAc kết hợp lần lượt được rửa bằng 0,50 M KHSO₄, NaHCO₃ bão hòa, H₂O, và nước muối (mỗi loại 250 mL). Loại bỏ dung môi trong áp suất giảm tạo ra 23,7 g chất rắn màu cam. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng gradien CHCl₃:MeOH để thu được bisamit (19,6 g, 71%) dưới dạng chất rắn màu cam: R_f 0,45 [CHCl₃:MeOH (9:1, thể tích/thể tích)]. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H, có thể trao đổi được với D₂O), 7,40 – 7,33 (m, 10 H), 6,76 (s, 4 H, có thể trao đổi được với D₂O), 5,37 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 5,20 (m, 4 H), 4,66-4,63 (dt, J = 8,0, 4,0 Hz, 2 H), 3,97 – 3,93 (m, 2 H), 3,81 – 3,77 (m, 2 H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 170,1, 164,9, 146,4, 135,8, 128,4, 128,0, 127,6, 125,9, 66,2, 61,1, 54,4. RP-LC/MS (ESI) m/z 553,3 (M + H)⁺ (tR = 4,44 phút, 5-95% B/6 phút). Phân tích tính toán đối với C₂₆H₂₈N₆O₈: C, 56,52; H, 5,11; N, 15,21. Xác định được: C, 56,39; H, 5,11; N, 14,99.

Bước 2. Tạo ra (2R,2'R)-2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))bis(axit 3-hydroxypropanoic)

Bisamit (7,74 g, 14,0 mmol) được hydro hóa với sự có mặt của 10% Pd/C (0,774 g) trong EtOH:H₂O (560 mL; 3:1, thể tích/thể tích). Hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng argon và được khuấy trong môi trường hydro (sủi bọt chậm) ở nhiệt độ trong phòng trong 5,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng lại được làm sạch bằng Ar, và chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Tầng lọc được rửa bằng EtOH:H₂O (400 mL; 1:1, thể tích/thể tích), và các phần dịch lọc kết hợp được cô trong chân không. Sản phẩm được làm khô trong môi trường chân không cao. Nghiền phần cặn còn lại với CH₃CN để thu được chất đồng phân D-serin (4,89 g, 94%) dưới dạng bột màu cam. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,46 (d, J = 8,3 Hz, 2 H, có thể trao đổi được với D₂O), 6,78 (br s, 4 H, có thể trao đổi được với D₂O), 4,48 – 4,45 (dt, J = 8,1, 3,9 Hz, 2H), 3,88 (dd, J = 11,1, 3,9 Hz, 2 H), 3,74 (dd, J = 11,1, 3,7 Hz, 2 H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171,6, 164,7, 146,4, 125,9, 61,2, 54,3. RP-LC/MS (ESI) m/z 373,2 (M + H)⁺ (tR = 2,86 phút, 5-95% B/6 phút). Phân tích tính toán đối với C₁₂H₁₆N₆O₈: C, 38,71; H, 4,33; N, 22,57. Xác định được: C, 38,44; H, 4,51; N, 22,33.

Ví dụ 13

Axit (2R,2'R)-2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediy)) dipropionic (“chất đồng phân D-alanin”)



Bước 1. Tạo ra diethyl 2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl) bis(azanediy))(2R,2'R)-dipropionat

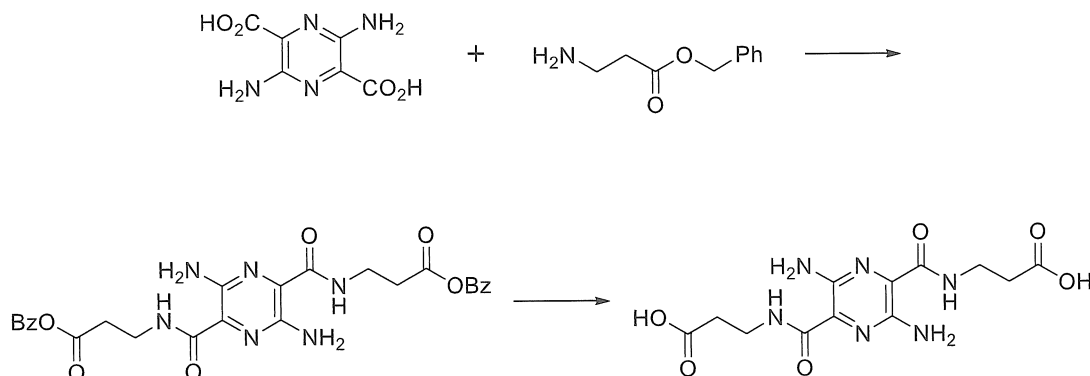
Trong môi trường trơ, bình thốt cổ đáy tròn sấy khô bằng ngọn lửa (100 mL) có trang bị bộ khuấy từ được nạp bằng axit 3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarboxylic (1,0 g), D-alanin etyl este hydroclorua (1,86 g), EDC·HCl (2,70 g), HOBT·H₂O (2,65 g), và Et₃N (2,0 mL) trong DMF (khan, 80 mL). Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm ở nhiệt độ 50°C để sinh ra chất nửa rắn đậm màu. Sau khi làm lạnh, axetonitril (~100 mL) được bổ sung và dung dịch được để yên trong khoảng 1 giờ. Chất kết tủa màu đỏ được tách bằng cách ly tâm, rửa bằng EtOAc và làm khô. Cân nặng tổng cộng 1,30 gm dieste (3,06 mmol, hiệu suất tách 60,6%). Nguyên liệu này (1,3g) được lấy ra không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Tạo ra axit (2R,2'R)-2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl) bis(azanediy)) dipropionic

Dieste từ bước 1 (1,0g) và LiOH (4 đương lượng) trong THF/nước được kết hợp và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong vài giờ. HPLC cho thấy sự thủy phân hoàn toàn. Độ pH được axit hóa bằng cách bổ sung TFA, và hỗn hợp phản ứng được để yên qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Diacid thu được bằng cách tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp RPHPLC điều chế. Chương trình: 99:1 A:B trong 5 phút, sau đó 5:95 A:B tại 27 phút @ 50 mL/phút. Sóng lamda UV 264 nm và huỳnh quang; $\lambda_{\text{x}} = 440 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{m}} = 565 \text{ nm}$. Các phần chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và làm đông khô (-85 C, 15 mtorr) để thu được chất rắn màu cam (0,821g, 2,41 mmol, hiệu suất tách 95,6%). M/z 341,13. NMR proton và cacbon là phù hợp với cấu trúc đề xuất.

Ví dụ 14

Axit 3,3'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))dipropionic (“chất đồng phân β -alanin”)



Bước 1. Tạo ra dibenzyl 3,3'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))dipropionat

Trong môi trường trơ, bình thốt cô đáy tròn sấy khô bằng ngọn lửa (100 mL) được nạp bằng axit 3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarboxylic (0,30 g), benzyl 3-aminopropanoat p-toluen sulfonat (1,08 g), EDC·HCl (0,590 g), HOBt·H₂O (0,582 g), và Et₃N (1,50 g) trong DMF (khan, 40). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường và được cô trong chân không tới khoảng 10 mL. DMF còn lại được loại bỏ bằng hỗn hợp đồng sôi toluen. Hỗn hợp phản ứng được phân thành EtOAc (3 x 125 mL) và NaHCO₃ bão hòa (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng axit xitric (dạng nước 10%, 100 mL) và nước muối (100 mL). Lớp hữu cơ được loại bỏ, làm khô (Na₂SO₄ khan) và được cô trong chân không để thu được chất rắn kết tinh, 0,58 g. TLC (oxit silic trên thủy tinh, 1:1 EtOAc:hexan) R_f = 0,22. Sản phẩm được tinh chế thông qua phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel để thu được 0,49 g sản phẩm. Phổ khối (ES+) 521,36 (100%), 522,42 (30%), 523,34 (xấp xỉ 6%). NMR, ¹H (DMSO-d₆), 400 MHz: 2,55 (4H, m), 3,41 (4H, m), 5,01 (4H, s), 6,44 (4H, s), 7,21 (10H, m), 8,41 (2H, m); ¹³C (DMSO-d₆): 34,18, 35,33, 66,19, 126,74, 128,52, 128,92, 136,56, 146,75, 165,63, 171,90.

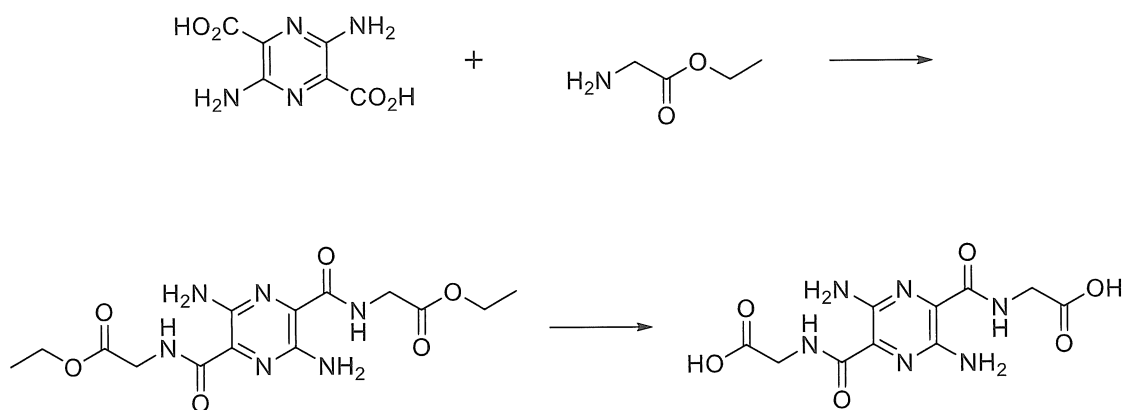
Bước 2. Tạo ra axit 3,3'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))dipropionic

Dibenzyl este trong bước 1 (0,92 g) được kết hợp với EtOH (abs., 75 mL) và được chuyển sang chai áp lực Fischer-Porter (6 oz) có trang bị các van đầu vào và đầu

ra, áp kế (0-100 psig) và bộ khuấy từ phủ Teflon. Nước (25 mL) và 10% Pd trên cacbon (0,2 g, Degussa/Aldrich độ ẩm) được bổ sung, và bình phản ứng được gắn kín. Sau ba chu trình chân không / Ar, H₂(g) được đưa từ loại chai dùng trên giảng đường ở áp suất 10 psig vào dung dịch được khuấy mạnh. Sau 3,5 giờ, phản ứng được lọc qua đệm xelit và đệm xelit/chất xúc tác thu được được rửa bằng khoảng 500 mL 1:1 EtOH:H₂O để thu được dung dịch mà dung dịch này được cô trong chân không. 0,424 g chất rắn được tách (hiệu suất tách 70,5%). HPLC/MS chỉ thu được đỉnh đơn tại thời điểm 9,3 phút. Phổ khối (ES⁺) 341,32 (100 %), 342,37 (30 %), 344,29 (18 %), 270,30 (62 %). NMR, ¹H (DMSO-d₆), 400 MHz: 2,54 (2H, m), 3,42 (2H, m), 6,52 (2H, s), 7,21 (4H, m), 8,38 (2H, m), 11,9 (2H, bs); ¹³C (DMSO-d₆): 34,20, 35,33, 126,77, 146,75, 165,55, 173,57.

Ví dụ 15

Axit 2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))diacetetic (“chất đồng phân glyxin”)



Bước 1. Tạo ra diethyl 2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))diacetat

Bình thốt cổ đáy tròn (300 mL) có trang bị bộ khuấy từ được nạp bằng axit 3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarboxylic (5,0 g), etyl glyxinat hydroclorua (5,04 g), EDC·HCl (8,1 g), HOBt·H₂O (8,0 g), và DIPEA (5,9 g) trong DMF (khan, 200 mL). Môi trường argon khô được duy trì trong suốt quá trình phản ứng. Pyrazin được kết hợp với glyxinat, và DMF được bổ sung cùng với khuấy, trong môi trường trơ. Hỗn hợp này được bổ sung bazơ và HOBt. Sau khoảng 15 phút, EDC được bổ sung từng phần trong 45 phút, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong môi trường Ar qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không tới khi thu được chất nửa rắn dạng nhót.

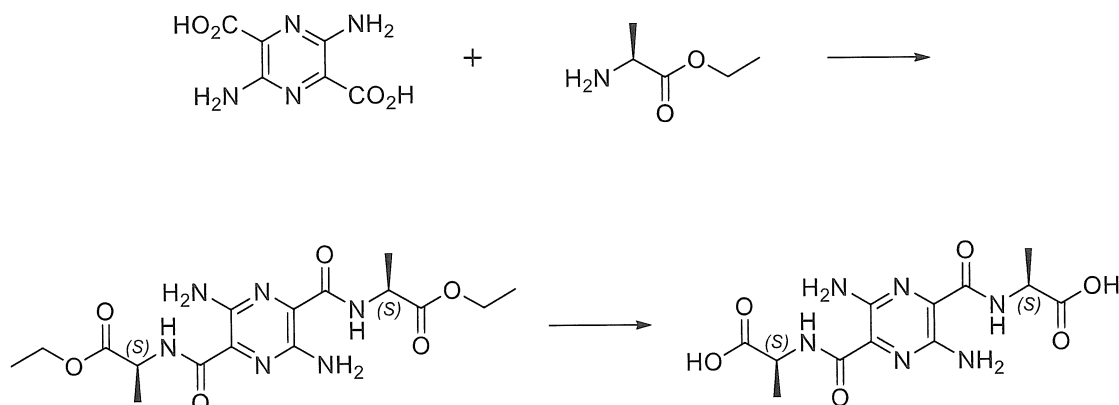
Chất nửa rắn được xử lý bằng toluen (khoảng 30 mL) và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Sau khi làm lạnh, chất rắn được tạo ra. Sản phẩm thô được hòa tan trong 500 mL EtOAc và được trộn cho tới khi hình thành hai lớp. Dung dịch được rửa bằng nước muối và NaHCO₃ bão hòa và lớp nước được loại bỏ. Lớp nước được rửa (2x EtOAc, 150 mL), và các lớp hữu cơ được kết hợp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước NaHSO₄, nước muối bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô để thu được chất rắn. Hiệu suất tách: 5,46g. Phân tích HPLC 96,9%. M/z 369,2. ¹H và ¹³C NMR phù hợp với cấu trúc đề xuất. Sản phẩm này được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Tạo ra axit 2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl) bis(azanediyl))diacetic

Sản phẩm thô từ bước 1 (700 mg) được hòa tan trong 40 mL THF với 10 mL nước (DI). LiOH (4,2 đương lượng) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường trong môi trường trơ. Phân tích HPLC cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn thành diacit mong muốn (M/z = 313,3). Hỗn hợp phản ứng được ly tâm (3000 vòng phút trong 3 phút), và lớp nổi trên mặt được kiểm tra bằng phương pháp HPLC và được loại bỏ. Chất rắn còn lại được chuyển đổi thành muối di-natri nhờ xử lý bằng NaOH (6,25 N, 2 đương lượng), và dung dịch thu được được lọc (0,22 micron). Dung dịch được làm đông khô để thu được chất rắn mà có độ tinh khiết > 95% theo phương pháp HPLC. Muối di-natri được chuyển đổi thành diacit bằng cách bổ sung nhẹ nhàng nhiều hơn hai đương lượng TFA, tiếp theo bằng xử lý cột điều chế pha đảo. NMR proton và cacbon là phù hợp với cấu trúc đề xuất.

Ví dụ 16

Axit (2S,2'S)-2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl)) dipropionic
 (“chất đồng phân L-alanin”)



Bước 1. Tạo ra diethyl 2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))(2S,2'S)-dipropionat

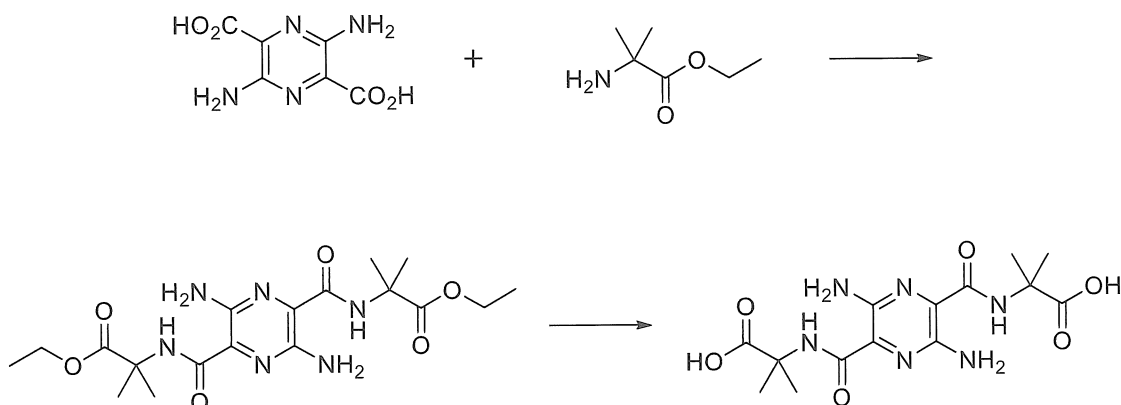
Trong môi trường trơ, bình thót cổ đáy tròn sấy khô bằng ngọn lửa (100 mL) được nạp bằng axit 3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarboxylic (1,0 g), etyl L-alaninat hydroclorua (1,86 g), EDC·HCl (2,70 g), HOBt·H₂O (2,65 g) trong DMF (khan, 80 mL). Triethylamin được bổ sung (1,50 g). Sau 16 giờ ở nhiệt độ môi trường, các chất dễ bay hơi trong phản ứng được loại bỏ trong chân không. Chất nửa rắn được tách. Nước được bổ sung (70 mL) và hỗn hợp được để yên trong khoảng 1 giờ. Trong thời gian này, chất kết tủa được tạo ra, hỗn hợp được ly tâm, và chất rắn được tách mà nó được làm khô bằng không khí qua đêm. Nguyên liệu này được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng nước, axit xitric và natri bicarbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô (natri sulfat khan) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm rắn (1,38 g). Độ tinh khiết theo HPLC > 95%. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Tạo ra axit (2S,2'S)-2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))dipropionic

Sản phẩm thô từ bước 1 (1,0 g) được hòa tan trong THF (30 mL), và LiOH·H₂O (4 đương lượng) hòa tan trong nước (10 mL) được bổ sung ở nhiệt độ môi trường. Sau một giờ, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo và làm đông khô để thu được chất rắn có độ tinh khiết > 95% của sản phẩm diaxit mong muốn. NMR proton và cacbon là phù hợp với cấu trúc đề xuất.

