



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019018646-8 A2



(22) Data do Depósito: 06/03/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 07/04/2020

(54) Título: MÉTODO PARA MANTER OS NÍVEIS FISIOLÓGICOS DE TIOSSULFATO, MÉTODO PARA PREVENIR ENFARTE DO MIOCÁRDIO, MÉTODO PARA PREVENIR MORTE SÚBITA CARDÍACA, MÉTODO PARA PREVENIR ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL, MÉTODO PARA PREVENIR DOENÇAS CARDIOVASCULARES, MÉTODO PARA PREVENÇÃO DE PRESSÃO ALTA, MÉTODO PARA PREVENIR A ATROSCLEROSE

(51) Int. Cl.: C09K 11/08; C09K 11/64; C09K 11/77.

(30) Prioridade Unionista: 08/03/2017 US 62/468,871.

(71) Depositante(es): HOPE MEDICAL ENTERPRISES, INC. DBA HOPE PHARMACEUTICALS.

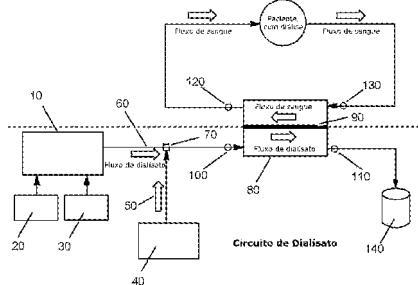
(72) Inventor(es): CRAIG SHERMAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2018021069 de 06/03/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/165108 de 13/09/2018

(85) Data da Fase Nacional: 09/09/2019

(57) Resumo: São aqui fornecidos métodos para manter os níveis fisiológicos de tiosulfato em um sujeito submetido a tratamento de hemodiálise. Também são fornecidos métodos de administração de tiosulfato de sódio farmaceuticamente aceitável a um sujeito em tratamento de hemodiálise.



MÉTODO PARA MANTER OS NÍVEIS FISIOLÓGICOS DE TIOSSULFATO,
MÉTODO PARA PREVENIR ENFARTE DO MIOCÁRDIO, MÉTODO PARA
PREVENIR MORTE SÚBITA CARDÍACA, MÉTODO PARA PREVENIR ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL, MÉTODO PARA PREVENIR DOENÇAS
CARDIOVASCULARES, MÉTODO PARA PREVENÇÃO DE PRESSÃO ALTA,
MÉTODO PARA PREVENIR A ATROSCLEROSE

REFERÊNCIA CRUZADA

[0001] Este pedido reivindica os benefícios da prioridade do Pedido de Patente Provisório US No. 62/468.871, depositado em 8 de março de 2017, cujo conteúdo é incorporado aqui por referência na sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] São aqui fornecidos métodos para manter os níveis fisiológicos de tiossulfato em um sujeito em hemodiálise. Como também, métodos de administração de tiossulfato de sódio farmaceuticamente aceitável em um sujeito em hemodiálise.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0003] Pacientes com doença renal crônica (DRC) sofrem deterioração da função renal, o que resulta em uma redução na excreção de resíduos metabólicos. O acúmulo de resíduos metabólicos pode se tornar fatal em poucos dias. Pacientes com pouca ou nenhuma função renal residual são caracterizados como tendo "doença renal em estágio terminal". Portanto, esses pacientes precisam de um meio alternativo de excretar resíduos para sobreviver. A diálise é um meio de excretar resíduos que envolvem a transferência de resíduos do sangue para um líquido

externo que é posteriormente descartado (*Am.J.Kidney Dis.* 2002, 39 (Suppl. 1), S1-266).

[0004] A diálise é definida como o movimento de solutos e água entre dois líquidos que são separados por uma "membrana dialisadora semipermeável". Na hemodiálise, o sangue flui através de um lado da membrana dialisadora enquanto uma solução à base de água chamada dialisato flui através do líquido ao outro lado. As membranas do dialisador contêm poros através dos quais os solutos podem passar. As concentrações de solutos presentes nesses dois líquidos se equilibram como forças osmóticas, empurrando-os para fora do líquido de alta concentração, através dos poros da membrana do dialisador e para o líquido de baixa concentração.

[0005] As membranas do dialisador são projetadas com tamanhos de poros diferentes para limitar os solutos que podem passar durante a hemodiálise. Durante a hemodiálise, pode ser prejudicial remover do sangue uma quantidade excessiva de pequenos solutos de moléculas, que podem se difundir através da membrana do dialisador.

[0006] O sangue contém pequenos solutos de peso molecular, como o tiossulfato ($S_2O_3^{2-}$). Os ânions tiossulfato têm um peso molecular de aproximadamente 112,13 Dalton. No organismo, o tiossulfato converte pequenas quantidades de íons cianeto em produtos inofensivos. O tiossulfato também pode ser metabolizado em sulfato (SO_4^{2-}) (Gunnison *et al.*, *Environ. Res.* 1981, 24, 432-443; Skarzynski *et al.*, *Nature* 1959, 184, 994-995).

[0007] A Associação para o Avanço da Instrumentação Médica (AAMI) estabeleceu um limite de especificação de qualidade para

o teor de sulfato na água que é usada em diálise (máximo de 100 mg por litro, ou seja, 100 ppm) (#ANSI/AAMI/ISO 13959:2009). A AAMI também especificou que o conteúdo de sulfato na água deve ser medido usando o "método turbidimétrico". Neste método, o íon sulfato é precipitado em um meio de ácido acético com cloreto de bário, de modo a formar cristais de sulfato de bário de tamanho uniforme. A absorbância da luz da suspensão de sulfato de bário é medida por um fotômetro e a concentração do ânion sulfato é determinada por comparação da leitura com uma curva padrão (American Public Health Association. Disponível on-line em <https://law.resource.org/pub/us/cfr/ibr/002/apha.method.4500-so42.1992.pdf>). Este método de teste não distingue entre sulfato e tiossulfato. Em vez disso, é na verdade uma medida de sulfato e tiossulfato. Portanto, a especificação de qualidade da AAMI para sulfato é, na verdade, um limite da soma de sulfato e tiossulfato na água usada em diálise.

[0008] Pacientes com circulação extracorpórea diminuíram os níveis plasmáticos de tiossulfato (Ivankovich et al., *Anesthesiology* 1983, 58, 11-17). A cirurgia de revascularização do miocárdio é frequentemente recomendada para pacientes com doença cardiovascular caracterizada por estreitamentos e bloqueios significativos das artérias cardíacas causadas pela aterosclerose. A aterosclerose é uma condição inflamatória crônica que começa com a formação de placa calcificada dentro da parede vascular em artérias grandes e médias. A mineralização de cálcio do lúmen na artéria aterosclerótica promove e solidifica a formação de placas, causando estreitamento do vaso (Kalampogias et al. *Med. Chem.* 2016, 12, 103-113). Placas ateroscleróticas podem causar estreitamento significativo em uma

ou mais artérias coronárias. O infarto do miocárdio ocorre quando o fluxo sanguíneo dentro de uma artéria coronária é completamente obstruído por uma placa aterosclerótica.