Ví dụ 17

2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))bis(axit 2-metylpropanoic) (“chất đồng phân Dimetyl glyxin”)



Bước 1. Tạo ra diethyl 2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis (azanediyl))bis(2-metylpropanoat)

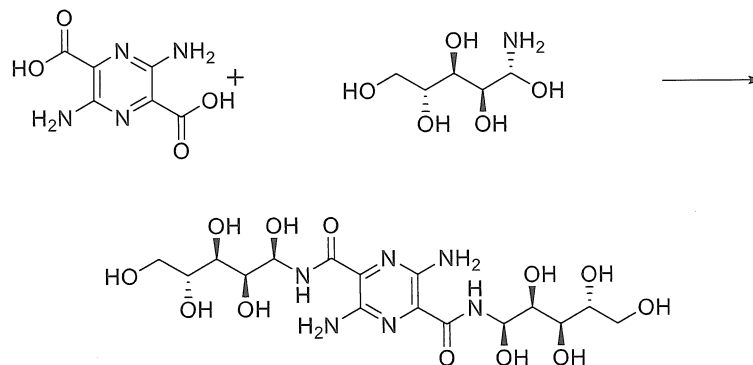
Trong môi trường trơ, bình thốt cô đáy tròn sấy khô bằng ngọn lửa (100 mL) được nạp bằng axit 3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarboxylic (1,0 g), axit etyl gem-dimetyl 3-amino propanoic hydroclorua (1,86 g), EDC·HCl (2,70 g), HOBt·H₂O (2,65 g) trong DMF (khan, 80 mL). Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung trietylamin (1,50 g) và được duy trì ở nhiệt độ môi trường trong 72 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Dịch nhớt đậm màu được tách. Sau khi làm lạnh, nó được kết hợp trong axetonitril (khoảng 100 mL) và được để yên trong khoảng 1 giờ. Chất kết tủa tạo ra được tách bằng cách ly tâm và làm khô để thu được 1,30 g di-ethyl este (61%) có độ tinh khiết theo phương pháp RPHPLC >95%. Sản phẩm thô này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2. Tạo ra 2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis (azanediyl))bis(axit 2-metylpropanoic)

Sản phẩm thô từ bước 1 (1,0 g) được hòa tan trong THF:nước (40mL:5 mL). Hỗn hợp này được bổ sung LiOH trong nước (2,5 đương lượng trong 0,5 mL DI nước). Hai đương lượng khác của LiOH được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được tiến hành qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng TFA cho tới khi đạt được độ pH bằng khoảng 4. Sản phẩm được tách bằng phương pháp RPHPLC điều chế. M/z 369,13. NMR proton và cacbon là phù hợp với cấu trúc đề xuất.

Ví dụ 18

3,6-diamino- N^2,N^5 -bis((1R,2S,3R,4R)-1,2,3,4,5-pentahydroxypentyl) pyrazin-2,5-dicarboxamit



Bình thốt cổ đáy tròn (100 mL) có trang bị bộ khuấy từ được nạp bằng axit 3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarboxylic (0,535 g, 2,70 mmol), (1R,2S,3R,4R)-1-aminopentan-1,2,3,4,5-pentaol (0,978 g, 5,40 mmol, 2,0 đương lượng) và DMF (40 mL). Bình này được bổ sung triethylamin (0,546 g, 0,76 mL, 5,40 mmol, 2,0 đương lượng) và PyBop (3,1 g, 5,94 mmol, 2,2 đương lượng). Sau 1 giờ, phản ứng được hoàn thành bằng phân tích HPLC và được cô trong chân không duy trì nhiệt độ dưới 40°C. Hỗn hợp được kết hợp trong nước (10 mL), được đưa qua cột Sephadex G-10 và các phần chứa sản phẩm huỳnh quang được tập hợp và làm đông khô để thu được chất rắn chưa tinh khiết. Sản phẩm đích, 3,6-diamino- N^2,N^5 -bis((1R,2S,3R,4R)-1,2,3,4,5-pentahydroxypentyl)pyrazin-2,5-dicarboxamit, thu được bằng phương pháp C-18 RPHPLC điều chế: 160 mg, HRMS (theo lý thuyết) $M + Na = 547,1970$; HRMS (quan sát được) $M + Na = 547,1969$.

Ví dụ 19

Phương thức đánh giá chức năng thận

Ví dụ về hệ thống giám sát thận *in vivo* **10** được thể hiện trên Fig. 2 và bao gồm nguồn sáng **12** và hệ xử lý dữ liệu **14**. Nguồn sáng **12** thường bao gồm hoặc được nối thông với thiết bị thích hợp để cho ít nhất một phần của cơ thể bệnh nhân tiếp xúc với ánh sáng từ đó. Ví dụ về thiết bị thích hợp mà có thể được nối thông với hoặc là một phần của nguồn sáng **12** bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các ống thông, ống nội soi, sợi quang, kẹp tai, băng tay, băng trán, cảm biến trán, các cuộn bề mặt, các đầu dò ngón tay. Thực tiễn, số lượng thiết bị bất kỳ có khả năng phát ra ánh sáng nhìn thấy và/hoặc cận hồng ngoại từ nguồn sáng đều có thể được sử dụng trong hệ thống giám

sát thận **10**. Theo một khía cạnh, nguồn sáng là các LED trong đó một trong số các LED phát ra ánh sáng gần với hệ số hấp thụ cực đại của chất đánh dấu trong khi LED thứ hai phát ra ánh sáng gần với sự phát huỳnh quang cực đại của chất đánh dấu. Ví dụ, một LED phát ra ánh sáng ở bước sóng 450 nm trong khi LED thứ hai phát ra ánh sáng tại bước sóng 560 nm.

Vấn đề chi tiết tới Fig. 2, hệ xử lý dữ liệu **14** của hệ thống giám sát thận có thể là hệ thống thích hợp bất kỳ có khả năng phát hiện năng lượng phổ và xử lý dữ liệu biểu thị năng lượng phổ. Ví dụ, hệ xử lý dữ liệu **14** có thể bao gồm một hoặc nhiều thấu kính (ví dụ, để hướng và/hoặc tập trung năng lượng phổ), một hoặc nhiều bộ lọc (ví dụ, để lọc ra các bước sóng không mong muốn của năng lượng phổ), đi-ốt quang hoặc bộ nhân quang (ví dụ, để tập hợp năng lượng phổ và chuyển đổi năng lượng phổ này thành tín hiệu điện biểu thị năng lượng phổ được phát hiện), bộ khuếch đại (ví dụ, để khuếch đại tín hiệu điện từ đi-ốt quang hoặc bộ nhân quang), và khối xử lý (ví dụ, để xử lý tín hiệu điện từ đi-ốt quang hoặc bộ nhân quang). Hệ xử lý dữ liệu **14** tốt hơn được cấu hình để thao tác dữ liệu phổ được tập hợp và sinh ra profin cường độ/thời gian và/hoặc đường cong nồng độ/thời gian biểu thị độ thanh thải thận của dẫn xuất pyrazin của sáng chế này từ bệnh nhân **20**. Thực tiễn, hệ xử lý dữ liệu **14** có thể được cấu hình để sinh ra dữ liệu chức năng thận thích hợp bằng cách so sánh về sự chênh lệch theo cách trong đó các tế bào bình thường và tế bào bị suy yếu loại bỏ dẫn xuất pyrazin ra khỏi dòng máu, để xác định tốc độ hoặc sự tích lũy dẫn xuất pyrazin trong các cơ quan hoặc mô của bệnh nhân **20**, và/hoặc để cung cấp các ảnh chụp cắt lớp của các cơ quan hoặc mô có dẫn xuất pyrazin kết hợp trong đó.

Theo cách ví dụ và không giới hạn, theo một khía cạnh, hệ thống bao gồm hai bộ nhân quang silic. Bộ nhân quang thứ nhất bao gồm bộ lọc thông dài trong khi bộ nhân quang thứ hai không được lọc. Việc bố trí này cho phép cả sự phát huỳnh quang và phản xạ khuếch tán tại bước sóng kích thích và phát ra có thể được đo. Theo một phương án như vậy, việc đo sự phát huỳnh quang và phản xạ khuếch tán được kết hợp vào trong phép đo huỳnh quang nội tại mà phép đo này được bù cho những biến đổi về các đặc tính quang ở mô. Một công thức ví dụ về kết hợp các phép đo được cung cấp ở phương trình 1.

Theo một khía cạnh về xác định chức năng thận, một lượng hiệu quả của dẫn xuất pyrazin được dùng cho bệnh nhân cần thiết (ví dụ, ở dạng chế phẩm được dụng). Ít nhất một phần cơ thể của bệnh nhân **20** được tiếp xúc với ánh sáng nhìn thấy

và/hoặc cận hồng ngoại từ nguồn sáng 12 như được biểu thị bằng mũi tên 16. Ví dụ, ánh sáng từ nguồn sáng 12 có thể được phân phối thông qua sợi quang mà nó được gắn lên tai của bệnh nhân 20. Bệnh nhân có thể được tiếp xúc với ánh sáng từ nguồn sáng 12 trước hoặc sau khi dùng dẫn xuất pyrazin cho bệnh nhân 20. Trong một số trường hợp, tốt hơn có thể sinh ra chỉ số nền hoặc chỉ số mốc cơ sở của ánh sáng phát ra từ cơ thể của bệnh nhân 20 (do tiếp xúc với ánh sáng từ nguồn sáng 12) trước khi đưa dẫn xuất pyrazin vào bệnh nhân 20. Khi dẫn xuất pyrazin mà ở trong cơ thể của bệnh nhân 20 được tiếp xúc với ánh sáng từ nguồn sáng 12, dẫn xuất pyrazin phát ra ánh sáng (được biểu thị bằng mũi tên 18) được phát hiện/tập hợp bởi hệ xử lý dữ liệu 14. Đầu tiên, dùng dẫn xuất pyrazin cho bệnh nhân 20 thông thường cho phép tín hiệu phổ đầu tiên biểu thị hàm lượng dẫn xuất pyrazin đầu tiên ở bệnh nhân 20. Sau đó, tín hiệu phổ có xu hướng suy giảm theo hàm thời gian khi dẫn xuất pyrazin được thanh thải ra khỏi bệnh nhân 20. Sự suy giảm về tín hiệu phổ này ở dạng hàm thời gian là chỉ số biểu thị chức năng thận của bệnh nhân. Ngoài ra, nếu như chất đánh dấu được tiêm vào trong khoang mạch máu của bệnh nhân, thì các động học đầu tiên phản ánh sự cân bằng của chất đánh dấu vào trong toàn bộ khoang ngoại bào của bệnh nhân. Theo một số khía cạnh, sự cân bằng này hoàn thành trong thời gian dưới 2 giờ.

Ví dụ, ở bệnh nhân đầu tiên thể hiện chức năng thận khỏe mạnh/bình thường, tín hiệu phổ có thể giảm quay về mốc cơ sở trong một thời gian T. Tuy nhiên, tín hiệu phổ biểu thị bệnh nhân thứ hai thể hiện chức năng thận thiếu hụt có thể giảm quay về mốc cơ sở trong một thời gian $T + 4$ giờ. Mức suy giảm hoặc thiếu hụt thận sẽ ảnh hưởng tới độ dài thời gian cần thiết để tín hiệu suy giảm quay về mốc cơ sở. Mức suy giảm thận lớn hơn sẽ đòi hỏi thời gian dài hơn. Như vậy, bệnh nhân 20 có thể được tiếp xúc với ánh sáng từ nguồn sáng 12 trong khoảng lượng thời gian bất kỳ thích hợp để cung cấp dữ liệu chức năng thận mong muốn. Tương tự, hệ xử lý dữ liệu 14 có thể cho phép tập hợp/phát hiện năng lượng phổ trong một khoảng lượng thời gian bất kỳ thích hợp để cung cấp dữ liệu chức năng thận mong muốn.

Ngoài ra, việc xác định GFR ở bệnh nhân không bị giới hạn ở việc xác định duy nhất dựa vào việc dùng duy nhất một lần chất đánh dấu. Thời gian giữa thời điểm dùng chất đánh dấu và khi nó trở nên không thể phát hiện được ở bệnh nhân có thể được chia nhỏ thành nhiều đoạn nhỏ hơn, và GFR của bệnh nhân được tính toán cho mỗi một đoạn nhỏ hơn này. Theo một số khía cạnh, các đoạn thời gian có thể chồng nhau. Theo cách ví dụ và không giới hạn, nếu như toàn bộ khoảng thời gian trước khi chất đánh dấu trở nên không thể phát hiện được là 24 giờ, thì khoảng thời gian có thể được

chia thành 4 phân đoạn bằng nhau là 6 giờ; mỗi một phân đoạn thời gian mới bắt đầu ở điểm kết thúc của phân đoạn trước đó. Theo khía cạnh khác nữa, các phân đoạn thời gian có thể chồng nhau. Ví dụ, mỗi một phân đoạn thời gian riêng biệt có thể kéo dài 4 giờ, nhưng phân đoạn thời gian mới có thể bắt đầu cứ mỗi hai giờ. Điều này sẽ sinh ra các phân đoạn chồng nhau trong suốt phép đo. Để minh họa đầy đủ hơn về ví dụ không giới hạn này, nếu như chất đánh dấu được dùng tại thời điểm tương đương 0 và trở nên không thể phát hiện được tại thời điểm tương đương 24 giờ, thì các phân đoạn thời gian sau có thể được sinh ra: 0 – 4 giờ, 2 – 6 giờ, 4 – 8 giờ, 6 – 10 giờ, 8 – 12 giờ, 10 – 14 giờ, 12 – 16 giờ, 14 – 18 giờ, 16 – 20 giờ, 18 – 22 giờ, và 20 – 24 giờ. GFR của bệnh nhân có thể được tính toán ở mỗi một phân đoạn thời gian riêng biệt. Dữ liệu này sẽ được sử dụng để đánh giá đầy đủ hơn về sức khỏe của thận của bệnh nhân. Phân đoạn thời gian có thể có độ dài bất kỳ mà cho phép xác định GFR và có thể là 15 phút, 30 phút, 45 phút, 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 5 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 10 giờ hoặc 12 giờ. Ngoài ra, các phân đoạn thời gian không cần phải giống nhau trong khi đo. Độ dài của mỗi một phân đoạn thời gian được lựa chọn riêng biệt không liên quan đến bất kỳ phân đoạn thời gian khác nào.

Các kết quả nghiên cứu được động học

Trong một nghiên cứu lâm sàng, 60 bệnh nhân được dùng MB-102 ((2R,2'R)-2,2'-((3,6-diaminopyrazin-2,5-dicarbonyl)bis(azanediyl))bis(axit 3-hydroxypropanoic)) điều chế trong ví dụ 12) theo đường tĩnh mạch. Máu và nước tiểu được tập hợp ngoài các phương pháp và các kỹ thuật bộc lộ ở đây. Dữ liệu được động học chuẩn được tập hợp và việc so sánh được tiến hành giữa các phương pháp và kỹ thuật bộc lộ ở đây với Omnipaque® (iohexol), chất cản quang đã biết để xác định GFR.

Được thể hiện trên các Fig. 3A đến 3D là dữ liệu được tập hợp 60 bệnh nhân được thử nghiệm bằng MB-102. Dữ liệu được động học huyết tương được tập hợp và phân tích sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực và so sánh với dữ liệu đo được sử dụng các phương pháp và kỹ thuật bộc lộ ở đây.

Hình vẽ trên các Fig. 3A đến 3D minh họa mô hình được động học hai ngăn để thải trừ MB-102. Mô hình thích hợp đối với bệnh nhân bất luận các giá trị GFR của họ như thế nào. Fig. 3A là của bệnh nhân có chức năng thận bình thường có GFR đo được (mGFR) là 120 mL/phút. Fig. 3B là của bệnh nhân có mGFR là 81 mL/phút. Fig. 3C là của bệnh nhân có mGFR là 28 mL/phút. Fig. 3D là của bệnh nhân có mGFR là 25 mL/phút. Ngăn thứ nhất trong mô hình hai ngăn là sự cân bằng mạch máu sang mô

trong khi ngăn thứ hai chỉ minh họa cho sự bài tiết của thận. Trung bình, thời gian để cân bằng là khoảng một giờ, và phụ thuộc đối tượng.

Được thể hiện trên Fig. 4 là dữ liệu so sánh đối với GFR được đo sử dụng Omnipaque® sử dụng các phương pháp truyền thống so sánh với MB-102, sử dụng các phương pháp bộc lộ ở đây đối với bệnh nhân có eGFR nằm trong khoảng từ khoảng 20 tới khoảng 140. Dữ liệu thể hiện hệ số tương quan bằng 0,97. Điều này chỉ ra rằng, phương pháp xác định GFR bệnh nhân sử dụng ở đây cung cấp các kết quả tương tự so với các phương pháp đã biết.

Đối với một phần của nghiên cứu lâm sàng 1 về MB-102, nước tiểu được tập hợp từ bệnh nhân trong 12 giờ để xác định lượng được thu hồi và mức độ chuyển hóa thứ cấp. Như được thể hiện trên Fig. 5, đối với bệnh nhân có eGFR lớn hơn 60, nhiều hơn 99% MB-102 thu hồi không được chuyển hóa sau 12 giờ. Đối với bệnh nhân có giá trị mGFR thấp hơn 60, tỷ lệ thu hồi MB--102 thấp hơn được thu hồi nhưng tương tự, nó không được chuyển hóa. Đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, giai đoạn 1 và giai đoạn 2, thời gian tập hợp 12 giờ là đủ để thu hồi hơn 99% MB-102. Theo quan điểm về dữ liệu dược động học và việc xác định thời gian bán hủy trong huyết tương, việc tập hợp không đủ để dàng được hiểu đối với bệnh nhân có suy giảm chức năng thận trầm trọng hơn.

Được thể hiện trên Fig. 6 là thời gian bán hủy nồng độ trong huyết tương của MB-102 đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, suy thận giai đoạn 1, suy thận giai đoạn 2, suy thận giai đoạn 3, hoặc suy thận giai đoạn 4. Dựa vào dữ liệu này, rõ ràng là, trong nghiên cứu tập hợp nước tiểu ở trên, nhiều hơn 24 giờ sẽ là cần thiết để thanh thải hết MB-102 ra khỏi dòng máu của bệnh nhân. Nhóm chức năng thận bình thường có thời gian bán hủy trung bình trong huyết tương là hai giờ, do vậy thời gian tập hợp 12 giờ là khoảng 6 chu kỳ bán hủy và là đủ thời gian để bài tiết hầu hết liều lượng đã tiêm. Các nhóm giai đoạn 2 và 3 có thời gian bán hủy trung bình trong huyết tương là 2,5 giờ, dẫn tới khoảng 5 chu kỳ bán hủy của thời gian bài tiết mà thời gian này cũng đủ để tập hợp hầu hết liều lượng đã tiêm. Tuy nhiên, chu kỳ bán hủy 4 giờ đối với giai đoạn 3 và chu kỳ bán hủy 8 giờ đối với giai đoạn 4 không cho phép toàn bộ liều đã tiêm được tập hợp trong cửa sổ 12 giờ trong nghiên cứu lâm sàng.