[0009] As doenças cardiovasculares representam mais da metade de todas as mortes de pacientes que necessitam de hemodiálise crônica (GO et al., *N.Eng.J. Med.* 2004, 351, 1296-1305).

[0010] Houve um risco 1,7 vezes maior de eventos de morte súbita no período de 12 horas, começando com o tratamento de diálise. Eventos de morte súbita aumentaram tanto durante o procedimento de diálise em si quanto após o tratamento (Bleyer et al., *Kidney Int.* 2006, 12, 2268-2273).

[0011] Coincidentemente, a concentração de tiossulfato no plasma diminui mais de 60% durante a primeira hora de hemodiálise e permanece significativamente deprimida durante as horas subsequentes de uma sessão de hemodiálise de quatro horas. (Freise et al ., *Free Radic. Biol. Med.* 2013, 58, 46-51)

[0012] O tiossulfato de sódio pode ser administrado no sangue por injeção intravenosa; no entanto, seria ineficaz na manutenção dos níveis fisiológicos nos pacientes em diálise, uma vez que é rapidamente removido durante a hemodiálise. No momento, não existe um método eficaz para manter os níveis fisiológicos de tiossulfato no sangue de pacientes submetidos à hemodiálise. Também não há método satisfatório para administrar tiossulfato de sódio em pacientes durante a hemodiálise.

SUMÁRIO

[0013] A presente invenção fornece métodos para manter os níveis fisiológicos de tiossulfato em um sujeito em hemodiálise. A presente invenção também fornece métodos para prevenir

aterosclerose, infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca, acidente vascular cerebral, doença cardiovascular, pressão alta, hipertensão pulmonar e/ou hipertensão renal em um sujeito em hemodiálise. A presente invenção também fornece métodos para administrar tiossulfato de sódio em um sujeito em hemodiálise.

[0014] Uma forma de realização da presente invenção, aqui fornecidos, são métodos para manter os níveis fisiológicos de tiossulfato em um sujeito em hemodiálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[0015] Uma forma de realização da presente invenção, aqui fornecidos, são métodos para manter os níveis fisiológicos de tiossulfato em um sujeito em hemodiálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do referido sujeito com um dialisato com tiossulfato em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada a um dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, em que o referido dialisado não enriquecido é composto por uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e em que o referido dialisado com tiossulfato tem um pH maior que 7,0.

[0016] Uma forma de realização da presente invenção, aqui fornecidos, são métodos para prevenir a aterosclerose em um sujeito em diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[0017] Uma forma de realização da presente invenção, aqui fornecidos, são métodos para impedir o infarto do miocárdio em um sujeito em diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[0018] Uma forma de realização da presente invenção, aqui fornecidos, são métodos para prevenir a morte cardíaca súbita em um sujeito em diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma

membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[0019] Uma forma de realização da presente invenção, aqui fornecidos, são métodos para prevenir acidente vascular cerebral em um sujeito em diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[0020] Uma forma de realização da presente invenção, aqui fornecidos, são métodos para prevenir doenças cardiovasculares caracterizadas por isquemia tecidual, incluindo angina, vasoespasmo cerebral, claudicação, isquemia crítica de membro, doença vascular periférica e crise de células falciformes em um sujeito em diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[0021] Uma forma de realização da presente invenção, aqui fornecidos, são métodos para prevenir pressão alta, hipertensão pulmonar e hipertensão renal em um sujeito em diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[0022] Uma forma de realização da presente invenção, aqui fornecidos, são métodos para administrar tiossulfato de sódio a um sujeito em diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0023] A FIG. 1. é um diagrama esquemático de elementos do caminho de fluxo do dialisato, o sangue de pacientes e a solução aquosa compreendendo tiossulfato de sódio. (10) máquina de diálise; (20) solução de concentrado ácido; (30) solução concentrada de bicarbonato; (40) solução aquosa compreendendo

tiossulfato de sódio; (50) vazão/fluxo de solução aquosa compreendendo tiossulfato de sódio; (60) tubo de dialisato; (70) válvula; (80) dialisador; (90) membrana dialisadora; (100) ponto de detecção "pré" membrana dialítica; (110) ponto de detecção "pós" membrana dialítica; (120) ponto de detecção "V"; (130) ponto de detecção "A"; (140) dialisato.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0024] A descrição detalhada a seguir não deve ser tomada em um sentido limitante, mas é feita apenas com a finalidade de ilustrar as modalidades fornecidas neste documento.

[0025] Para facilitar a compreensão da descrição aqui apresentada, um número de termos é definido abaixo.

[0026] Geralmente, a nomenclatura aqui utilizada e os procedimentos laboratoriais em química inorgânica, química analítica, química orgânica, química medicinal e farmacologia aqui descritos são aqueles bem conhecidos e comumente empregados na técnica. A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados geralmente têm o mesmo significado que é comumente entendido por um versado na técnica ao qual essa divulgação pertence. No caso de existir uma pluralidade de definições para um termo aqui utilizado, as desta seção prevalecerão, salvo indicação em contrário.

[0027] O termo "sujeito" ou "indivíduo" refere-se a um animal, incluindo, mas não limitado a, um primata (por exemplo, humano), vaca, ovelha, cabra, cavalo, cachorro, gato, coelho, rato ou rato. Os termos "sujeito" e "paciente" são usados de forma intercambiável aqui em referência, por exemplo, a um indivíduo mamífero, como um sujeito humano. Numa modalidade, o sujeito tem

ou está em risco de uma doença, distúrbio ou condição aqui fornecida. Em outra modalidade, o sujeito tem ou está em risco de uma doença, distúrbio ou condição em que a doença, doença ou condição, ou um sintoma da mesma, pode ser tratada, prevenida ou melhorada pela administração de tiossulfato de sódio. Em outra modalidade, o sujeito é um paciente com doença renal em estágio terminal (DRT) que é submetido à hemodiálise regular. Em outra modalidade, o sujeito é um paciente com alguma ou nenhuma função renal que sofre diálise para reduzir os resíduos do sangue a níveis seguros. Em outra modalidade, a concentração plasmática de tiossulfato no estado estacionário no sujeito em hemodiálise é significativamente reduzida como resultado de cerca de 3 a cerca de 5 horas de hemodiálise. Em outra modalidade, o sujeito tem níveis plasmáticos de tiossulfato que estão abaixo dos níveis fisiológicos normais.

[0028] Os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" pretendem incluir aliviar ou inibir uma desordem, doença ou condição, ou um ou mais dos sintomas associados com a desordem, doença ou condição; ou aliviar ou erradicar a causa (s) da desordem, doença ou condição em si.

[0029] Os termos "prevenir", "prevenir" e "prevenção" devem incluir um método de retardar e / ou impedir o aparecimento de um distúrbio, doença ou condição e / ou sintoma (s) correspondente (s); impedindo um sujeito de adquirir uma doença; ou reduzir o risco de um indivíduo adquirir um distúrbio, doença ou condição.

[0030] Em geral, dialisatos convencionais são definidos como qualquer formulação até agora conhecida, proprietária ou não, incluindo aquelas que foram patenteadas recentemente. Muitos

deles são especialmente formulados para satisfazer as necessidades de um tipo específico. Por exemplo, a U.S. Pat. No. 6.436.969 divulga composições contendo inibidores de AGE, a U.S. Pat. No. 5.869.444 reivindica soluções contêm uma mistura osmoticamente eficaz de peptídeos, a U.S. Pat. números 6.306.836 e 6.380.163 divulgam uma solução de diálise peritoneal utilizando aminoácidos para alcançar o equilíbrio osmótico.

[0031] O termo "solução concentrada de bicarbonato" refere-se à solução aquosa que compreende um sal de bicarbonato ou uma mistura de sais de bicarbonato e água que atende ou excede os padrões atuais de qualidade da água em hemodiálise, conforme listado em ANSI/AAMI/ISO#13959:2009 (daqui em diante chamada "água purificada"). A Minntech Renal Systems em Minneapolis, Minnesota fornece o pó de concentrado de bicarbonato Centrisol® MB-330. Cada embalagem de pó de concentrado de bicarbonato Centrisol® 45X MB-330 contém cerca de 650 gramas de bicarbonato de sódio. O conteúdo de um saco é misturado com água purificada para formar cerca de 8 litros de solução concentrada de dialisato de bicarbonato.

[0032] O termo "solução concentrada de ácido" refere-se a solução aquosa compreendendo ácido ou uma mistura de ácidos e água purificada. Exemplos representativos de ácido incluem, mas não estão limitados a, ácido clorídrico, ácido acético, ácido cítrico e ácido peracético. A Minntech Renal Systems em Minneapolis, Minnesota fornece o Centrisol® Acid Concentrate 45X SB-111. Cada embalagem de Centrisol® Acid Concentrate Powder 45X contém acetato, bicarbonato, cálcio, cloreto, dextrose, magnésio e potássio. Uma parte em volume do concentrado ácido deve ser misturada com 1,72 partes em volume do concentrado de bicarbonato

de sódio da série MB-330 adequadamente misturado e 42,28 partes em volume de água purificada para preparar 45 partes em volume da solução de dialisato.

[0033] O termo "máquina de diálise" é uma máquina que compreende um circuito extracorpóreo e um circuito de dialisado. O circuito extracorpóreo compreende ainda tubos, bomba de sangue, bomba de heparina, rim e monitores para fluxo sanguíneo, pressão sanguínea e bolhas de ar. O circuito de dialisato compreende ainda tubulação de dialisato, bomba de dialisato e monitores para fluxo de dialisato, pressão de dialisato e bolhas de ar. Atualmente, as máquinas de diálise utilizam um sistema de proporção automatizado para misturar a solução concentrada de ácido, solução concentrada de bicarbonato e água purificada em proporções específicas para geral o dialisado. As soluções concentradas de dialisato (ácido e bicarbonato) são normalmente fornecidas pelo fabricante como um pó pré-misturado (como pó de bicarbonato) que é adicionado à água purificada em grandes reservatórios ou como uma solução (como concentrado ácido) pronta para uso. As soluções de concentrado de dialisato são bombeadas para uma câmara na máquina de diálise, onde são misturadas com água purificada para fazer o dialisato.

[0034] O termo "tubo de dialisato" refere-se ao tubo que conecta uma máquina de diálise e um dialisador.

[0035] O termo "dialisador" deve incluir um rim artificial compreendendo uma membrana semipermeável sintética ou semi-sintética (doravante denominada "membrana dialisadora") feita de materiais químicos, incluindo, entre outros, acetato de celulose, cupraphane, poliacrilonitrila, polimetilmetacrilato ou polissulfona. Um fluxo ou vazão constante de sangue de um

lado da membrana e dialisado do outro permite a remoção de resíduos no sangue. Um rim artificial pode ser usado para realizar hemodiálise, durante o qual a difusão é o principal mecanismo de remoção de soluto. Por outro lado, a hemofiltração (também chamada hemodiafiltração e diafiltração) depende de ultrafiltração e transporte convectivo, em vez de difusão para mover solutos através de uma membrana semi-permeável e de alta porosidade.

[0036] O termo "dialisato não enriquecido" refere-se à solução de dialisato misturada pela máquina de diálise e bombeada para dentro da tubulação de dialisato para fluir para a membrana do dialisador antes que a solução aquosa compreendendo tiossulfato de sódio seja adicionada à tubulação de dialisato através de uma válvula.

[0037] O termo "dialisado enriquecido com tiossulfato" refere-se à solução de dialisato no tubo de dialisato depois que a solução aquosa compreendendo tiossulfato de sódio é adicionada ao tubo de dialisato através de uma válvula.

[0038] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" deve incluir a quantidade de um composto que, quando administrado, é suficiente para impedir o desenvolvimento ou aliviar, em certa medida, um ou mais dos sintomas do distúrbio, doença ou condição a ser tratada. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" também se refere à quantidade de um composto que é suficiente para provocar a resposta biológica ou médica de uma célula, tecido, sistema, animal ou humano, que está sendo procurada por um pesquisador, veterinário, médico ou médico. Em uma modalidade, uma quantidade terapeuticamente eficaz é uma

quantidade suficiente para manter o nível de tiossulfato no sangue de um indivíduo em níveis fisiológicos.

[0039] O termo "sobre" ou "aproximadamente" significa um erro aceitável para um valor específico, conforme determinado por um versado na técnica, o que depende em parte de como o valor é medido ou determinado. Em algumas modalidades, o termo "sobre" ou "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 ou 4 desvios padrão. Em algumas modalidades, o termo "aproximadamente" ou "aproximadamente" significa dentro de 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% ou 0,05% de um determinado valor ou intervalo. Em algumas modalidades, é contemplado que os valores precedidos pelo termo "sobre" ou "aproximadamente" sejam exatos.

[0040] O termo "níveis fisiológicos normais" de tiossulfato significa os níveis de tiossulfato que ocorrem em um indivíduo adulto saudável. Numa modalidade, o nível fisiológico normal de tiossulfato em um sujeito está entre 1 e 10 micromolar.

[0041] Uma forma de realização da presente invenção, são os métodos aqui fornecidos que compreendem o uso de formas purificadas de tiossulfato de sódio, como tiossulfato de sódio penta-hidratado ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$). Numa modalidade, é aqui fornecido o tiossulfato de sódio de grau farmacêutico. Em outra modalidade, são aqui fornecidas formas de tiossulfato de sódio que atendem ou excedem um, mais de um ou todos os padrões da FDA para tiossulfato de sódio para uso farmacêutico. Em outra modalidade, são aqui fornecidas formas de tiossulfato de sódio que foram fabricadas de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (GMP), conforme detalhado no Código de Regulamentos Federais 21 CFR 211 dos Estados Unidos. Em uma modalidade, o tiossulfato de sódio farmaceuticamente aceitável é o divulgado na US Pat. Pub.