Trong một nghiên cứu lâm sàng, dược động học huyết tương có tương quan dưới dạng hàm thời gian (khởi đầu 2 giờ sau khi tiêm chất đánh dấu và tiếp tục đến thời điểm kết thúc giai đoạn nghiên cứu 12 giờ) với dược động học huỳnh quang qua

da được đo trên xương ức của bệnh nhân. Mỗi tương quan cao giữa nồng độ trong huyết tương và cường độ huỳnh quang được quan sát thấy đối với các bệnh nhân trải dài trong khoảng rộng các giá trị GFR. Được thể hiện trên các Fig. 7, 8 và 9 là ba bệnh nhân riêng biệt có các giá trị vGFR nằm trong khoảng từ 23 mL/phút/1,73 m² (suy thận giai đoạn 3b) đến 117 mL/phút/1,73 m² (chức năng thận bình thường). Do đó, được động học huyết tương tương quan với huỳnh quang qua da của MB-102, đối với các bệnh nhân trải dài trong khoảng GFR rộng.

Xác định GFR qua da (điều chỉnh khít với bộ dữ liệu đầy đủ)

Phân tích động học được tiến hành sử dụng phần mềm LabView, Matlab, WinNonlin và Microsoft Excel, phiên bản 2010, như sau. Dữ liệu huỳnh quang qua da được điều chỉnh khít vào hàm mũ đơn giữa 2 giờ (so với thời gian tiêm, bảo đảm rằng, chất đánh dấu đã cân bằng trong toàn bộ khoang ngoại bào) và thời điểm kết thúc dữ liệu hiệu quả (điển hình khoảng 12 giờ). Đối với mỗi một đối tượng, hai phương thức điều chỉnh khít được tiến hành: (1) với giá trị bù được cố định tại 0, (2) với giá trị bù được cho phép thay đổi. Hằng số thời gian mũ được xác định từ phương thức điều chỉnh khít được gọi là hằng số thời gian suy giảm thận (RDTC).

Hồi quy tuyến tính, loại trừ khoảng loại bỏ, và tính toán hệ số tương quan (R^2) và sai số hiệu chỉnh chuẩn (SEC) được tiến hành trong phần mềm Microsoft Excel, phiên bản 2010. Số nghịch đảo của RDTC có tương quan với GFR sử dụng 4 phương pháp xác định GFR khác nhau:

Chưa chuẩn hóa – GFR, được xác định từ phân tích PK huyết tương của cả Iohexol và MB-102.

BSA-chuẩn hóa – chiều cao và trọng lượng được sử dụng để lượng tính diện tích bề mặt cơ thể (BSA) của mỗi một đối tượng, phương pháp Mosteller (N Engl J Med, 1987; 317(17)). GFR xác định bằng phân tích PK huyết tương được chia cho tỷ lệ của BSA tính toán được trên 1,73 m² (BSA của bệnh nhân có kích thước “tiêu chuẩn”).

V_d-chuẩn hóa (phương pháp 1) – GFR xác định bằng phân tích PK huyết tương được chia cho tỷ lệ của thể tích phân bố (V_d) (cũng được xác định từ phân tích PK) trên 14.760 mL, V_d của bệnh nhân có kích thước “tiêu chuẩn”. V_d của bệnh nhân có kích thước tiêu chuẩn được xác định bằng cách bắt ép nGFR trung bình trong tất cả các bệnh nhân nhóm 1 bằng ngẫu đối với các phương pháp chuẩn hóa V_d và BSA.

“nGFR” được sử dụng ở đây để chỉ các phương pháp suy rộng (bao gồm cả BSA và V_d) trong đó GFR được chuẩn hóa theo kích thước cơ thể.

V_d -chuẩn hóa (phương pháp 2) – hàm mũ đơn, với giá trị bù được cố định tại 0, được điều chỉnh khít với nồng độ MB-102 trong huyết tương theo thời gian, giữa 2 và 12 giờ (so với thời gian tiêm chất đánh dấu). Số nghịch đảo của hằng số thời gian đã điều chỉnh khít được nhân với 14.760 mL (V_d của bệnh nhân có kích thước “chuẩn”; xem ở trên), dẫn tới GFR được chuẩn hóa bởi thể tích phân bố.

Các hệ số tương quan (R^2) và các sai hiệu chỉnh chuẩn (SEC) của các đồ thị của GFR nguồn gốc huyết tương so với độ thanh thải thận qua da được tóm lược trong bảng 2 và hình vẽ trên các Fig. 12 đến 18. Phù hợp với các phát hiện trước đây của Rabito (J Nucl Med, **1993**; 34(2): 199-207), sự chuẩn hóa GFR bởi BSA làm gia tăng R^2 và làm giảm SEC, khẳng định giả thuyết cho rằng, tốc độ thanh thải thận của MB-102 cung cấp số đo về hiệu suất của mà nó độc lập với kích thước cơ thể. Ngoài ra, các kết quả này chứng minh rằng, thể tích phân bố (V_d) của chất đánh dấu cũng có hiệu quả để chuẩn hóa GFR theo kích thước cơ thể tiêu chuẩn. Như có thể được quan sát thấy trong bảng 2, BSA và V_d thứ hai, các phương pháp chuẩn hóa kích thước cơ thể có hiệu quả như nhau khi không có phương pháp loại trừ khoảng loại bỏ nào được áp dụng, và giá trị bù của các phương thức điều chỉnh khít RDTC được cố định tại 0.

Bảng 2

Hợp chất GFR	Phương pháp chuẩn hóa GFR	Phương pháp bù	Phương pháp loại trừ khoảng loại bỏ	R^2	N	SEC	
						Tuyệt đối (mL/phút)	Tương đối (%)
Ioexol	không	Cố định tại 0	không	0,6494	55	19,0	25,1%
Ioexol	BSA	Cố định tại 0	không	0,7804	55	13,5	19,1%
Ioexol	V_d	Cố định tại 0	không	0,7978	55	14,3	21,0%
MB-102	không	Cố định tại 0	không	0,6911	55	21,0	24,7%
MB-102	BSA	Cố định	không	0,8242	55	13,7	18,0%

MB-102	V_d (1)	tại 0	không	0,8016	55	15,8	20,1%
		Cố định					
MB-102	V_d (2)	tại 0	không	0,8211	55	14,1	19,3%
		Cố định					

Phương pháp bù điều chỉnh khí RDTc

Động học huỳnh quang qua da được điều chỉnh khí bởi hai phương pháp bù khác nhau: (1) giá trị bù được cố định tại 0, và (2) giá trị bù được cho phép thay đổi. Hình vẽ trên các Fig. 18 và 19 thể hiện các đồ thị tương quan thu được lần lượt của các phương pháp bù cố định và thay đổi tương ứng. Lưu ý rằng, khi giá trị bù được cố định tại 0 (Fig. 18), dữ liệu được gom lại chặt chẽ hơn trong vùng GFR thấp của đồ thị tương quan, trong khi đó khi giá trị bù được cho phép thay đổi (Fig. 19), thì dữ liệu thu gom chặt chẽ hơn ở vùng GFR cao.

Quan sát này chỉ ra sự không ổn định ở huỳnh quang mức cơ sở. Ở các đối tượng khỏe mạnh có hằng số tốc độ cao đối với độ thanh thải thận, chất huỳnh quang được thanh thải trước khi kết thúc giai đoạn tập hợp dữ liệu 12 giờ. Ở các đối tượng này, quan sát thấy rằng, mức đỉnh cuối cùng của huỳnh quang thường không làm phù hợp một cách hoàn hảo huỳnh quang mức cơ sở trước khi tiêm ban đầu. Cho phép giá trị bù thay đổi trong các phương thức điều chỉnh khí đối với các đối tượng khỏe mạnh này cho phép các phương thức điều chỉnh khí bù cho độ bất định ở mức cơ sở này, bằng cách đó cải thiện độ tin cậy của hằng số tốc độ thanh thải trích xuất. Tuy nhiên, ở nhiều đối tượng có chức năng thận bị tổn thương, tác nhân không được thanh thải một cách đầy đủ trong cửa sổ 12 giờ mà các số đo được tập hợp trong thời gian đó. Ở các đối tượng này, việc bao gồm giá trị bù có thể thay đổi trong các phương thức điều chỉnh khí được cho là làm gia tăng độ bất định về hằng số tốc độ thanh thải điều chỉnh khí. Bằng cách cố định giá trị bù tại 0, độ tin cậy của hằng số tốc độ được cải thiện.

Dựa vào các quan sát này, phương pháp bù hỗn hợp được phát triển. Trong phương pháp hỗn hợp, nếu một phương thức điều chỉnh khí có giá trị bù cố định chỉ ra rằng, hằng số tốc độ là cao (tức là chức năng thận khỏe mạnh), thì giá trị bù được cho phép thay đổi; theo cách khác (tức là chức năng thận bị tổn thương) giá trị bù được cố định. Điểm chuyển tiếp tối ưu được lựa chọn để tối đa hóa R^2 và tối thiểu hóa SEC, như được thể hiện trên Fig. 25. Điểm chuyển tiếp thể hiện trên trục x được biểu diễn là

hằng số thời gian (theo các đơn vị giờ), nó là số nghịch đảo của hằng số tốc độ thanh thải. Như có thể được quan sát thấy trên hình vẽ, hằng số thời gian tối ưu nằm trong khoảng từ 3,5 đến 4,5 giờ. Đồ thị tương quan sử dụng phương pháp bù hỗn hợp (điểm chuyển tiếp: 3,5 giờ) được thể hiện trên Fig. 20. Việc so sánh các phương pháp bù cố định, thay đổi và hỗn hợp được đưa ra trong bảng 3, chứng minh rằng, phương pháp bù hỗn hợp dẫn tới sự gia tăng đáng kể về R^2 và giảm về SEC so với các phương pháp khác.

Bảng 3

Hợp chất GFR	Phương pháp chuẩn hóa GFR	Phương pháp bù	Phương pháp loại trừ khoảng loại bỏ	R^2	N	SEC	
						Tuyệt đối (mL/phút)	Tương đối (%)
MB-102	BSA	Cố định tại 0	không	0,8242	55	13,7	18,0%
MB-102	BSA	Biến số	không	0,7721	55	15,7	38,0%
MB-102	BSA	Hỗn hợp	không	0,8278	55	13,6	16,8%
MB-102	V_d (1)	Cố định tại 0	không	0,8016	55	15,8	20,1%
MB-102	V_d (1)	Biến số	không	0,8554	55	13,5	39,3%
MB-102	V_d (1)	Hỗn hợp	không	0,9165	55	10,3	15,4%
MB-102	V_d (2)	Cố định tại 0	không	0,8211	55	14,1	19,3%
MB-102	V_d (2)	Biến số	không	0,8699	55	12,0	38,1%
MB-102	V_d (2)	Hỗn hợp	không	0,9199	55	9,4	14,5%

Loại trừ dữ liệu

Đối với một số đối tượng lâm sàng, cảm biến không giữ nguyên tình trạng được gắn lên da một cách đầy đủ trong toàn bộ thời gian nghiên cứu 12 giờ. Việc gắn lại cảm biến sau khi tiêm thường dẫn tới sự thay đổi đáng kể về mức tín hiệu. Điều này có thể do: (1) tính không đồng nhất về sự tự phát huỳnh quang da, (2) tính không đồng nhất về phản dịch mô kể ở da, hoặc (3) những thay đổi về hiệu suất kết hợp của ánh sáng vào và ra khỏi da. Để giải quyết vấn đề này trong tương lai, cảm biến được thiết kế lại để có dấu ấn nhỏ hơn và bám chặt hơn vào bệnh nhân. Để tận dụng dữ liệu lâm sàng, một số phương pháp loại trừ dữ liệu được áp dụng.

Năm (5) trong số 60 đối tượng lâm sàng được loại trừ hoàn toàn ra khỏi phân tích động học huỳnh quang: (1) đối tượng 1 được loại trừ vì cảm biến nóng quá mức lặp đi lặp lại (trong tất cả các đối tượng sau đó, mức cực đại cho phép công suất nguồn LED xanh giảm tới 60%), (2) Các đối tượng 8, 37, và 49 được loại trừ vì cảm biến hoàn toàn bong ra khỏi da và mức tín hiệu nguyên gốc có thể không được khôi phục bằng cách gắn trở lại, (3) đối tượng 46 được loại trừ vì phần lớn dữ liệu được loại trừ trong bước xử lý sơ bộ (nguyên nhân có thể là do sự thay đổi không dự định được về công suất LED hoặc độ khuếch đại phát hiện sau khi tiêm chất đánh dấu).

Các phép đo khác để loại trừ thêm dữ liệu đối tượng được thử nghiệm, bao gồm: (1) hệ số tương quan giữa IF và phương thức điều chỉnh khí; (2) căn của sai số toàn phương trung bình (root mean squared error - RMSE) của IF so với phương thức điều chỉnh khí; (3) sự khác nhau giữa RDTC xác định từ sự điều chỉnh khí một hàm mũ và hai hàm mũ; (4) tỷ số tín hiệu trên nhiễu, được tính toán là độ lớn của số hạng hàm mũ được điều chỉnh khí chia cho RMSE; (5) hệ số biến thiên (CV) của hằng số tốc độ, khi được điều chỉnh khí theo nhiều phân đoạn thời gian ngắn hơn (ví dụ, 1-2 giờ) trong tập hợp dữ liệu đầy đủ 12 giờ; (6) sai số dự tính của hằng số tốc độ được điều chỉnh khí với IF; và (7) sai số dự tính của GFR được xác định từ dữ liệu huyết tương. Không có phép đo nào trong số các phép đo này bao gồm thông tin tiên nghiệm về hệ số tương quan hoặc SEC.

Theo một khía cạnh, sử dụng phương pháp loại trừ dữ liệu (6) ở trên, sai số dự tính của hằng số tốc độ được điều chỉnh khí với IF, chia cho hằng số tốc độ (được biểu diễn là sai số tương đối), thu được các kết quả được thể hiện trên Fig. 26. Bằng cách loại trừ các đối tượng mà sai số tương đối của hằng số tốc độ của họ lớn hơn 1,4-1,8%, những sự cải thiện đáng kể về R^2 và SEC được quan sát thấy. Việc chọn 1,75%

làm số đo giới hạn, 10 trong số 55 đối tượng được loại trừ. Các đồ thị tương quan thu được được thể hiện trên các Fig. 21 và 22.

Phương pháp này được áp dụng thêm làm phép đo loại trừ để thử nghiệm xem liệu sai số về các xác định GFR nguồn gốc huyết tương có góp phần vào sự phân tán dữ liệu hay không trong các đồ thị tương quan. Fig. 27 thể hiện sự tối ưu hóa của phép đo này. Bằng cách lựa chọn 5% làm giới hạn về khả năng chấp nhận của GFR, sự cải thiện chút ít về R^2 và SEC được quan sát thấy. Tuy nhiên, điều này đòi hỏi loại trừ 10 đối tượng nữa, làm giảm số đối tượng còn lại xuống còn 35. Các đồ thị tương quan thu được được thể hiện trên các Fig. 23 và 24. Tóm lược bằng số về áp dụng các phép đo loại trừ dữ liệu khác nhau được nêu trong bảng 4.

Bảng 4

Hợp chất GFR	Phương pháp chuẩn hóa GFR	Các phương pháp		R^2	N	SEC	
		Phương pháp bù	pháp loại trừ khoảng loại bỏ			Tuyệt đối (mL/phút)	Tương đối (%)
MB-102	BSA	Hỗn hợp	không	0,8278	55	13,6	16,8%
MB-102	BSA	Hỗn hợp	(1)	0,8906	45	11,0	15,0%
MB-102	BSA	Hỗn hợp	(2)	0,8716	35	12,0	14,5%
MB-102	V_d (1)	Hỗn hợp	không	0,9165	55	10,3	15,4%
MB-102	V_d (1)	Hỗn hợp	(1)	0,9575	45	7,4	14,1%
MB-102	V_d (1)	Hỗn hợp	(2)	0,9614	35	7,0	10,2%
MB-102	V_d (2)	Hỗn hợp	không	0,9199	55	9,4	14,5%
MB-102	V_d (2)	Hỗn hợp	(1)	0,9575	45	7,0	13,3%
MB-102	V_d (2)	Hỗn hợp	(2)	0,9597	35	7,7	9,6%

Độ dốc hiệu chuẩn xác định từ các phương pháp mô tả ở trên có thể được áp dụng để sinh ra các số đo qua da về GFR được hiệu chỉnh theo kích thước cơ thể (sau đây được gọi là “tGFR”). Fig. 10 thể hiện sự tương quan giữa các giá trị GFR dự đoán và trong huyết tương với sự chuẩn hóa BSA. Độ chính xác hiệu chuẩn có thể được mô

tả bằng cách vẽ đồ thị tGFR đối với việc xác định “tiêu chuẩn vàng” của GFR được hiệu chỉnh theo kích thước cơ thể, thu được từ phân tích PK huyết tương. Fig. 10 thể hiện sự tương quan thu được khi các giá trị GFR xác định trong huyết tương được chuẩn hóa theo diện tích bề mặt cơ thể bệnh nhân (BSA), mà hệ số tương quan (R^2) của họ là 0,89. Sử dụng thể tích phân bố (V_d) để hiệu chỉnh kích thước cơ thể thay cho BSA dẫn đến sự tương quan được cải thiện đáng kể bằng 0,96 (Fig. 11).