2011/0008467, arquivado em 7 de julho de 2010, que é incorporado por referência neste documento na sua totalidade.

[0042] Uma forma de realização da presente invenção, é o tiossulfato de sódio ter a aparência de cristais incolores.

[0043] Uma forma de realização da presente invenção, é o tiossulfato de sódio ser

[0044] Uma forma de realização da presente invenção, é a aparência de uma solução a 10% contendo o tiossulfato de sódio ser transparente e incolor.

[0045] Uma forma de realização da presente invenção, é o tiossulfato de sódio ser inodoro.

[0046] Uma forma de realização da presente invenção, é a presença de tiossulfato de sódio em uma solução a 10% contendo tiossulfato de sódio ser identificada pela cor amarela após a adição de algumas gotas de iodo TS.

[0047] Uma forma de realização da presente invenção, é confirmação da presença de sódio em tiossulfato de sódio de acordo com o Método 191 em USP XXXII (2009), que é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[0048] Uma forma de realização da presente invenção, é a confirmação da presença de tiossulfato de tiossulfato de sódio de acordo com o Método 191 em USP XXXII (2009).

[0049] Uma forma de realização da presente invenção, é o tiossulfato de sódio penta hidratado conter aproximadamente 99%, em peso, e/ou até 100,5% em peso de tiossulfato de sódio, calculado sobre o produto anidro. Em algumas formas de realização, a quantidade de tiossulfato de sódio anidro no penta

hidrato, de tiossulfato de sódio é determinada de acordo com o ensaio colorimétrico USP (USP XXXII (2009)).

[0050] Uma forma de realização da presente invenção, é o tiossulfato de sódio penta hidratado conter aproximadamente 98%, em peso, e até 102% por peso de tiossulfato de sódio em uma base anidra tal como medido por cromatografia iônica.

[0051] Uma forma de realização da presente invenção, é o tiossulfato de sódio penta-hidratado conter aproximadamente 98% em peso e/ou até 102% em peso de tiossulfato de sódio calculado com base anidra. Em algumas modalidades, a quantidade de tiossulfato de sódio anidro no tiossulfato de sódio penta-hidratado é determinada por uma cromatografia de íons. Em algumas modalidades, a quantidade de tiossulfato de sódio anidro no tiossulfato de sódio penta-hidratado é determinada por uma cromatografia de íons com detecção de condutividade eletroquímica, como aqui descrita.

[0052] Em outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio tem um pH entre 6 a 8 quando medido em uma solução a 10% a 25°C. Em algumas modalidades, o pH do sódio é medido usando um medidor de pH. Em algumas modalidades, o pH do tiossulfato de sódio é determinado de acordo com o Método 791 na USP XXXII (2009).

[0053] Em outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio tem um teor de água aproximado de 32% a 37% em peso. Em algumas modalidades, o teor de água no tiossulfato de sódio é determinado pelo método de Karl Fischer. Em algumas modalidades, o teor de água no tiossulfato de sódio é quantificado de acordo com o Método 921 na USP XXXII (2009).

[0054] Uma forma de realização da presente invenção, é o teor de metais pesados no tiossulfato de sódio não ser superior ao redor de 10 ppm de um metal pesado. O teor de metais pesados no tiossulfato de sódio é determinado de acordo com o Método 231 na USP XXXII (2009).

[0055] Uma forma de realização da presente invenção, é o tiossulfato de sódio não conter mais que aproximadamente 0,02% em peso de carbonato. E ainda, o tiossulfato de sódio não conter mais do que aproximadamente 0,01% em peso de carbonato. Em algumas modalidades, a quantidade de carbonato no tiossulfato de sódio é determinada entrando em contato com uma amostra de tiossulfato de sódio com um ácido, como ácido fosfórico, para converter carbonato em dióxido de carbono e determinando a quantidade de dióxido de carbono usando um não dispersivo detector infravermelho.

[0056] Uma forma de realização da presente invenção, é o tiossulfato de sódio fornecido neste documento não conter mais do que aproximadamente 0,005% em peso de matéria insolúvel. Em algumas formas de realização, a quantidade de material insolúvel no tiossulfato de sódio é determinada dissolvendo 10 gramas do tiossulfato de sódio em 100 mL de água, a solução é aquecida até à ebulação durante 1 h, a solução é filtrada, lavada com água quente, seca, arrefecida num dessecador e pesada.

[0057] Uma forma de realização da presente invenção, é o tiossulfato de sódio não conter mais do que aproximadamente 200 ppm em peso de cloreto. Em algumas formas de realização, o teor de cloreto no tiossulfato de sódio é determinado de acordo com o Método 221 na USP XXXII (2009).

[0058] É outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio não contém mais do que aproximadamente 0,002% em peso de ferro. Em algumas formas de realização, o teor de ferro no tiossulfato de sódio é determinado utilizando espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS). Em algumas formas de realização, o teor de ferro no tiossulfato de sódio é determinado utilizando espectroscopia de emissão óptica de plasma indutivamente acoplada (ICP-OES). Em algumas formas de realização, o teor de ferro no tiossulfato de sódio é determinado de acordo com o Método 241 na USP XXXII (2009).

[0059] Uma forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio não contém mais do que aproximadamente 0,001% em peso de chumbo. Em algumas formas de realização, o teor de chumbo no tiossulfato de sódio aqui fornecido é determinado de acordo com o Método 251 na USP XXXII (2009).

[0060] É outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio não contém mais do que aproximadamente 0,01% em peso de cálcio. Em algumas formas de realização, o teor de cálcio no tiossulfato de sódio é determinado utilizando ICP-MS. Em algumas formas de realização, o teor de cálcio no tiossulfato de sódio é determinado utilizando espectrometria de emissão de chama (FES).

[0061] Uma forma de realização da presente invenção, é o tiossulfato de sódio fornecido aqui não causar turbidez quando a solução de teste de oxalato de amônio preparada de acordo com USP XXXII (2009), é adicionada a uma solução aquosa contendo tiossulfato de sódio (por exemplo, um grama de tiossulfato de sódio dissolvido em 20 mL de água).

[0062] Uma forma de realização da presente invenção, é o tiossulfato de sódio não conter mais do que aproximadamente 0,005% em peso de potássio. Em algumas formas de realização, o teor de potássio no tiossulfato de sódio é determinado utilizando ICP-MS. Em algumas formas de realização, o teor de potássio no tiossulfato de sódio é determinado utilizando FES.

[0063] Uma forma de realização da presente invenção é que o tiossulfato de sódio não contém mais do que aproximadamente 0,05% em peso de sulfito, ou não superior aproximado de 0,1% em peso de sulfito. Em algumas formas de realização, o teor de sulfito no tiossulfato de sódio é determinado de acordo com o método para a determinação do sulfito na American Chemical Society, Reagent Chemicals, 10th Edition, incorporado por referênciacia na sua totalidade.

[0064] E ainda outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio não contém mais do que aproximadamente 0,05%, 0,1%, 0,25%, ou não mais que aproximadamente 0,5% em peso de sulfato (como SO_4^{2-}). Em algumas formas de realização, o teor de sulfato no tiossulfato de sódio é determinado de acordo com o método para a determinação de sulfato em American Chemical Society, Reagent Chemicals, 10th Edition.

[0065] E ainda outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio não contém mais do que aproximadamente 0,001% em peso de sulfeto. Em algumas formas de realização, o teor de sulfureto no tiossulfato de sódio é determinado pela adição de nitrato de chumbo (II) utilizando métodos aqui descritos.

[0066] E ainda outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio não contém mais do que aproximadamente 0,002% em peso de compostos de nitrogênio (como N). Em algumas formas de realização, o teor de compostos de nitrogênio (como N) no tiossulfato de sódio é determinado de acordo com o método para a determinação de compostos de nitrogênio na American Chemical Society, Reagent Chemicals, 10^a Edição.

[0067] E ainda outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio não contém mais do que aproximadamente 10 ppm, ou 100 ppm, ou 500 ppm, ou 1000 ppm, ou 5000 ppm do total carbono orgânico volátil. Em algumas formas de realização, o tiossulfato de sódio não contém mais do que os limites específicos estabelecidos em ICH Q3C (R3) para impurezas orgânicas voláteis ou um solvente particular (por exemplo, etanol), cuja divulgação é incorporada por referências na sua totalidade. Em algumas formas de realização, o teor de impurezas voláteis orgânicas é determinado de acordo com o Método 467 na USP XXXII (2009).

[0068] E ainda outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio contém NPOC total não superior a aproximadamente 60 ppb, ou 2,5 ppm, ou 8 ppm, ou 10 ppm, ou 20 ppm, ou 25 ppm e ou 50 ppm. Em algumas formas de realização, o tiossulfato de sódio contém NPOC total não superior aproximadamente 12 ppm. Em algumas formas de realização, o NPOC total no tiossulfato de sódio aqui fornecido é determinado utilizando métodos aqui descritos. Em algumas formas de realização, o NPOC total no tiossulfato de sódio é determinado por a) contato do tiossulfato de sódio com uma quantidade predeterminada de uma solução aquosa contendo ácido inorgânico

para formar uma solução aquosa de amostra; b) remoção de precipitados da solução de amostra aquosa; c) contatar a solução de amostra com uma quantidade predeterminada de um oxidante; e d) converter o carbono orgânico na solução da amostra em dióxido de carbono sob uma condição de oxidação supercrítica da água (SCWO).

[0069] E ainda outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio fornecido neste documento não contém mais do que aproximadamente 0,05 ppm de mercúrio. Em algumas formas de realização, o teor de mercúrio no tiossulfato de sódio é determinado utilizando ICP-MS. Em algumas formas de realização, o teor de mercúrio no tiossulfato de sódio é determinado utilizando ICP-OES. Em algumas formas de realização, o teor de mercúrio no tiossulfato de sódio é determinado de acordo com o Método 261 na USP XXXII (2009).

[0070] E ainda outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio fornecido neste documento não contém mais do que aproximadamente 2 ppm de alumínio. Em algumas formas de realização, o teor de alumínio no tiossulfato de sódio é determinado utilizando ICP-MS. Em algumas formas de realização, o teor de alumínio no tiossulfato de sódio é determinado utilizando ICP-OES. Em algumas formas de realização, o teor de alumínio no tiossulfato de sódio é determinado de acordo com o Método 206 na USP XXXII (2009).

[0071] E ainda outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio não contém mais do que aproximadamente 3 ppm de arsênico. Em algumas formas de realização, o teor de arsênico no tiossulfato de sódio é determinado utilizando ICP-MS. Em algumas formas de realização, o teor de arsênio no

tiossulfato de sódio é determinado utilizando ICP-OES. Em algumas formas de realização, o teor de arsênio no tiossulfato de sódio é determinado de acordo com o Método 211 da USP XXXII (2009).

[0072] É ainda outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio fornecido neste documento não contém mais do que aproximadamente 0,003% em peso de selênio. Em algumas formas de realização, o teor de selênio no tiossulfato de sódio é determinado utilizando ICP-MS. Em algumas formas de realização, o teor em selênio no tiossulfato de sódio é determinado utilizando ICP-OES. Em algumas formas de realização, o teor em selênio no tiossulfato de sódio é determinado de acordo com o Método 291 na USP XXXII (2009).

[0073] É ainda outra forma de realização da presente invenção, a contagem aeróbia total da carga microbiana no tiossulfato de sódio não é superior a aproximadamente 100 unidades formadoras de colônias por grama (UFC/g). A contagem aeróbica total da carga microbiana no tiossulfato de sódio é quantificada de acordo com o Método 61 da USP XXXII (2009).

[0074] É ainda outra forma de realização da presente invenção, a contagem total de leveduras e bolores no tiossulfato de sódio não é superior a aproximadamente 20 UFC/g. A contagem total de leveduras e bolores no tiossulfato de sódio aqui fornecida é quantificada de acordo com o Método 61 da USP XXXII (2009).

[0075] É ainda outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio não contém mais do que aproximadamente 0,02 unidades de endotoxina por miligrama (EU/mg), não superior a aproximadamente 0,1 EU/mg ou não superior a 0,25 EU / mg de

endotoxinas bacterianas . A quantidade de endotoxinas bacterianas no tiossulfato de sódio é quantificada de acordo com o Método 85 na USP XXXII (2009).

[0076] É ainda outra forma de realização da presente invenção, o tiossulfato de sódio não contém mais do que 0,01% de um agente antiaglomerante residual.

[0077] É ainda outra forma de realização da presente invenção, é o tiossulfato de sódio ser caracterizado por um ou mais dos seguintes:

conter não menos que aproximadamente 99% em peso e/ou não superior a aproximadamente 100,5% em peso de tiossulfato de sódio numa base anidra determinada de acordo com o ensaio colorimétrico da USP;

conter não menos que aproximadamente 98% em peso e/ou não superior a aproximadamente 102% em peso de tiossulfato de sódio numa base anidra determinada de acordo com o ensaio de cromatografia iônica;

ter um pH entre 6 e 8, quando medido numa solução a 10% a 25 °C;

ter teor de água entre 32% e 37% em peso;

ter uma aparência de cristais incolores;

ter uma aparência clara e incolor como solução a 10%;

sem odor;

ter um teste de identificação positiva para sódio;

ter um teste de identificação positiva para tiossulfato;

não ter turvação quando misturado com oxalato de amónio TS;