Khi so sánh với phương pháp được sử dụng phổ biến nhất để lượng tính GFR trong thực hành lâm sàng, eGFR, các kết quả tGFR này chứng minh tiềm năng về độ chính xác được cải thiện đáng kể. Độ chính xác cao là có tầm quan trọng trong việc đưa ra các quyết định lâm sàng. Fig. 28 và bảng 1 minh họa các giai đoạn 5 của bệnh thận mạn tính (CKD). Việc chẩn đoán sai về bệnh thận mạn tính có thể ảnh hưởng đến tiến trình điều trị lâm sàng. Biểu đồ lưới về sai số được hiểu là cung cấp tính rõ ràng về việc chẩn đoán sai bệnh thận mạn tính của các phép đo GFR so với tiêu chuẩn vàng, như được thể hiện trên các Fig. 29a-c. Các số đo nằm trong hộp có tất cả các cạnh màu xanh được phân loại chính xác bởi giai đoạn bệnh thận mạn tính. Các số đo chứa trong các cạnh màu vàng và xanh được chẩn đoán sai bởi một giai đoạn bệnh thận mạn tính. Các số đo chứa trong các cạnh màu đỏ và vàng được chẩn đoán sai bởi hai giai đoạn bệnh thận mạn tính. Fig. 29a thể hiện lưới sai số eGFR của cùng nhóm đối tượng như được sử dụng trong phân tích mô tả ở trên. Trong trường hợp này, 2 trong số 60 đối tượng được chẩn đoán sai bởi 2 giai đoạn bệnh thận mạn tính, 16 đối tượng được chẩn đoán sai bởi 1 giai đoạn; và 41 đối tượng được chẩn đoán chính xác. Bảng 5 cung cấp tóm lược về các sai số chẩn đoán bệnh thận mạn tính ở dạng tỷ lệ % so với toàn bộ số đo. Hình vẽ trên các Fig. 29b và c cung cấp các biểu đồ lưới về sai số trong xác định GFR qua da (tGFR). Quan trọng là, các lưới sai số tGFR không chứa chẩn đoán sai bởi 2 giai đoạn bệnh thận mạn tính. Ngoài ra, tGFR bởi phương pháp chuẩn hóa V_d thể hiện sự giảm đáng kể về chẩn đoán sai 1 giai đoạn, khi so sánh với eGFR (xem trong bảng 5).

Bảng 5

Phương pháp GFR	% của các số đo		
	bởi sai số chẩn đoán giai đoạn		
	bệnh thận mạn tính		
	0	± 1	± 2

eGFR	70%	27%	3%
tGFR, chuẩn hóa BSA	71%	29%	0%
tGFR, chuẩn hóa V_d	84%	16%	0%

Xác định GFR qua da (các phương thức điều chỉnh khít theo cửa sổ)

Trong ví dụ ở trên, các tập hợp dữ liệu có sẵn đầy đủ (tức là sau khi dùng chất đánh dấu và cân bằng, 10 giờ suy giảm huỳnh quang) được sử dụng để xác định GFR. Phương thức này có thể thích hợp đối với bệnh nhân có chức năng thận ổn định, nhưng đối với bệnh nhân bị hoặc nguy cơ bị tổn thương thận cấp tính, việc đánh giá xu hướng GFR nhanh hơn và lặp lại theo thời gian thực là cần thiết. Ngay cả đối với bệnh nhân có chức năng thận ổn định, việc chờ đợi 12 giờ để xác định GFR có thể là không phù hợp. Các bảng 6 và 7 thể hiện kết quả thay đổi cửa sổ thời gian đo và thời gian thông báo liều tiêm đơn đối với cùng nhóm đối tượng như đã được mô tả ở trên.

Các cửa sổ thời gian đo (cột 1 trong các bảng 6 và 7) là không chồng lên nhau trong ví dụ này, sao cho số lượng cửa sổ (cột 2 trong các bảng 6 và 7) được nhân với các cửa sổ thời gian đo chỉ ra tổng số giờ sau khi cân bằng mà các giá trị lượng tính GFR được tiến hành trong thời gian đó. Các kết quả thích hợp nhất thu được khi cửa sổ thời gian đo đủ dài để sao cho, cường độ huỳnh quang suy giảm đáng kể. Thời gian cần thiết để đạt được cùng đoạn suy giảm cường độ huỳnh quang sẽ thay đổi tùy theo sức khỏe của thận. Do đó, giá trị bù được cố định tại 0, ngoại trừ đối với các cửa sổ thời gian đo rộng nhất ở các đối tượng có thận khỏe mạnh. Sai số hiệu chỉnh chuẩn được tóm lược cho tất cả các đối tượng (cột 5 trong các bảng 6 và 7), cũng như đối với các tập hợp con các đối tượng có nGFR thấp hơn hoặc cao hơn 75 mL/phút.

Sử dụng GFR chuẩn hóa BSA làm so sánh tham chiếu (bảng 6), đối với đối tượng có nGFR cao hơn 75, cửa sổ thời gian đo ít nhất khoảng 1,5 giờ được sử dụng nhằm để đạt được độ chính xác hiệu chuẩn nGFR thấp hơn 15 mL/phút. Đối với đối tượng có nGFR thấp hơn 75, cửa sổ thời gian đo ít nhất khoảng 3 giờ được sử dụng nhằm để đạt được nGFR độ chính xác hiệu chuẩn thấp hơn 10 mL/phút. Sử dụng GFR chuẩn hóa V_d làm so sánh tham chiếu (bảng 7), độ chính xác hiệu chuẩn nGFR tương đương đạt được với các cửa sổ thời gian đo lần lượt là 0,5 giờ và 2 giờ. Như có thể được quan sát trong các bảng 6 và 7, các đích về độ chính xác hiệu chuẩn thông báo ở trên được duy trì qua ít nhất 2 cửa sổ thời gian đo không chồng chéo. Tuy nhiên, sự gia

tăng đáng kể về SEC điển hình được quan sát thấy khi các dự đoán được kéo dài qua 3 hoặc 4 cửa sổ thời gian đo. Bằng cách gia tăng (ví dụ gấp đôi hoặc gấp ba) thời gian cửa sổ đo từ thời gian được sử dụng cho hai lần đo GFR đầu tiên, ít nhất lần đo GFR thứ ba được cung cấp độ chính xác tương đương. Các kết quả này thể hiện tiện ích của việc cung cấp cửa sổ thời gian đo điều chỉnh tự động, không chỉ để giải thích cho SNR khác nhau giữa các bệnh nhân khác nhau, mà còn để giải thích cho SNR khác nhau theo thời gian, khi chất đánh dấu được thanh thải tăng dần bởi thận.

Bảng 6.

Phép đo Cửa sổ (giờ)	Số lượng cửa sổ	Phương pháp bù	N	SEC (mL/phút/1,73 m ²)		
				Tất cả	nGFR < 75	nGFR ≥ 75
0,5	1	Cố định	44	18,8	19,0	18,2
0,5	2	Cố định	44	20,8	21,0	20,2
0,5	3	Cố định	44	21,0	20,8	21,5
0,5	4	Cố định	44	23,4	20,9	27,5
1	1	Cố định	44	16,0	16,4	15,1
1	2	Cố định	44	17,3	16,0	19,6
1	3	Cố định	44	17,4	16,2	19,5
1	4	Cố định	44	19,5	16,1	24,8
1,5	1	Cố định	45	12,0	11,2	13,3
1,5	2	Cố định	45	12,9	11,8	14,7
1,5	3	Cố định	45	17,4	12,4	24,0
1,5	4	Cố định	45	23,7	12,6	35,9
1,5	5	Cố định	45	28,5	18,3	41,1
1,5	6	Cố định	45	41,0	20,4	63,0
2	1	Cố định	45	11,4	10,3	13,0
2	2	Cố định	45	13,7	11,6	16,8
2	3	Cố định	45	21,1	12,1	31,4
2	4	Cố định	45	28,2	19,2	39,7
3	1	Cố định	45	10,7	9,4	12,7
3	2	Cố định	45	19,2	9,9	29,2
3	3	Cố định	45	29,6	16,5	44,4
4	1	Cố định	45	10,6	9,3	12,5

4	2	Cố định	45	53,3	11,4	88,0
5	1	Cố định	45	10,6	8,4	13,6
5	2	Cố định	45	19,5	15,6	25,2
5	1	Biến số	45	24,9	28,2	17,3
5	1	Hỗn hợp	45	13,9	11,6	17,3
5	2	Hỗn hợp	45	20,2	14,6	27,6
10	1	Cố định	45	11,6	8,1	16,0
10	1	Biến số	45	15,4	14,9	16,3
10	1	Hỗn hợp	45	11,1	6,8	16,3

Bảng 7.

Độ dài cửa sổ (giờ)	Số lượng cửa sổ	Phương pháp bù	N	SEC (mL/phút/1,476e4 mL)		
				Tất cả	nGFR < 75	nGFR ≥ 75
0,5	1	Cố định	44	17,4	19,5	11,5
0,5	2	Cố định	44	20,2	22,7	12,8
0,5	3	Cố định	44	20,4	21,9	16,8
0,5	4	Cố định	44	22,1	21,8	22,8
1	1	Cố định	44	14,9	16,7	10,3
1	2	Cố định	44	15,6	15,6	15,4
1	3	Cố định	44	16,8	15,8	18,8
1	4	Cố định	44	19,5	15,7	25,8
1,5	1	Cố định	45	10,4	11,5	8,0
1,5	2	Cố định	45	12,6	12,1	13,6
1,5	3	Cố định	45	17,2	12,6	24,0
1,5	4	Cố định	45	25,4	13,3	39,8
1,5	5	Cố định	45	29,7	18,8	44,1
1,5	6	Cố định	45	41,1	20,7	65,0
2	1	Cố định	45	8,9	9,6	7,5
2	2	Cố định	45	14,0	10,8	18,9
2	3	Cố định	45	22,3	12,5	34,3

2	4	Cố định	45	30,7	20,2	44,9
3	1	Cố định	45	8,9	8,8	9,1
3	2	Cố định	45	19,1	10,6	29,5
3	3	Cố định	45	32,3	17,9	50,0
4	1	Cố định	45	9,5	8,6	11,1
4	2	Cố định	45	53,4	12,4	90,9
5	1	Cố định	45	9,8	8,0	12,7
5	2	Cố định	45	20,8	16,7	27,3
5	1	Biến số	45	23,2	27,3	11,5
5	1	Hỗn hợp	45	11,0	10,8	11,5
5	2	Hỗn hợp	45	19,1	13,8	26,8
10	1	Cố định	45	12,4	9,0	17,3
10	1	Biến số	45	11,6	13,0	7,9
10	1	Hỗn hợp	45	7,0	6,6	7,9

Đo GFR qua da thời gian thực

Các phương pháp bộc lộ ở đây cho phép xác định GFR qua da thời gian thực ở bệnh nhân. Sau khi tiêm chất đánh dấu theo đường tĩnh mạch vào trong đối tượng, giai đoạn chờ hai giờ được sử dụng để cho phép cân bằng chất đánh dấu vào trong khoang ngoại mạch. Sau khi dữ liệu đánh dấu hai giờ được tích lũy trong một giờ nữa trước khi tiến hành phương thức điều chỉnh khít thứ nhất với RDTC. Phương thức điều chỉnh khít RDTC thứ nhất được tiến hành với số hạng giá trị bù được cố định tại 0. Nếu như RDTC nhỏ hơn 3,5 giờ, thì phương thức điều chỉnh khít được lặp lại, cho phép đoạn dốc thay đổi, nếu không thì RDTC ban đầu (với giá trị bù cố định) được giữ nguyên. Sau đó, sai số dự tính của RDTC được chia cho RDTC. Nếu như sai số tương đối thu được nhỏ hơn 1,7%, thì RDTC được chuyển đổi thành GFR được chuẩn hóa BSA bằng cách nghịch chuyển RDTC và nhân với độ dốc được thể hiện trên Fig. 23; nếu không thì GFR không được thông báo. Sau phương thức điều chỉnh khít RDTC thứ nhất, phương thức điều chỉnh khít được lặp lại tại các khoảng giãn cách xấp xỉ 3 giây, với các phương thức điều chỉnh khít sau đó kết hợp tất cả dữ liệu mà ở phương thức điều chỉnh khít thứ nhất cũng như tất cả dữ liệu mà đã được tích lũy sau đó (tại các khoảng thời gian khoảng một giây). Phương thức tương tự được áp dụng cho dữ

liệu được tập hợp bởi hai cảm biến: một cảm biến được đặt trên chuỗi xương ức, và cảm biến thứ hai đặt ở trên cơ ngực lớn. Kết quả sinh ra theo thời gian thực trong quá trình đo được trình bày trên Fig. 30. Trong toàn bộ tiến trình nghiên cứu, sự phù hợp giữa tGFR được thông báo bởi hai cảm biến và sự thay đổi về tGFR được thông báo bởi mỗi một cảm biến nằm trong phạm vi 2 mL/phút/1,73 m².

Thử nghiệm về độ ổn định của MB-102

Các mẫu MB-102 được chuẩn bị và được bảo quản ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 24 tháng. Đánh giá HPLC của mỗi một mẫu được tiến hành tại các thời điểm khác nhau để đánh giá độ ổn định của các mẫu. Kết quả được thể hiện trong bảng 8.

Bảng 8.

Tháng	Độ tinh khiết
0	> 99%
6	> 99%
12	98,9%
18	98,3%
24	97,8%

Khi đưa các yếu tố vào sáng chế hoặc các phương án của nó, các quán từ “a,” “an,” “the,” và “said” được dự định nghĩa là có một hoặc nhiều yếu tố. Các thuật ngữ “bao gồm,” “bao gồm cả,” và “có” được dự định bao gồm cả và nghĩa là, có thể có các yếu tố bổ sung ngoài các yếu tố đã liệt kê.

Mặc dù được mô tả kết hợp với môi trường hệ thống tính toán minh họa, các phương án theo sáng chế có thể hoạt động với nhiều mục đích chung khác hoặc các môi trường hoặc cấu hình hệ thống tính toán chuyên dụng khác. Môi trường hệ thống tính toán không dự định gợi ý tới bất kỳ giới hạn nào đối với phạm vi sử dụng hoặc chức năng của bất kỳ khía cạnh nào của sáng chế.

Các phương án theo sáng chế có thể được mô tả trong ngữ cảnh chung của các lệnh thực hiện được bởi vi tính, như các môđun chương trình, được thực hiện bởi một hoặc nhiều máy vi tính hoặc các thiết bị khác. Các lệnh thực hiện được bởi vi tính có thể được tổ chức thành một hoặc nhiều thành phần hoặc môđun có thể thực hiện được bởi vi tính. Nói chung, các môđun chương trình bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các đoạn chương trình, chương trình, đối tượng, thành phần, và cấu trúc dữ liệu mà tiến hành thực hiện các nhiệm vụ cụ thể hoặc thực hiện các kiểu dữ liệu trừu tượng cụ thể. Các khía cạnh của sáng chế có thể được thực hiện với số lượng bất kỳ và sự tổ chức các thành phần hoặc môđun như vậy. Ví dụ, các khía cạnh theo sáng chế không bị giới hạn ở các lệnh thực hiện được bởi máy vi tính cụ thể hoặc các thành phần hoặc môđun cụ thể được minh họa trong phần hình vẽ và được mô tả ở đây. Các phương án khác của sáng chế có thể bao gồm các lệnh thực hiện được bởi máy vi tính khác hoặc các thành phần có nhiều hoặc ít chức năng hơn so với được minh họa và mô tả ở đây. Các khía cạnh của sáng chế cũng có thể được thực hiện trong các môi trường tính toán phân tán trong đó, các nhiệm vụ được thực hiện bởi các thiết bị xử lý từ xa mà chúng được kết nối thông qua mạng truyền thông. Trong môi trường tính toán phân tán, các môđun chương trình có thể nằm ở cả môi trường lưu trữ trên máy tính tại chỗ và từ xa bao gồm cả các thiết bị lưu trữ bộ nhớ.

Theo quan điểm nêu trên, có thể thấy rằng, nhiều lợi ích của sáng chế có thể đạt được và các kết quả có lợi khác cũng đạt được. Các thay đổi khác có thể được thực hiện trong quy trình và các thành phần nêu trên mà không đi chệch khỏi phạm vi của sáng chế, dự tính rằng, tất cả các vấn đề chứa trong phần mô tả nêu trên và được thể hiện trong các hình vẽ đi kèm sẽ được hiểu là chỉ nhằm minh họa và không có nghĩa làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hệ thống để xác định độ lọc cầu thận (GFR) thời gian thực ở bệnh nhân cần xác định, hệ thống này bao gồm:

thiết bị tính toán,

một hoặc nhiều đầu cảm biến kết nối theo kiểu thao tác được với thiết bị tính toán nêu trên, và

ít nhất một chất đánh dấu được cấu hình để được dùng cho bệnh nhân nêu trên và phát ra năng lượng phổ khi được tiếp xúc với bức xạ điện từ, trong đó năng lượng phổ có thể phát hiện được bằng một hoặc nhiều đầu cảm biến;

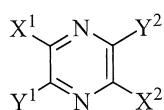
trong đó thiết bị tính toán xác định GFR của bệnh nhân nêu trên bằng cách làm tương quan sự giảm năng lượng phổ được phát ra bởi chất đánh dấu nêu trên qua cửa sổ thời gian đo với GFR của bệnh nhân nêu trên và bằng cách tính toán thông số suy giảm kết hợp với độ thanh thải thận qua cửa sổ thời gian đo;

trong đó thông số suy giảm là hằng số tốc độ mà có liên quan trực tiếp đến GFR được chuẩn hóa với kích thước cơ thể của bệnh nhân, trong đó chuẩn đo kích thước cơ thể là diện tích bề mặt cơ thể;

trong đó hằng số tốc độ được xác định bằng cách điều chỉnh khít hàm mũ theo năng lượng phổ dưới dạng hàm thời gian hoặc hàm tuyến tính theo hàm log của năng lượng phổ dưới dạng hàm thời gian; và

trong đó phương thức điều chỉnh khít vào dữ liệu bắt đầu sau khi cân bằng chất đánh dấu giữa các khoang nội mạch và ngoại mạch trong cơ thể.

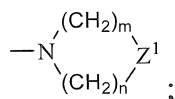
2. Hệ thống theo điểm 1, trong đó chất đánh dấu nêu trên là hợp chất có công thức I



Công thức I

trong đó mỗi trong số X^1 và X^2 một cách độc lập là $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$, $-\text{CO}(\text{AA})$ hoặc $-\text{CONH}(\text{PS})$;

mỗi trong số Y^1 và Y^2 được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm $-\text{NR}^1\text{R}^2$ và



Z^1 là liên kết đơn, $-\text{CR}^1\text{R}^2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^1-$, $-\text{NCOR}^1-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, hoặc $-\text{SO}_2-$;

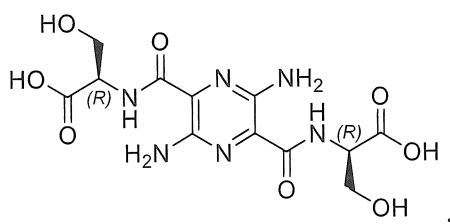
mỗi trong số R^1 đến R^2 được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H , $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{H}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CHCO}_2\text{H})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{H}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}_3$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}^{2-}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4^{3-}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}^-$, và $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3^{2-}$;

AA là axit amin đơn hoặc chuỗi peptit bao gồm hai hoặc nhiều axit amin, mỗi axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các axit amin tự nhiên và không tự nhiên, trong đó hai hoặc nhiều axit amin của chuỗi peptit được liên kết với nhau bằng các liên kết peptit hoặc amit và mỗi một trường hợp AA có thể giống hoặc khác với mỗi một trường hợp khác;

PS là chuỗi polysacarit được sulfat hóa hoặc không được sulfat hóa bao gồm một hoặc nhiều đơn vị monosacarit được kết nối bằng các liên kết glycosit; và

a là số từ 1 đến 10, c là số từ 1 đến 100, và mỗi trong số m và n một cách độc lập là số từ 1 đến 3.