ter um teor de metal pesado não superior a 10 ppm;
conter não mais que 0,01% em peso de carbonato;
conter não mais que 0,005% em peso de material insolúvel;
conter não mais que 200 ppm de cloreto;
conter não mais que 0,001% em peso de sulfureto;
conter não mais que 0,05% ou 0,1% em peso de sulfito;
conter não mais que 0,05%, 0,1%, 0,25% ou menos que 0,5% em
peso de sulfato;
conter não mais que 0,002% em peso de ferro;
conter não mais que 0,01% em peso de cálcio;
conter não mais que 0,005% em peso de potássio;
conter não mais que 10 ppm, 100 ppm, 500 ppm, 1000 ppm ou
menos que 5000 ppm de impurezas orgânicas voláteis;
conter NPOC total não superior a 60 ppb, a 2,5 ppm, a 8
ppm, a 10 ppm, a 20 ppm, a 25 ppm ou 50 ppm;
conter não mais do que aproximadamente 0,05 ppm de mercúrio;
conter não mais do que aproximadamente 2 ppm de alumínio;
conter não mais do que aproximadamente 3 ppm de arsênico;
conter no máximo 0,001% em peso de chumbo;
conter não mais do que aproximadamente 0,002% em peso de
compostos nitrogenados (como N);
conter não mais que aproximadamente 0,003% em peso de
selênio;
conter não mais que aproximadamente 0,01% de um
antiaglomerante residual;

ter uma contagem aeróbia total de carga microbiana não superior a aproximadamente 100 UFC/g;

conter uma contagem total de leveduras e bolores não superior a aproximadamente 20 UFC/g; e

conter não mais que aproximadamente 0,02 EU/mg, de 0,1 EU/mg ou de 0,25 EU/mg de endotoxinas bacterianas.

[0078] E outra forma de realização da presente patente é o tiossulfato de sódio ser caracterizado por um ou mais dos seguintes:

conter não menos que aproximadamente 99% em peso e / ou não superior que aproximadamente 100,5% em peso de tiossulfato de sódio numa base anidra determinada de acordo com o ensaio colorimétrico da USP;

conter não menos que aproximadamente 98% em peso e / ou não superior que aproximadamente 102% em peso de tiossulfato de sódio numa base anidra determinada de acordo com o ensaio de cromatografia iônica;

ter um pH entre 6 e 8, quando medido numa solução a 10% a 25 °C;

ter teor de água aproximadamente de 32% a 37% em peso;

ter uma aparência de cristais incolores;

ter uma aparência clara e incolor como solução a 10%;

sem odor;

ter um teste de identificação positiva para sódio;

ter um teste de identificação positiva para tiossulfato;

não ter turvação quando misturado com oxalato de amónio TS;

Possuindo um teor de metal pesado não superior a aproximadamente 10 ppm;

conter não mais que aproximadamente 0,01% em peso de carbonato;

conter não mais que aproximadamente 0,005% em peso de materiais insolúveis;

conter não mais que aproximadamente 200 ppm de cloreto;

conter não mais que aproximadamente 0,001% em peso de sulfureto;

conter não mais que aproximadamente 0,05% ou 0,1% em peso de sulfito;

conter não mais que aproximadamente 0,05%, ou 0,1%, ou 0,25% ou inferior a aproximadamente 0,5% em peso de sulfato;

conter não mais que aproximadamente 0,002% em peso de ferro;

conter não mais que aproximadamente 0,01% em peso de cálcio;

conter não mais que aproximadamente 0,005% em peso de potássio;

conter não mais que aproximadamente 10 ppm, 100 ppm, 500 ppm, 1000 ppm ou inferior a 5000 ppm de impurezas orgânicas voláteis;

com NPOC total não superior a 60 ppb, 2,5 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 20 ppm, 25 ppm ou 50 ppm;

conter não mais que aproximadamente 0,05 ppm de mercúrio;

conter não mais que aproximadamente 2 ppm de alumínio;

conter não mais que aproximadamente 3 ppm de arsênico;

conter no máximo 0,001% em peso de chumbo;

conter não mais que aproximadamente 0,002% em peso de compostos nitrogenados (como N);

conter não mais que aproximadamente 0,003% em peso de selênio;

ter uma contagem aeróbia total de carga microbiana não superior a aproximadamente 100 UFC/g;

ter uma contagem total de leveduras e bolores não superior a aproximadamente 20 UFC/g; e

conter não mais que aproximadamente 0,02 EU/mg, 0,1 EU/mg ou não mais que aproximadamente 0,25 EU/mg de endotoxinas bacterianas.

[0079] Uma forma de realização da presente invenção é, onde o tiossulfato de sódio é descrito como "não contendo maior que" uma certa quantidade de um material particular, o tiossulfato de sódio não contém uma quantidade detectável do material.

Métodos para a Manutenção do Nível Fisiológico do Tiossulfato

[0080] São aqui fornecidos métodos para manter os níveis fisiológicos de tiossulfato em um sujeito em hemodiálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[0081] Também são fornecidos nesta presente invenção métodos para manter os níveis fisiológicos de tiossulfato em um sujeito em hemodiálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do referido sujeito com um dialisato com tiossulfato em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada a um dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, em que o referido dialisato não enriquecido é composto por uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e em que o referido dialisado com tiossulfato tem um pH maior que 7,0.

[0082] Nesta presente invenção, o sujeito é um mamífero. Em outra forma de realização da presente invenção, o sujeito é um humano.

[0083] Uma forma de realização da presente invenção é que o nível fisiológico de tiossulfato no sujeito não é mais do que aproximadamente 100 micromolar. Outra forma de realização, o nível fisiológico de tiossulfato no sujeito não é superior a aproximadamente 10 micromolar. E ainda em outra forma de realização, o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito está entre 500 nanomolar e 10 micromolar. E ainda outra forma de realização, o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito está entre 1 micromolar e 5 micromolar. E ainda outra forma de realização, o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito é de aproximadamente 3 micromolar.

[0084] Uma forma de realização da presente invenção é que a concentração de tiossulfato no referido dialisado em tiossulfato não é superior a 100 micromolar. Em outra forma de realização, a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com

tiossulfato não é superior a aproximadamente 10 micromolar. E ainda outra forma de realização, a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com tiossulfato está entre 500 nanomolar e 10 micromolar. E ainda outra forma de realização, a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com tiossulfato está entre 1 micromolar e 5 micromolar. E ainda outra forma de realização, a concentração de tiossulfato no referido dialisato enriquecido com tiossulfato é de aproximadamente 3 micromolar.

[0085] Em algumas formas de realização da presente invenção, a solução aquosa com tiossulfato de sódio não compreende mais do que aproximadamente 10 mg/L, 50 mg/L, 100 mg/L, 150 mg/L, 200 mg/L, 250 mg/L, 300 mg/L, 350 mg/L, 400 mg/L, 450 mg/mL ou 500 mg/L de tiossulfato de sódio.

[0086] Em algumas formas de realização da presente invenção, a água compreende não mais que aproximadamente 10 mg/L, 50 mg/L, cerca de 100 mg/L, 150 mg/L, 200 mg/L, 250 mg/L, 300 mg/L, 350 mg/L, 400 mg/L, 450 mg/mL ou 500 mg/L de tiossulfato.

[0087] Uma forma de realização da presente invenção é a solução aquosa com tiossulfato de sódio adicionada ao referido dialisato não enriquecido através de uma válvula que é anexada ao tubo do dialisato, em um local antes de o referido tubo se conectar ao dialisador. Em outra forma de realização, o referido dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma vazão/fluxo aproximada de 200 mL/min a 1000 mL/min. Em ainda outra forma de realização, o referido dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma vazão/fluxo aproximada de 300 mL/min a 900 mL/min. E ainda outra forma de realização, o dialisato não enriquecido flui através da tubulação da diálise

a uma vazão/fluxo aproximada entre 400 mL/min a 800 mL/min. E também o dialisato não enriquecido flui através da tubulação da diálise a uma vazão/fluxo entre 500 mL/min e 700 mL/min. E ainda outra forma de realização, o dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma vazão/fluxo aproximada de 600 mL / min.

[0088] Numa forma de realização, a solução aquosa que compreende de tiossulfato de sódio é adicionado através da válvula para o dialisato não enriquecido, a uma vazão entre 0 mL/h e 750 mL/h, entre 50 mL/h e 650 mL/h, entre 100 mL/h e 550 mL/h, entre 150 mL/h e 450 mL/h, ou a uma taxa de vazão entre 200 mL/h e 350 mL/h. Em outra forma de realização, a solução aquosa que contém tiossulfato de sódio é adicionada através da válvula para o dialisado não enriquecido, a uma vazão de 250 mL/h.

[0089] Em outra forma de realização, o pH do referido dialisato enriquecido com tiossulfato é entre 7,0 e 8,0. Ainda outra forma de realização, o pH do referido dialisato enriquecido com tiossulfato é entre 7,1 e 8,0. Em outra forma de realização, o pH do referido dialisato enriquecido com tiossulfato é entre 7,3 e 8,0. Em outra forma de realização, o pH do referido dialisato enriquecido com tiossulfato de sódio é entre 7,3 e 7,5. Em ainda outra forma de realização, o pH do referido dialisato enriquecido com tiossulfato é de 7,4.

[0090] Em outra forma de realização, o referido sujeito é um humano com insuficiência renal crônica e em outra forma de realização, o referido indivíduo é um humano com insuficiência renal aguda.

[0091] Em outra forma de realização, o sujeito sofre hemodiálise de uma a dez vezes por semana. Ainda em outra forma de realização, o indivíduo é submetido à hemodiálise de três a sete vezes por semana.

[0092] Em certas formas de realização, os métodos aqui fornecidos retornam e/ou mantêm os níveis plasmáticos de tiossulfato do sujeito a níveis fisiológicos normais.

Métodos de Prevenção

1. Métodos de prevenção da aterosclerose

[0093] Em algumas formas de realização, proporcionam aqui métodos para prevenir a aterosclerose em um sujeito em diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[0094] Em algumas formas de realização, aqui ainda são fornecidos métodos para prevenir a aterosclerose em um sujeito em hemodiálise compreendendo o contato intradialítico do sangue do referido sujeito com um dialisato com tiossulfato em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada a um dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, em que o referido dialisato não enriquecido é composto por uma mistura com água, uma solução

concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e em que o referido dialisato com tiossulfato tem um pH maior que 7,0.

[0095] Uma forma de realização da presente invenção, o sujeito é um mamífero. Em outra realização, o sujeito é um humano.

[0096] Em certas formas de realização, com os métodos aqui estabelecidos, o plasma do sujeito regressa e/ou mantem os níveis de tiossulfato para níveis fisiológicos normais.

2. Métodos de prevenção do infarto do miocárdio

[0097] Em algumas formas de realização, são aqui fornecidos métodos para prevenir o infarto do miocárdio em um sujeito em diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[0098] Em algumas formas de realização, são fornecidos aqui métodos para prevenir enfarte do miocárdio em um sujeito submetido hemodiálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do referido sujeito com um dialisato com tiossulfato em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada a um dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, em que o referido dialisato não enriquecido é composto por uma mistura com água, uma solução

concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e em que o referido dialisato com tiossulfato tem um pH maior que 7,0.

[0099] Uma forma de realização da presente invenção, o sujeito é um mamífero. Em outra realização, o sujeito é um humano.

[00100] Em certas formas de realização, com os métodos aqui estabelecidos, o plasma do sujeito regressa e/ou mantem os níveis de tiossulfato para níveis fisiológicos normais.

3. Métodos de prevenção da morte súbita cardíaca

[00101] Em algumas formas de realização, são aqui fornecidos métodos para prevenir a morte súbita cardíaca em um sujeito em diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[00102] Em algumas formas de realização, são fornecidos aqui métodos para prevenir a morte cardíaca súbita em um sujeito em hemodiálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do referido sujeito com um dialisato com tiossulfato em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada a um dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, em que o referido dialisato não enriquecido é composto por uma mistura com água, uma solução

concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e em que o referido dialisado com tiossulfato tem um pH maior que 7,0.

[00103] Uma forma de realização da presente invenção, o sujeito é um mamífero. Em outra realização, o sujeito é um humano.

[00104] Em certas formas de realização, com os métodos aqui estabelecidos, o plasma do sujeito regressa e/ou mantem os níveis de tiossulfato para níveis fisiológicos normais.

4. Métodos de prevenção do AVC

[00105] Em algumas formas de realização, são aqui fornecidos métodos para prevenir AVC em um sujeito em diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[00106] Em algumas formas de realização, são ainda fornecidos métodos para prevenir acidente vascular cerebral em um sujeito submetido hemodiálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do referido sujeito com um dialisato com tiossulfato em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada a um dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, em que o referido dialisado não enriquecido é composto por uma mistura com água, uma solução

concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e em que o referido dialisado com tiossulfato tem um pH maior que 7,0.

[00107] Uma forma de realização da presente invenção, o sujeito é um mamífero. Em outra realização, o sujeito é um humano.

[00108] Em certas formas de realização, com os métodos aqui estabelecidos, o plasma do sujeito regressa e/ou mantem os níveis de tiossulfato para níveis fisiológicos normais.

5. Métodos de prevenção de doença cardiovascular

[00109] Em algumas formas de realização, são fornecidos métodos para prevenção de doença cardiovascular que é caracterizada por isquemia tecidual incluindo angina, vaso espasmo cerebral, claudicação, isquemia crítica de membro, doença vascular periférica e crise das células falciformes em um sujeito em diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[00110] Em algumas formas de realização, são ainda fornecidos métodos para prevenção de doença cardiovascular que é caracterizada por isquemia tecidual incluindo angina, vaso espasmo cerebral, claudicação, isquemia crítica de membros, doença vascular periférica e crise falciforme em um indivíduo em

diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do referido sujeito com um dialisato com tiossulfato em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada a um dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, em que o referido dialisato não enriquecido é composto por uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e em que o referido dialisato com tiossulfato tem um pH maior que 7,0.