3. Hệ thống theo điểm 1, trong đó chất đánh dấu nêu trên là



hoặc muối được dụng của nó.

4. Hệ thống theo điểm 1, trong đó việc xác định nhiều lần hằng số tốc độ được tiến hành sau lần tiêm duy nhất của chất đánh dấu, bằng cách đó việc xác định GFR được thực hiện theo thời gian thực.

5. Hệ thống theo điểm 4, trong đó giá trị lượng tính được cung cấp về thời gian còn lại mà trong thời gian này, nồng độ còn lại của chất đánh dấu sẽ còn đủ để tiếp tục xác định GFR.

6. Hệ thống theo điểm 1, trong đó cửa sổ thời gian đo được sử dụng để tính toán hằng số tốc độ được xác định theo chuẩn đo chất lượng mà được tính toán từ dữ liệu huỳnh quang.

7. Hệ thống theo điểm 6, trong đó chuẩn đo chất lượng được chọn từ nhóm bao gồm phép đo tín hiệu và/hoặc chất lượng điều chỉnh khí theo mẫu, tỷ số tín hiệu trên nhiễu, căn của sai số toàn phương trung bình của phương thức điều chỉnh khí, hệ số tương quan giữa dữ liệu và phương thức điều chỉnh khí, sự khác biệt giữa hằng số tốc độ được xác định từ một và hai phương thức điều chỉnh khí hàm mũ, sự khác biệt giữa hằng số tốc độ được xác định ở hai vị trí cơ thể khác nhau trên cùng bệnh nhân, sai số dự tính của hằng số tốc độ được điều chỉnh khí, hệ số biến thiên của hằng số tốc độ khi được điều chỉnh khí qua nhiều phân đoạn thời gian và các tổ hợp của chúng.

8. Hệ thống theo điểm 1, trong đó hàm mũ hoặc hàm tuyến tính bao gồm cả số hạng giá trị bù.

9. Hệ thống theo điểm 8, trong đó số hạng giá trị bù được cố định trong phương thức điều chỉnh khí thứ nhất, và sau đó nếu như hằng số tốc độ lượng tính từ phương thức điều chỉnh khí thứ nhất này cao hơn ngưỡng xác định trước, thì phương thức điều chỉnh khí thứ hai được tiến hành, cho phép giá trị bù thay đổi.

10. Hệ thống theo điểm 1, trong đó chuẩn đo chất lượng tín hiệu được sử dụng để xác định xem có cần thông báo về GFR hay không.

11. Hệ thống theo điểm 10, trong đó chuẩn đo chất lượng tín hiệu được chọn từ nhóm bao gồm tỷ số tín hiệu trên nhiễu, căn của sai số toàn phương trung bình của phương thức điều chỉnh khí, hệ số tương quan giữa dữ liệu và phương thức điều chỉnh khí, sự

khác biệt giữa hằng số tốc độ được xác định từ một và hai phương thức điều chỉnh khí hàm mũ, sự khác biệt giữa hằng số tốc độ được xác định ở hai vị trí cơ thể khác nhau trên cùng bệnh nhân, sai số dự tính của hằng số tốc độ được điều chỉnh khí, hệ số biến thiên của hằng số tốc độ khi được điều chỉnh khí qua nhiều phân đoạn thời gian và các tổ hợp của chúng.

12. Hệ thống theo điểm 1, trong đó tín hiệu cơ sở được đo trước khi tiêm chất đánh dấu được khấu trừ từ dữ liệu huỳnh quang trước khi áp dụng phương thức điều chỉnh khí.

13. Hệ thống theo điểm 1, trong đó bộ lọc được áp dụng với dữ liệu huỳnh quang trước khi áp dụng phương thức điều chỉnh khí.

14. Hệ thống theo điểm 13, trong đó bộ lọc được chọn từ nhóm gồm bộ lọc trung bình, bộ lọc trung vị, bộ lọc trung bình cắt, bộ lọc thông dải, bộ lọc thông thấp và kết hợp của chúng.

15. Hệ thống theo điểm 1, trong đó một số phân đoạn thời gian nhất định được loại trừ ra khỏi phương thức điều chỉnh khí dựa vào một hoặc nhiều chuẩn đo chất lượng tín hiệu.

16. Hệ thống theo điểm 15, trong đó chuẩn đo chất lượng tín hiệu được chọn từ nhóm bao gồm tỷ số tín hiệu trên nhiễu, căn của sai số toàn phương trung bình của phương thức điều chỉnh khí, hệ số tương quan giữa dữ liệu và phương thức điều chỉnh khí, sự khác biệt giữa hằng số tốc độ được xác định từ một và hai phương thức điều chỉnh khí hàm mũ, sự khác biệt giữa hằng số tốc độ được xác định ở hai vị trí cơ thể khác nhau trên cùng bệnh nhân, sai số dự tính của hằng số tốc độ được điều chỉnh khí, hệ số biến thiên của hằng số tốc độ khi được điều chỉnh khí qua nhiều phân đoạn thời gian, và các tổ hợp của chúng.

17. Hệ thống theo điểm 1, trong đó các nguồn bức xạ điện từ và/hoặc sự khuếch đại năng lượng phổ phát hiện được điều chỉnh để giải thích cho sự thay đổi giữa các bệnh nhân về hàm lượng melanin trong da hoặc các đặc tính quang học ở mô khác

18. Hệ thống theo điểm 12, trong đó độ ổn định ở mức cơ sở được đánh giá và so sánh với ngưỡng xác định trước, bằng cách đó phép đo GFR có thể được ngăn chặn cho tới khi mức cơ sở được ổn định một cách đầy đủ.
19. Hệ thống theo điểm 1, trong đó thời gian cân bằng còn lại, hoặc thời gian tới khi đo GFR lần đầu được lượng tính.
20. Hệ thống theo điểm 1, trong đó việc đưa vào chất đánh dấu được phát hiện một cách tự động.
21. Hệ thống theo điểm 20, trong đó việc phát hiện chất đánh dấu tự động được thông báo.
22. Hệ thống theo điểm 20, trong đó tình trạng đầy đủ của chất đánh dấu đưa vào được đánh giá thêm bằng cách so sánh huỳnh quang nội tại (IF) với ngưỡng xác định trước.
23. Hệ thống theo điểm 1, trong đó thông số suy giảm nêu trên kết hợp với sự suy giảm thận được sử dụng để tính toán GFR của bệnh nhân nêu trên.
24. Hệ thống theo điểm 1, trong đó bức xạ điện từ được chọn từ nhóm bao gồm ánh sáng nhìn thấy, ánh sáng cực tím và ánh sáng hồng ngoại.
25. Hệ thống theo điểm 1, trong đó hệ thống này có hai đầu cảm biến.
26. Hệ thống theo điểm 1, trong đó sự phù hợp giữa các động học huỳnh quang được đo tại hai hoặc nhiều vị trí cơ thể được sử dụng để đánh giá độ tin cậy của việc xác định GFR.
27. Hệ thống theo điểm 1, trong đó một hoặc nhiều đầu cảm biến được gắn lên da của bệnh nhân nêu trên.
28. Hệ thống theo điểm 1, trong đó chất đánh dấu được dùng cho bệnh nhân theo đường tĩnh mạch hoặc đường qua da.
29. Hệ thống theo điểm 1, trong đó chất đánh dấu được kết hợp với ít nhất một tá được được dụng.
30. Hệ thống theo điểm 1, trong đó thiết bị tính toán nêu trên còn được cấu hình để

xác định chuẩn đo chất lượng kết hợp với năng lượng phổ đo được qua cửa sổ thời gian đo, và

sử dụng chuẩn đo chất lượng để đánh giá xem việc xác định thông số suy giảm có đủ chính xác hay không, và nếu không đủ chính xác, thì gia tăng cửa sổ thời gian đo cho tới khi việc đánh giá chuẩn đo chất lượng chỉ rõ độ chính xác đầy đủ.

31. Hệ thống để xác định độ lọc cầu thận (GFR) thời gian thực ở bệnh nhân cần xác định, hệ thống này bao gồm:

thiết bị tính toán,

một hoặc nhiều đầu cảm biến kết nối theo kiểu thao tác được với thiết bị tính toán nêu trên, và

ít nhất một chất đánh dấu được cấu hình để được dùng cho bệnh nhân nêu trên và phát ra năng lượng phổ khi được tiếp xúc với bức xạ điện từ, trong đó năng lượng phổ có thể phát hiện được bằng một hoặc nhiều đầu cảm biến;

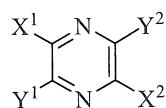
trong đó thiết bị tính toán xác định GFR của bệnh nhân nêu trên bằng cách làm tương quan sự giảm năng lượng phổ được phát ra bởi chất đánh dấu nêu trên qua cửa sổ thời gian đo với GFR của bệnh nhân nêu trên và bằng cách tính toán thông số suy giảm kết hợp với độ thanh thải thận qua cửa sổ thời gian đo;

trong đó thông số suy giảm là hằng số tốc độ mà có liên quan trực tiếp đến GFR được chuẩn hóa với kích thước cơ thể của bệnh nhân, trong đó chuẩn đo kích thước cơ thể là thể tích phân phối của chất đánh dấu;

trong đó hằng số tốc độ được xác định bằng cách điều chỉnh khít hàm mũ theo năng lượng phổ dưới dạng hàm thời gian hoặc hàm tuyến tính theo hàm log của năng lượng phổ dưới dạng hàm thời gian; và

trong đó phương thức điều chỉnh khít vào dữ liệu bắt đầu sau khi cân bằng chất đánh dấu giữa các khoang nội mạch và ngoại mạch trong cơ thể.

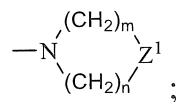
32. Hệ thống theo điểm 31, trong đó chất đánh dấu nêu trên là hợp chất có công thức I



Công thức I

trong đó mỗi trong số X^1 và X^2 một cách độc lập là $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$, $-\text{CO}(\text{AA})$ hoặc $-\text{CONH}(\text{PS})$;

mỗi trong số Y^1 và Y^2 được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm $-\text{NR}^1\text{R}^2$ và



Z^1 là liên kết đơn, $-\text{CR}^1\text{R}^2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^1-$, $-\text{NCOR}^1-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, hoặc $-\text{SO}_2-$;

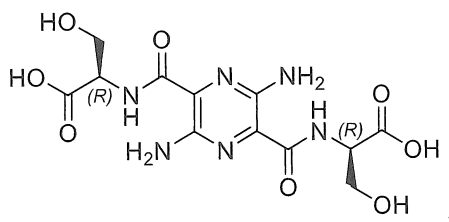
mỗi trong số R^1 đến R^2 được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm H , $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{H}$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CHCO}_2\text{H})_a\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{H}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{SO}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{NHSO}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}_3$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}_2^-$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4\text{H}^{2-}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_4^{3-}$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3\text{H}^-$, và $-(\text{CH}_2)_a\text{PO}_3^{2-}$;

AA là axit amin đơn hoặc chuỗi peptit bao gồm hai hoặc nhiều axit amin, mỗi axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các axit amin tự nhiên và không tự nhiên, trong đó hai hoặc nhiều axit amin của chuỗi peptit được liên kết với nhau bằng các liên kết peptit hoặc amit và mỗi một trường hợp AA có thể giống hoặc khác với mỗi một trường hợp khác;

PS là chuỗi polysacarit được sulfat hóa hoặc không được sulfat hóa bao gồm một hoặc nhiều đơn vị monosacarit được kết nối bằng các liên kết glycosit; và

a là số từ 1 đến 10, c là số từ 1 đến 100, và mỗi trong số m và n một cách độc lập là số từ 1 đến 3.

33. Hệ thống theo điểm 31, trong đó chất đánh dấu nêu trên là



hoặc muối được dụng của nó.

34. Hệ thống theo điểm 31, trong đó việc xác định nhiều lần hằng số tốc độ được tiến hành sau lần tiêm duy nhất của chất đánh dấu, bằng cách đó việc xác định GFR được thực hiện theo thời gian thực.

35. Hệ thống theo điểm 34, trong đó giá trị lượng tính được cung cấp về thời gian còn lại mà trong thời gian này, nồng độ còn lại của chất đánh dấu sẽ còn đủ để tiếp tục xác định GFR.

36. Hệ thống theo điểm 31, trong đó cửa sổ thời gian đo được sử dụng để tính toán hằng số tốc độ được xác định theo chuẩn đo chất lượng mà được tính toán từ dữ liệu huỳnh quang.

37. Hệ thống theo điểm 36, trong đó chuẩn đo chất lượng được chọn từ nhóm bao gồm phép đo tín hiệu và/hoặc chất lượng điều chỉnh khí theo mẫu, tỷ số tín hiệu trên nhiễu, căn của sai số toàn phương trung bình của phương thức điều chỉnh khí, hệ số tương quan giữa dữ liệu và phương thức điều chỉnh khí, sự khác biệt giữa hằng số tốc độ được xác định từ một và hai phương thức điều chỉnh khí hàm mũ, sự khác biệt giữa hằng số tốc độ được xác định ở hai vị trí cơ thể khác nhau trên cùng bệnh nhân, sai số dự tính của hằng số tốc độ được điều chỉnh khí, hệ số biến thiên của hằng số tốc độ khi được điều chỉnh khí qua nhiều phân đoạn thời gian và các tổ hợp của chúng.

38. Hệ thống theo điểm 31, trong đó hàm mũ hoặc hàm tuyến tính bao gồm cả số hạng giá trị bù.

39. Hệ thống theo điểm 38, trong đó số hạng giá trị bù được cố định trong phương thức điều chỉnh khí thứ nhất, và sau đó nếu như hằng số tốc độ lượng tính từ phương

thức điều chỉnh khí thở nhất này cao hơn ngưỡng xác định trước, thì phương thức điều chỉnh khí thở hai được tiến hành, cho phép giá trị bù thay đổi.

40. Hệ thống theo điểm 31, trong đó chuẩn đo chất lượng tín hiệu được sử dụng để xác định xem có cần thông báo về GFR hay không.

41. Hệ thống theo điểm 40, trong đó chuẩn đo chất lượng tín hiệu được chọn từ nhóm bao gồm tỷ số tín hiệu trên nhiễu, căn của sai số toàn phương trung bình của phương thức điều chỉnh khí, hệ số tương quan giữa dữ liệu và phương thức điều chỉnh khí, sự khác biệt giữa hằng số tốc độ được xác định từ một và hai phương thức điều chỉnh khí hàm mũ, sự khác biệt giữa hằng số tốc độ được xác định ở hai vị trí cơ thể khác nhau trên cùng bệnh nhân, sai số dự tính của hằng số tốc độ được điều chỉnh khí, hệ số biến thiên của hằng số tốc độ khi được điều chỉnh khí qua nhiều phân đoạn thời gian và các tổ hợp của chúng.

42. Hệ thống theo điểm 31, trong đó tín hiệu cơ sở được đo trước khi tiêm chất đánh dấu được khấu trừ từ dữ liệu huỳnh quang trước khi áp dụng phương thức điều chỉnh khí.

43. Hệ thống theo điểm 31, trong đó bộ lọc được áp dụng với dữ liệu huỳnh quang trước khi áp dụng phương thức điều chỉnh khí.

44. Hệ thống theo điểm 43, trong đó bộ lọc được chọn từ nhóm gồm bộ lọc trung bình, bộ lọc trung vị, bộ lọc trung bình cắt, bộ lọc thông dải, bộ lọc thông thấp và kết hợp của chúng.

45. Hệ thống theo điểm 31, trong đó một số phân đoạn thời gian nhất định được loại trừ ra khỏi phương thức điều chỉnh khí dựa vào một hoặc nhiều chuẩn đo chất lượng tín hiệu.

46. Hệ thống theo điểm 45, trong đó chuẩn đo chất lượng tín hiệu được chọn từ nhóm bao gồm tỷ số tín hiệu trên nhiễu, căn của sai số toàn phương trung bình của phương thức điều chỉnh khí, hệ số tương quan giữa dữ liệu và phương thức điều chỉnh khí, sự khác biệt giữa hằng số tốc độ được xác định từ một và hai phương thức điều chỉnh khí hàm mũ, sự khác biệt giữa hằng số tốc độ được xác định ở hai vị trí cơ thể khác nhau trên cùng bệnh nhân, sai số dự tính của hằng số tốc độ được điều chỉnh khí, hệ số biến

thiên của hằng số tốc độ khi được điều chỉnh khít qua nhiều phân đoạn thời gian, và các tổ hợp của chúng.

47. Hệ thống theo điểm 31, trong đó các nguồn bức xạ điện từ và/hoặc sự khuếch đại năng lượng phổ phát hiện được điều chỉnh để giải thích cho sự thay đổi giữa các bệnh nhân về hàm lượng melanin trong da hoặc các đặc tính quang học ở mô khác

48. Hệ thống theo điểm 42, trong đó độ ổn định ở mức cơ sở được đánh giá và so sánh với ngưỡng xác định trước, bằng cách đó phép đo GFR có thể được ngăn chặn cho tới khi mức cơ sở được ổn định một cách đầy đủ.

49. Hệ thống theo điểm 31, trong đó thời gian cân bằng còn lại, hoặc thời gian tới khi đo GFR lần đầu được lượng tính.

50. Hệ thống theo điểm 31, trong đó việc đưa vào chất đánh dấu được phát hiện một cách tự động.

51. Hệ thống theo điểm 50, trong đó việc phát hiện chất đánh dấu tự động được thông báo.

52. Hệ thống theo điểm 50, trong đó tình trạng đầy đủ của chất đánh dấu đưa vào được đánh giá thêm bằng cách so sánh huỳnh quang nội tại (IF) với ngưỡng xác định trước.

53. Hệ thống theo điểm 31, trong đó thông số suy giảm nêu trên kết hợp với sự suy giảm thận được sử dụng để tính toán GFR của bệnh nhân nêu trên.

54. Hệ thống theo điểm 31, trong đó bức xạ điện từ được chọn từ nhóm bao gồm ánh sáng nhìn thấy, ánh sáng cực tím và ánh sáng hồng ngoại.

55. Hệ thống theo điểm 31, trong đó hệ thống này có hai đầu cảm biến.

56. Hệ thống theo điểm 31, trong đó sự phù hợp giữa các động học huỳnh quang được đo tại hai hoặc nhiều vị trí cơ thể được sử dụng để đánh giá độ tin cậy của việc xác định GFR.

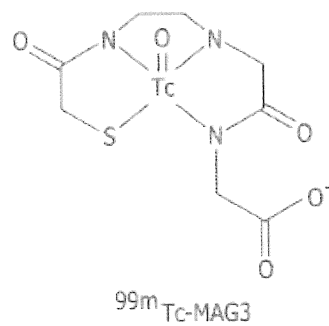
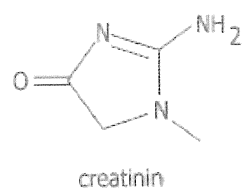
57. Hệ thống theo điểm 31, trong đó một hoặc nhiều đầu cảm biến được gắn lên da của bệnh nhân nêu trên.

58. Hệ thống theo điểm 31, trong đó chất đánh dấu được dùng cho bệnh nhân theo đường tĩnh mạch hoặc đường qua da.

59. Hệ thống theo điểm 31, trong đó chất đánh dấu được kết hợp với ít nhất một tá được được dụng.

60. Hệ thống theo điểm 31, trong đó thiết bị tính toán nêu trên còn được cấu hình để

xác định chuẩn đo chất lượng kết hợp với năng lượng phổ đo được qua cửa sổ thời gian đo, và sử dụng chuẩn đo chất lượng để đánh giá xem việc xác định thông số suy giảm có đủ chính xác hay không, và nếu không đủ chính xác, thì gia tăng cửa sổ thời gian đo cho tới khi việc đánh giá chuẩn đo chất lượng chỉ rõ độ chính xác đầy đủ.



-91-

2/19

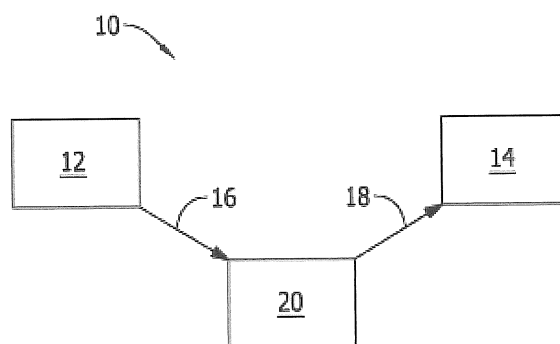
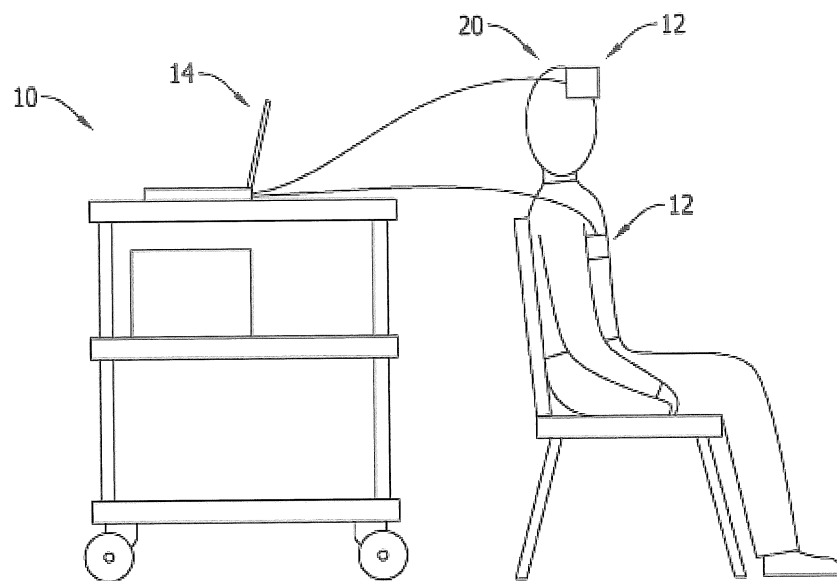


FIG. 2

3/19

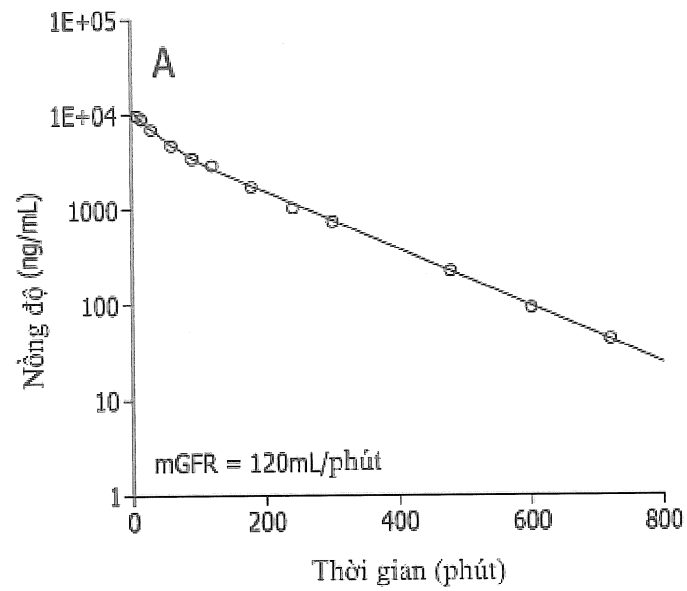


FIG. 3A

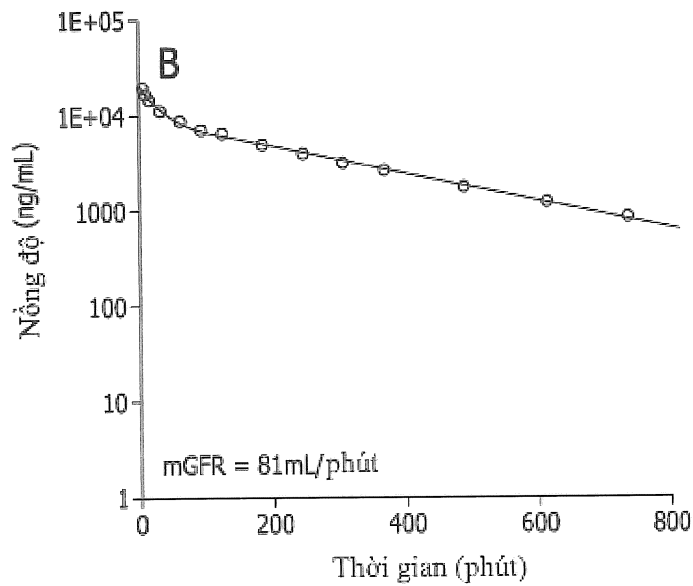


FIG. 3B

4/19

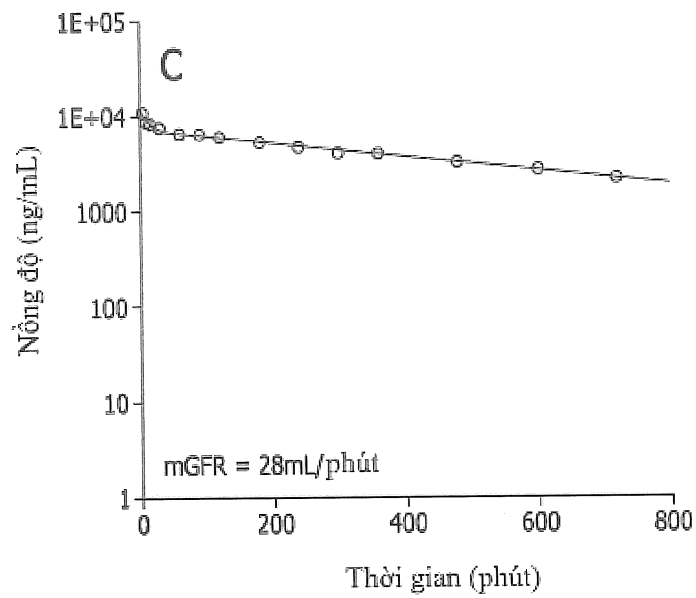


FIG. 3C

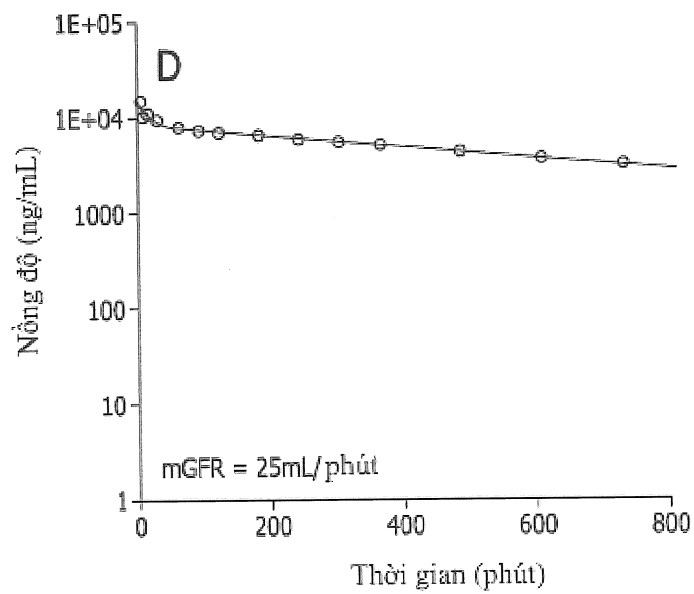


FIG. 3D

5/19

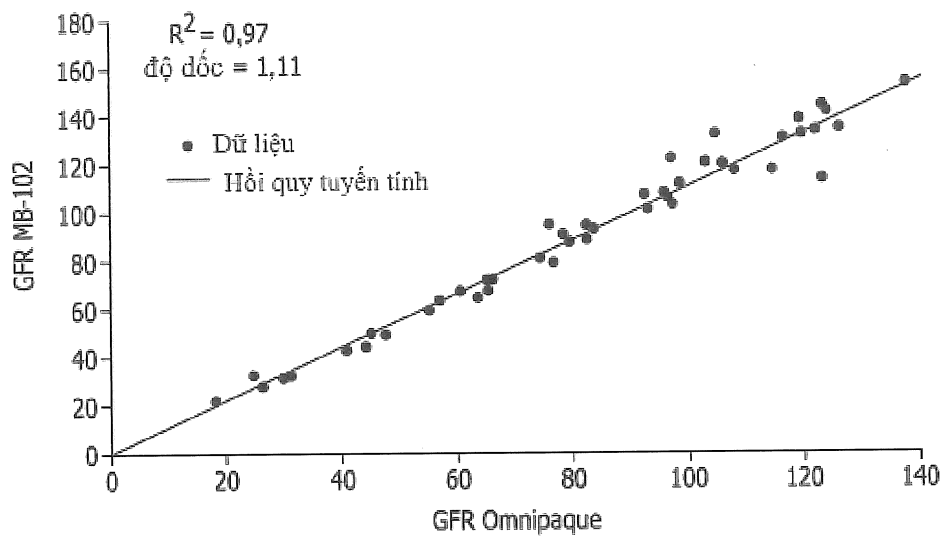


FIG. 4

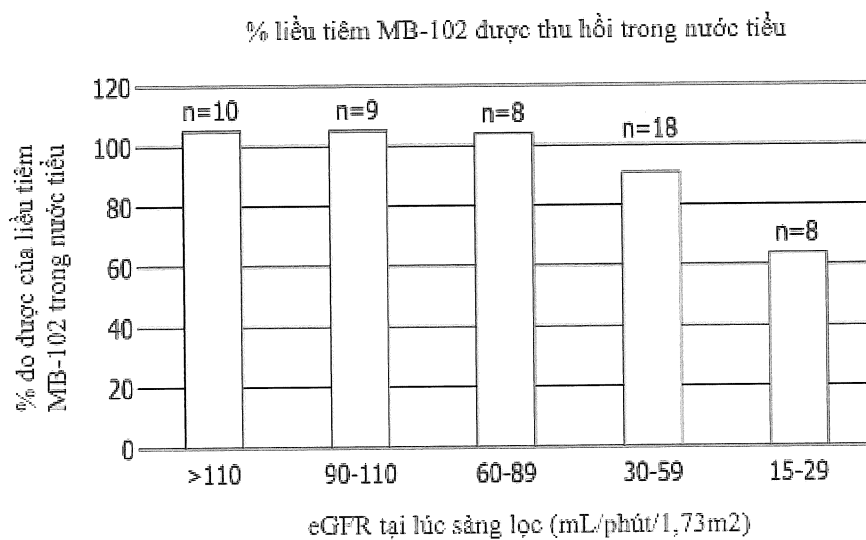


FIG. 5

6/19

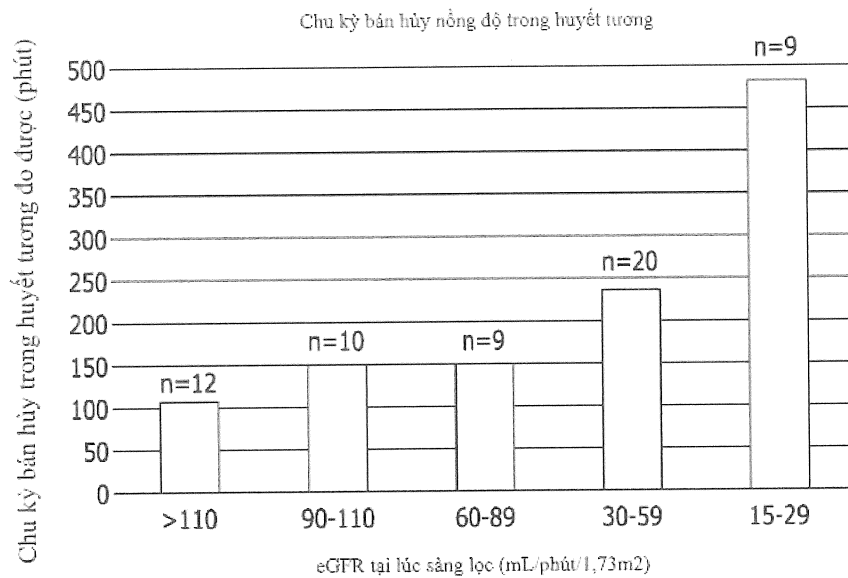


FIG. 6

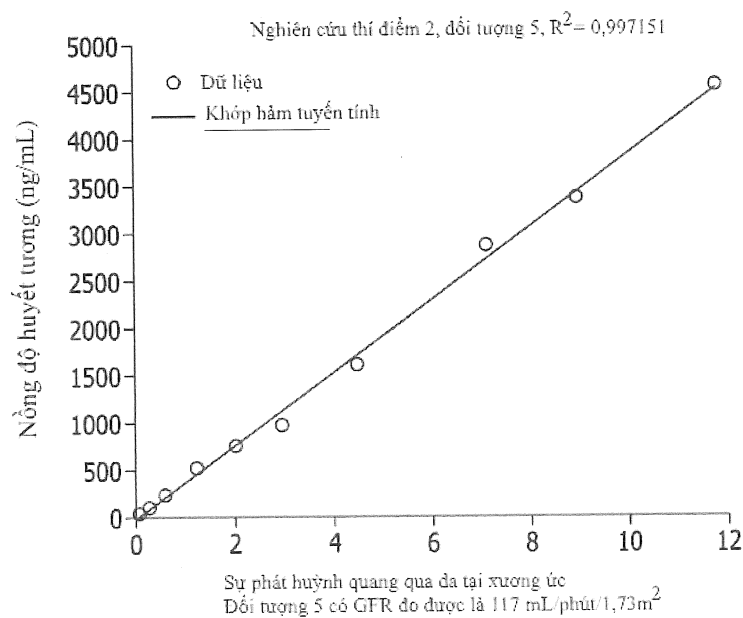


FIG. 7

7/19

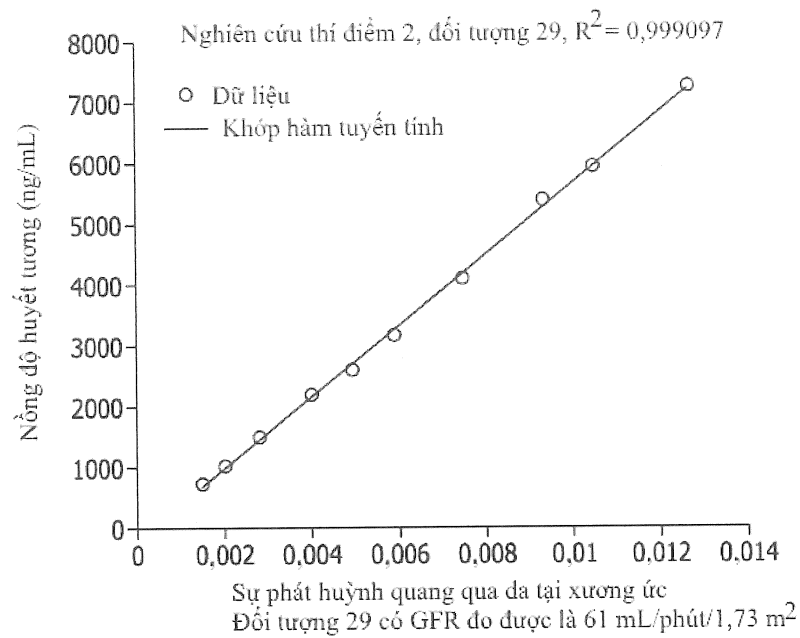


FIG. 8

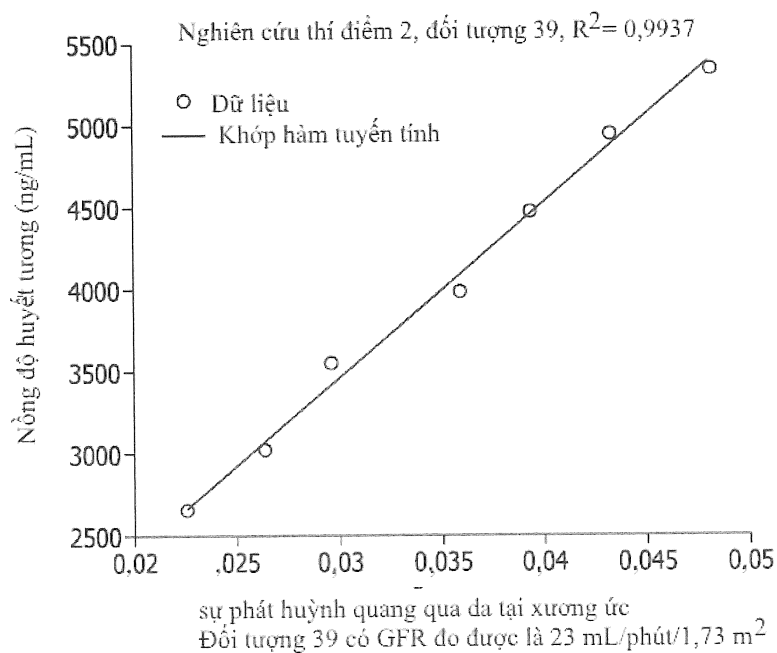


FIG. 9

8/19

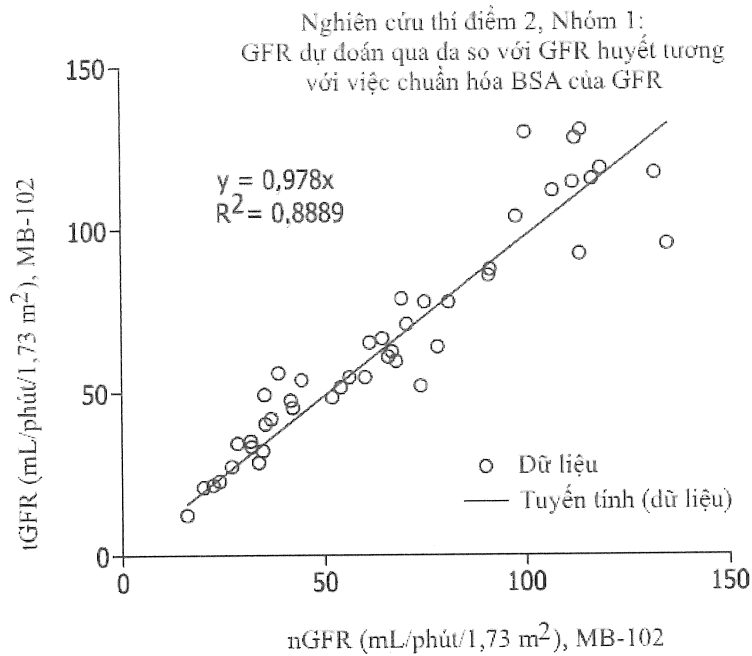


FIG. 10

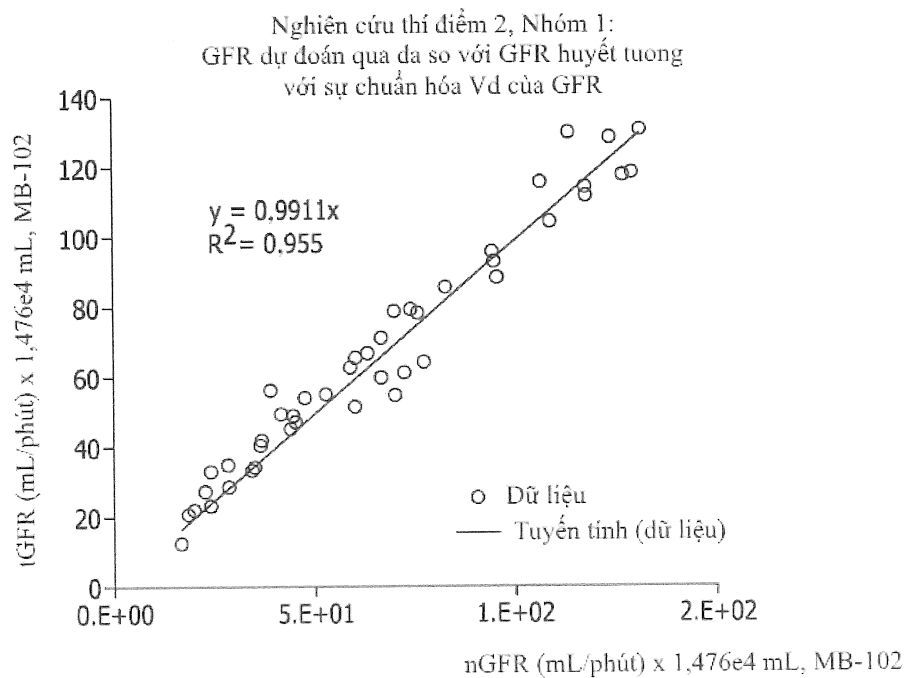


FIG. 11

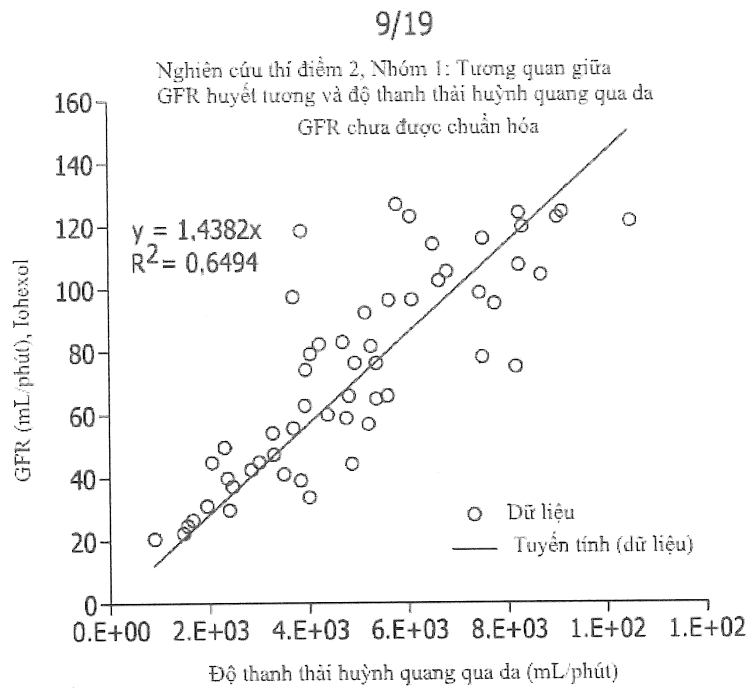


FIG. 12

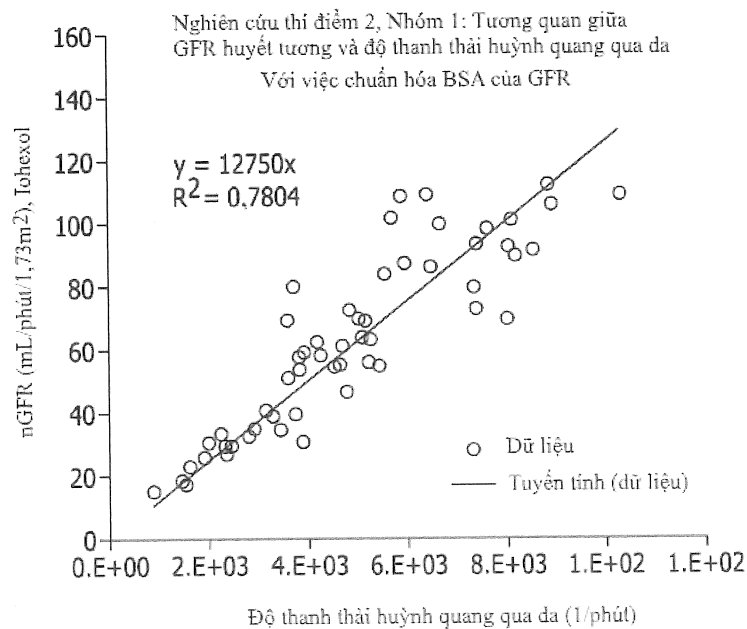


FIG. 13

10/19

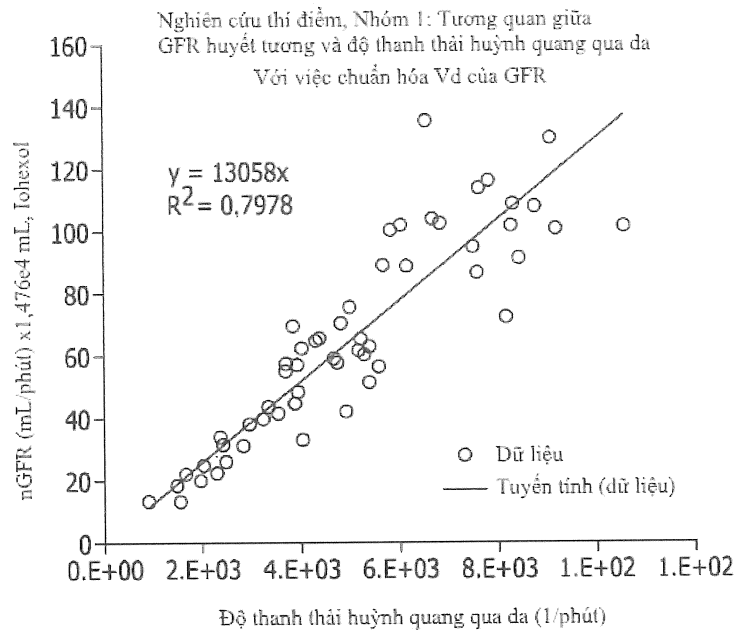


FIG. 14

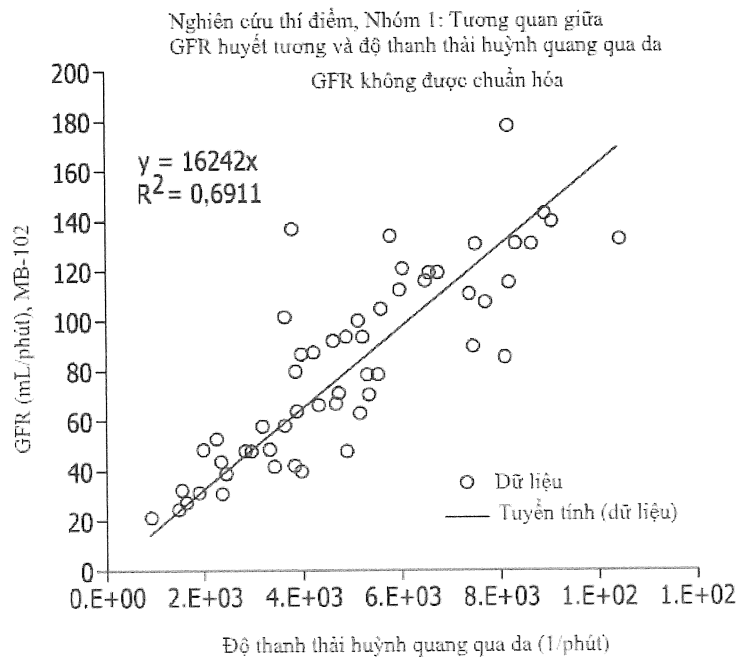


FIG. 15

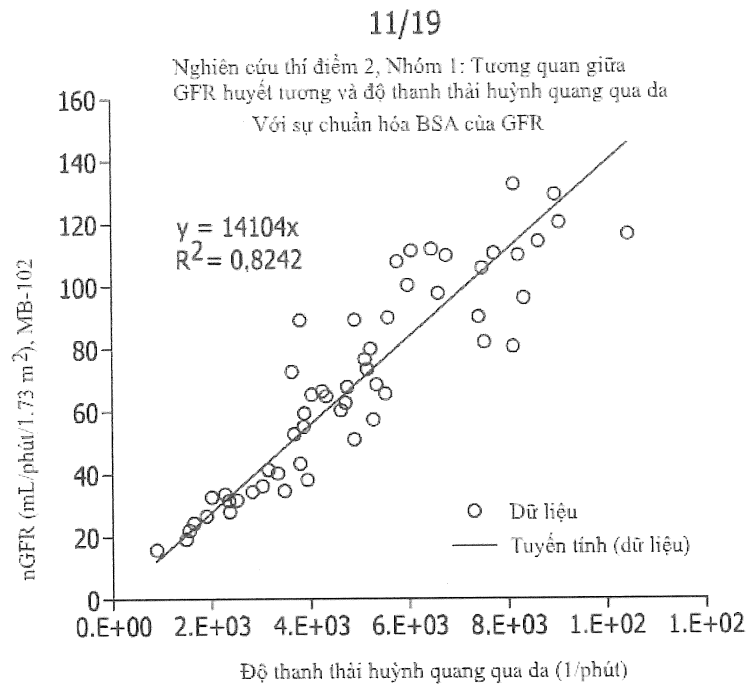


FIG. 16

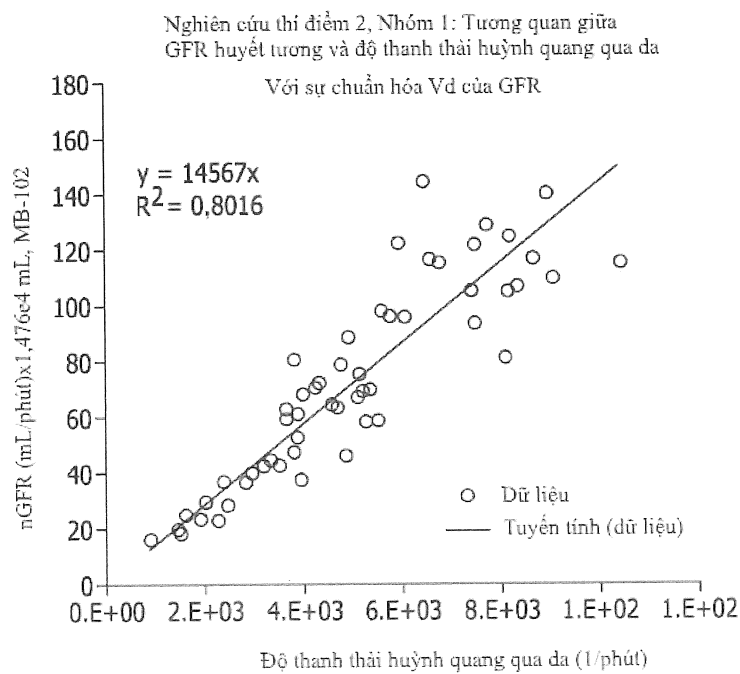


FIG. 17

12/19

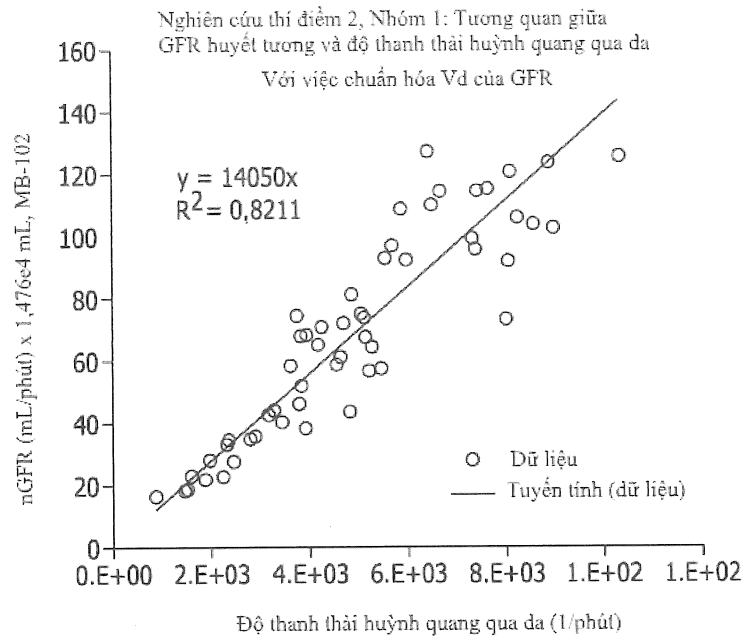


FIG. 18

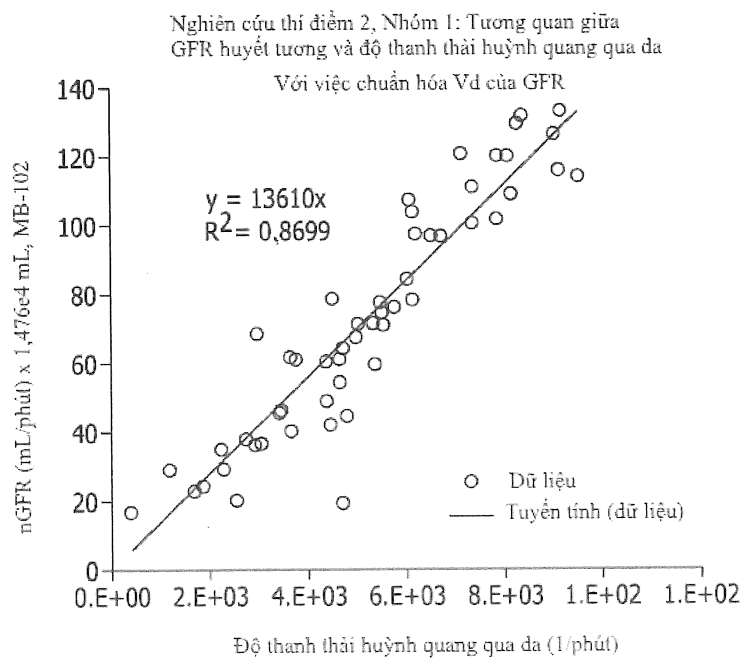


FIG. 19

13/19

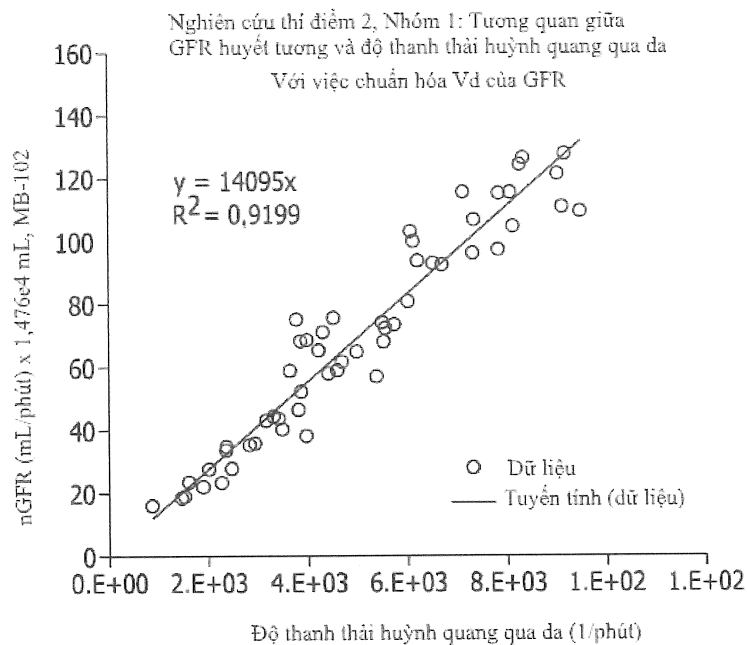


FIG. 20

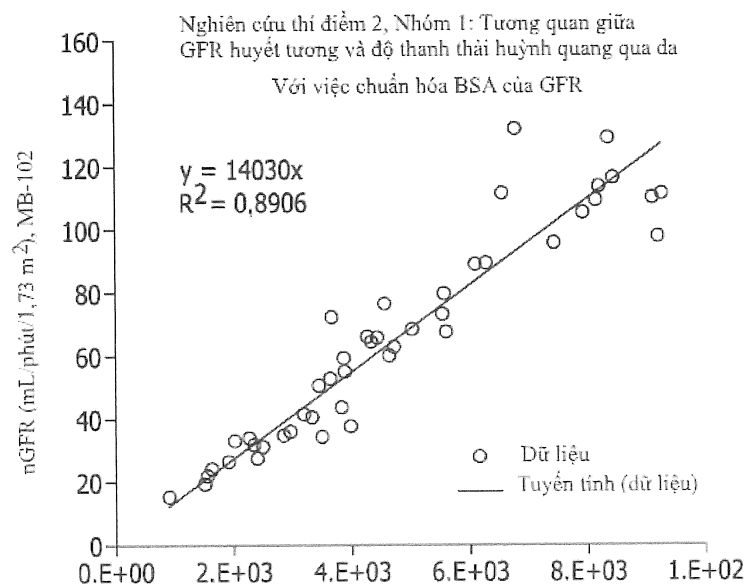


FIG. 21

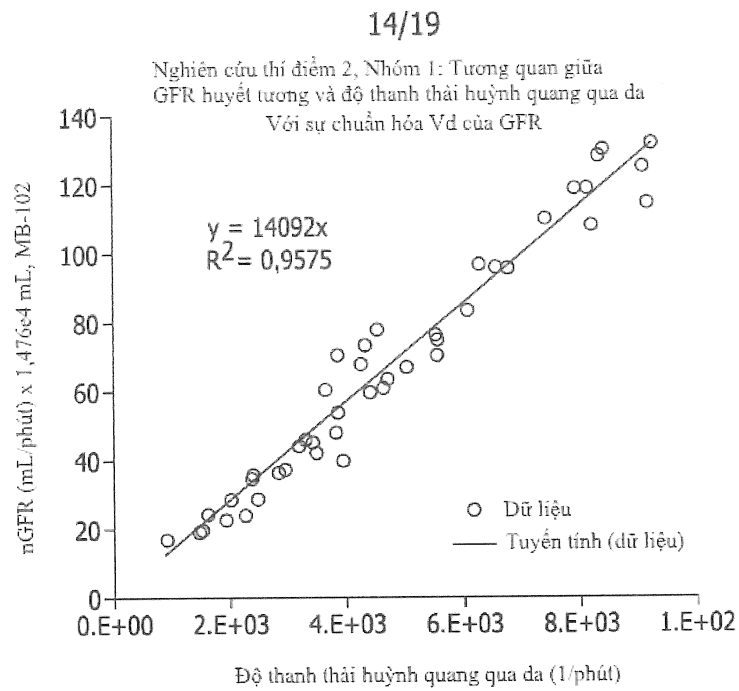


FIG. 22

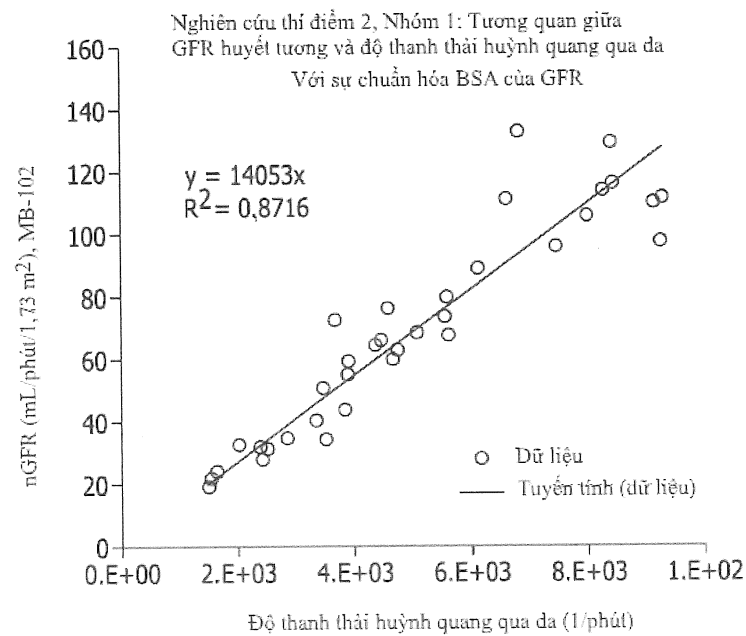


FIG. 23

15/19

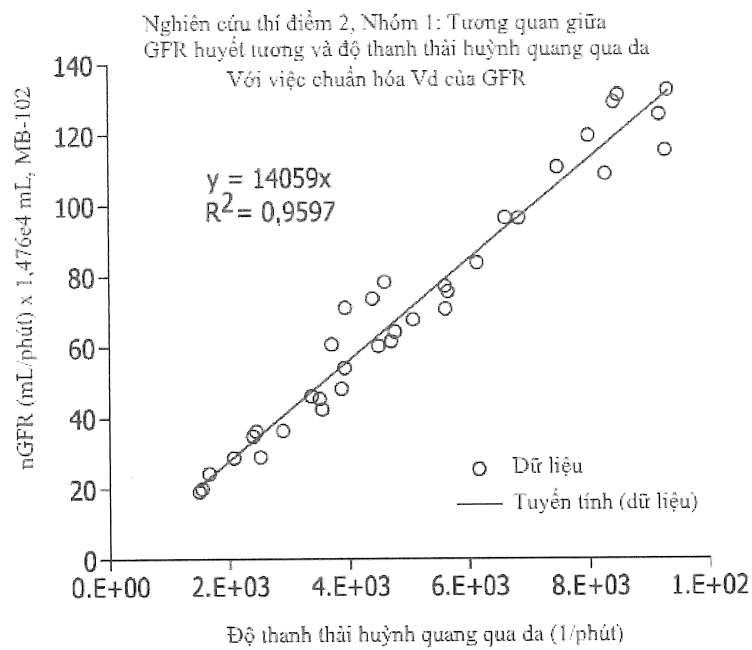


FIG. 24

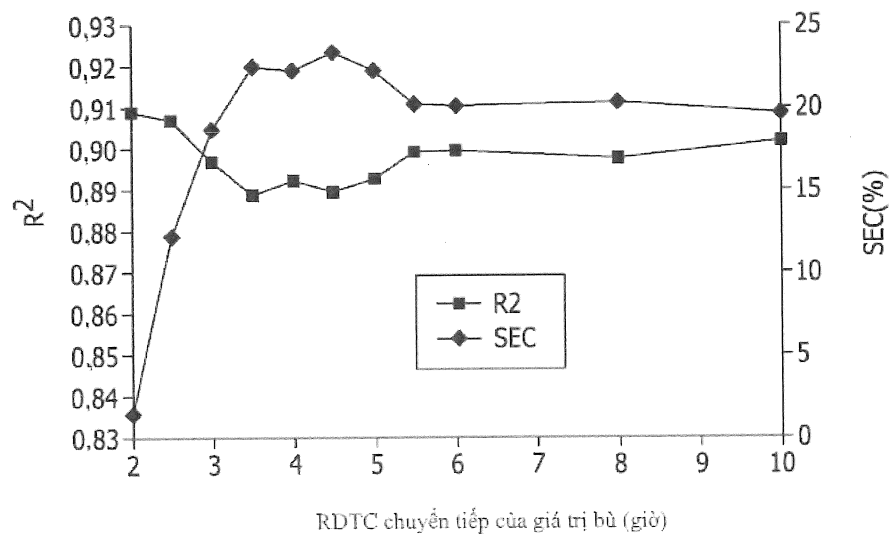


FIG. 25

16/19

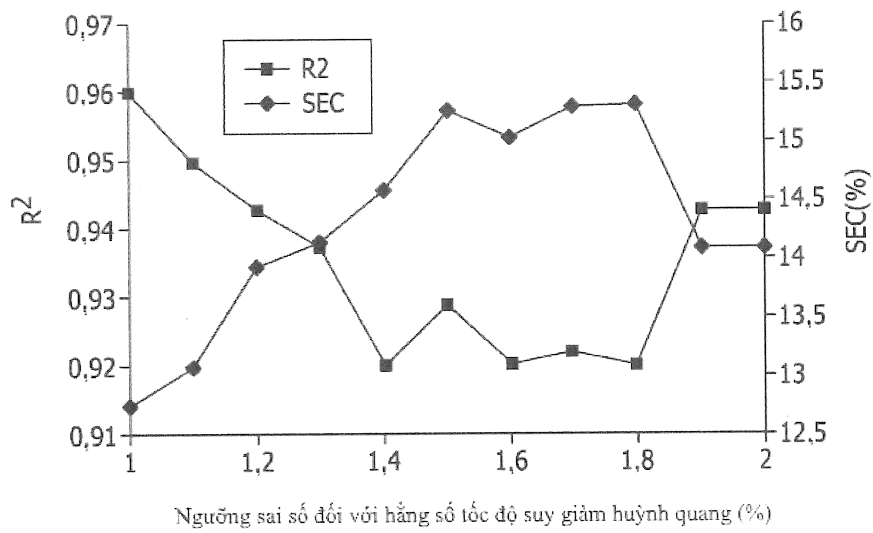


FIG. 26

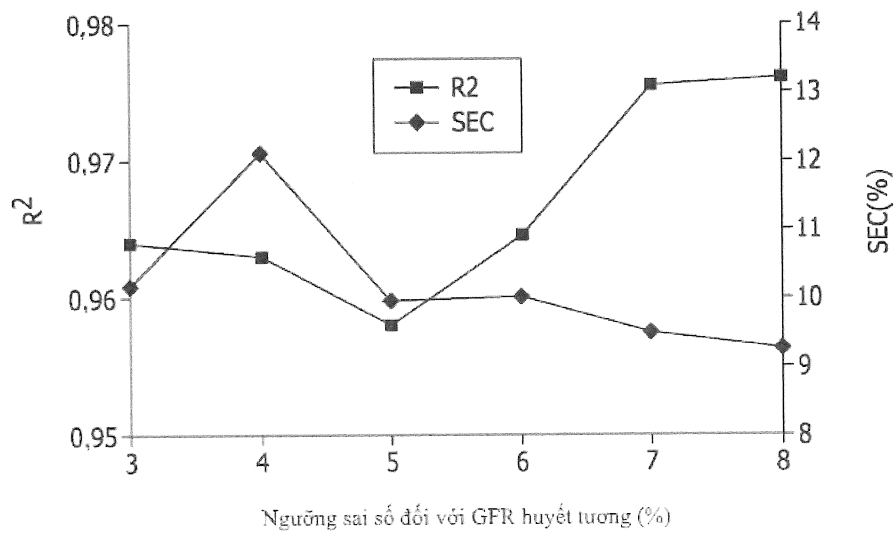


FIG. 27

17/19

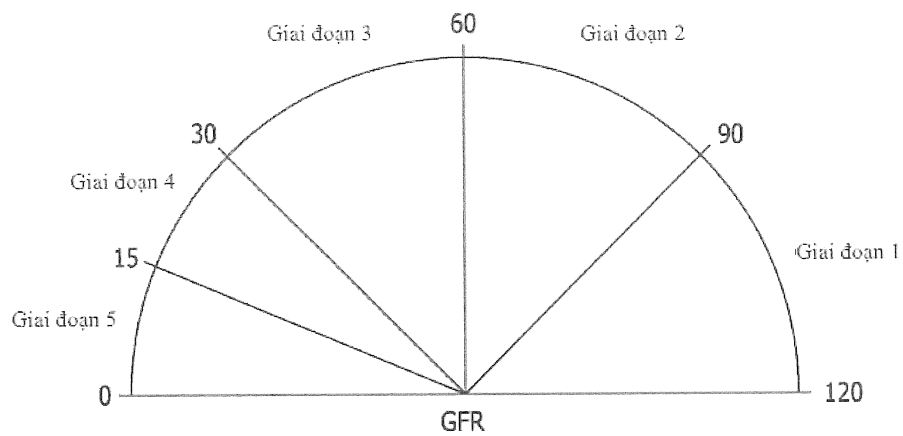


FIG. 28

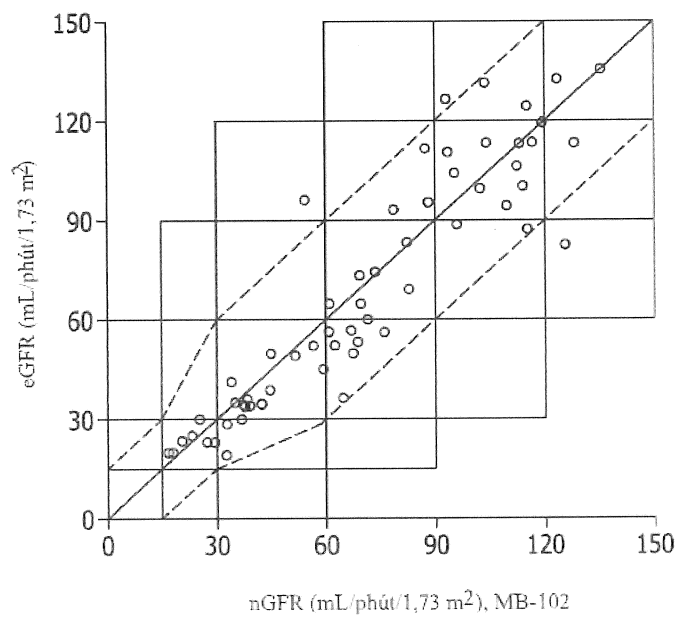


FIG. 29A

18/19

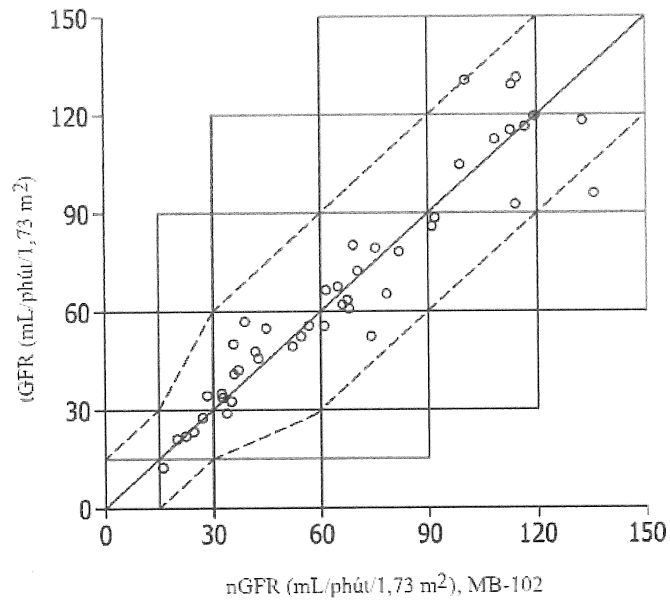


FIG. 29B

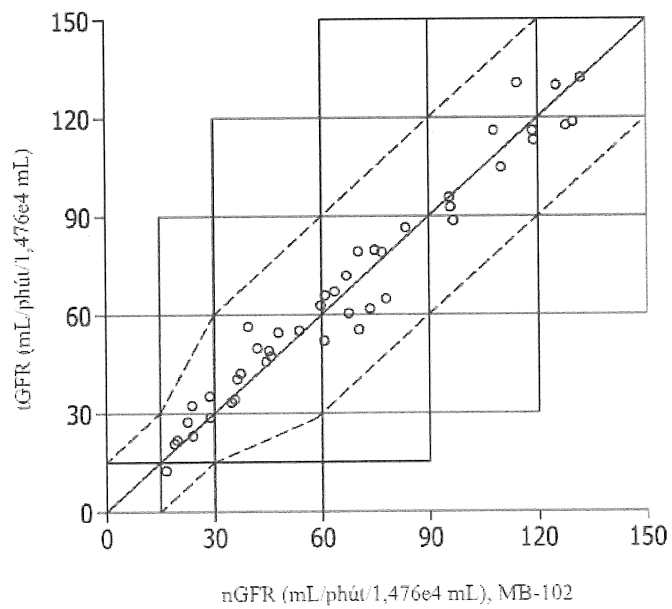


FIG. 29C

Nghiên cứu thí điểm 2, Đối tượng 103-024

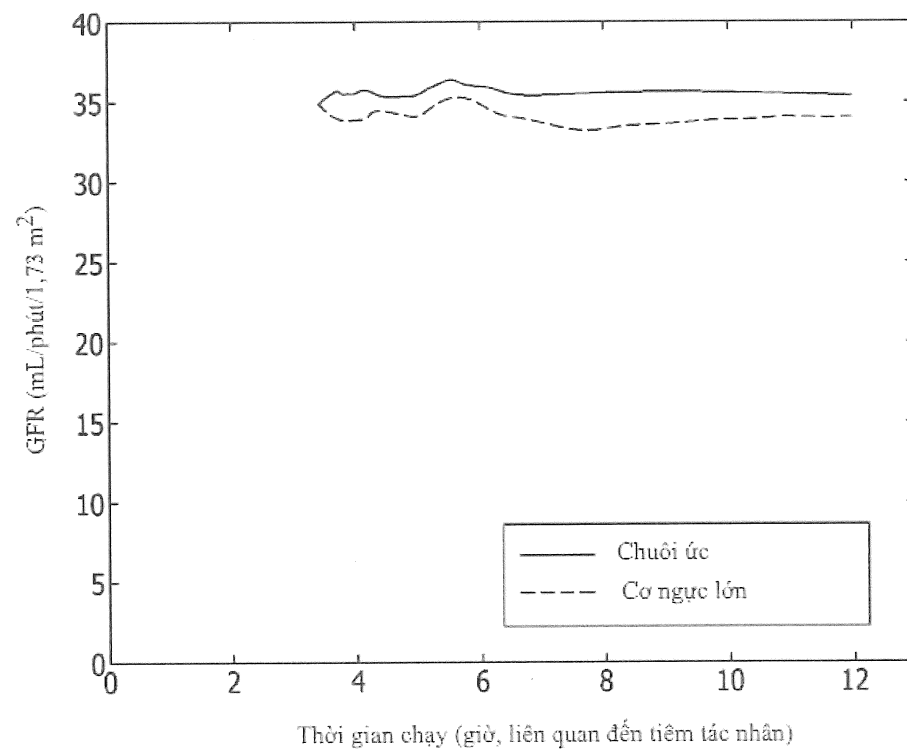


FIG. 30