[00111] Uma forma de realização da presente invenção, o sujeito é um mamífero. Em outra realização, o sujeito é um humano.

[00112] Em certas formas de realização, com os métodos aqui estabelecidos, o plasma do sujeito regressa e/ou mantém os níveis de tiossulfato para níveis fisiológicos normais.

6. Métodos de prevenção da hipertensão arterial, hipertensão pulmonar e hipertensão renal

[00113] Em algumas formas de realização, são aqui fornecidos métodos para prevenir a hipertensão arterial, hipertensão pulmonar, e hipertensão renal em um indivíduo submetido a diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[00114] Em algumas formas de realização, são aqui fornecidos métodos para prevenir a hipertensão arterial, hipertensão pulmonar, e hipertensão renal em um indivíduo submetido a diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do referido sujeito com um dialisato com tiossulfato em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada a um dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, em que o referido dialisato não enriquecido é composto por uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e em que o referido dialisato com tiossulfato tem um pH maior que 7,0.

[00115] Em algumas formas de realização, a hipertensão pulmonar é a hipertensão pulmonar neonatal, hipertensão pulmonar primária, ou hipertensão pulmonar secundária.

[00116] Uma forma de realização da presente invenção, o sujeito é um mamífero. Em outra realização, o sujeito é um humano.

[00117] Em certas formas de realização, com os métodos aqui estabelecidos, o plasma do sujeito regressa e/ou mantém os níveis de tiossulfato para níveis fisiológicos normais.

[00118] Em certas formas de realização, as realizações descritas nos parágrafos [00118] - [00127] aplicam-se a todos os métodos aqui fornecidos.

[00119] Uma forma de realização, o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito não é mais do que aproximadamente 100 micromolar. Em outra realização, o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito não é superior a aproximadamente 10 micromolar. Em ainda outra realização, o nível fisiológico de

tiossulfato no referido sujeito está entre 500 nanomolar e 10 micromolar. Em ainda outra realização, o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito está aproximadamente entre 1 micromolar e 5 micromolar. Em ainda outra realização, o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito é aproximadamente de 3 micromolar.

[00120] Em uma forma de realização, a concentração de tiossulfato no referido dialisato enriquecido com tiossulfato não é superior aproximadamente 100 micromolar. Em outra forma de realização, a concentração de tiossulfato no referido dialisato enriquecido com tiossulfato não é superior a aproximadamente 10 micromolar. Ainda em outra forma de realização, a concentração de tiossulfato no referido dialisato alcalinizado com tiossulfato está aproximadamente entre 500 nanomolar e 10 micromolar. Ainda em outra forma de realização, a concentração de tiossulfato no referido dialisato alcalinizado com tiossulfato está entre aproximadamente 1 micromolar e 5 micromolar. Ainda em outra forma de realização, a concentração de tiossulfato no referido dialisato enriquecido com tiossulfato é de aproximadamente 3 micromolar.

[00121] Em algumas formas de realizações, a solução aquosa de tiossulfato de sódio não contém mais do que aproximadamente 10 mg/L, 50 mg/L, 100 mg/L, 150 mg/L, 200 mg/L, 250 mg/l, 300 mg/L, 350 mg/L, 400 mg/L, 450 mg/mL ou 500 mg/L de tiossulfato de sódio.

[00122] Em algumas formas de realizações, a água não contém mais do que aproximadamente 10 mg/L, 50 mg/L, 100 mg/L, 150 mg/L, 200 mg/L, 250 mg/l, 300 mg/L, 350 mg/L, 400 mg/L, 450 mg/mL ou 500 mg/L de tiossulfato de sódio.

[00123] Em uma forma de realização, a solução aquosa que contém tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido através de uma válvula, que é anexada ao tubo do dialisato a um local antes do tubo que se conecta ao dialisador. Em outra forma de realização, o dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma velocidade aproximada de 200 mL/min a 1000 mL/min. E ainda em outra forma de realização, o dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma velocidade de 300 mL/min a 900 mL/min. Ainda outra forma de realização, o dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma velocidade entre 400 mL/min e 800 mL/min. Ainda em outra forma de realização, o dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma velocidade aproximada entre 500 mL/min e 700 mL/min. Ainda em outra forma de realização, o dialisado não enriquecido flui através do tubo de diálise a velocidade aproximada de 600 mL/min.

[00124] Em uma forma de realização, a solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada através da válvula ao dialisato não enriquecido as velocidades aproximadas de 0 mL/h e 750 mL/h, 50 mL/h e 650 mL/h, 100 mL/h e 550 mL/h, 150 mL/h e 450 mL/h, ou 200 mL/h e 350 mL/h. Em outra realização, a solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada através da válvula ao dialisado não enriquecido a uma velocidade aproximada de 250 mL/h.

[00125] E ainda em outra forma de realização, o pH do referido dialisado enriquecido com tiossulfato está aproximadamente entre 7,0 e 8,0. Ainda em outra forma de realização, o pH do dialisato enriquecido com tiossulfato está aproximadamente entre 7,1 e 8,0. Ainda em outra forma de realização, o pH do referido dialisato enriquecido com tiossulfato está aproximadamente entre

7,3 e 8,0. Ainda em outra forma de realização, o pH do referido dialisato enriquecido com tiossulfato está aproximadamente entre 7,3 e 7,5. Ainda em outra forma de realização, o pH do referido dialisato enriquecido com tiossulfato é de aproximadamente 7,4.

[00126] Ainda em outra forma de realização, o sujeito é um ser humano com insuficiência renal crônica. Em outra forma de realização, o indivíduo é um humano com insuficiência renal aguda.

[00127] E ainda em outra forma de realização, o sujeito passa por hemodiálise de uma a dez vezes por semana. E ainda em outra realização, o sujeito passa por hemodiálise de três a sete vezes por semana.

[00128] Em uma forma de realização da presente invenção, o dialisato enriquecido com tiossulfato tem menos de aproximadamente 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% ou 0,1% de decomposição do tiossulfato, refletida no conteúdo de sulfato, sulfeto e sulfito, medido em uma amostra retirada do Ponto de Detecção "pré" (100) ou Ponto de Detecção "pós" (110).

Métodos de Administração

[00129] Em algumas formas de realizações, são fornecidos métodos para administrar tiossulfato de sódio a um indivíduo em diálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução

concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

[00130] Em algumas formas de realização, são ainda fornecidos métodos para administrar tiossulfato de sódio a um indivíduo submetido à hemodiálise, compreendendo o contato intradialítico do sangue do referido sujeito com um dialisato com tiossulfato em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada a um dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, em que o referido dialisato não enriquecido é composto por uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e em que o referido dialisato com tiossulfato tem um pH maior que 7,0.

[00131] Numa forma de realização, o dialisato enriquecido com tiossulfato tem menos do que aproximadamente 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% , 1%, 0,5% ou 0,1% de decomposição do tiossulfato, refletida no conteúdo de sulfato, sulfeto e sulfito, medido em uma amostra retirada do ponto de detecção "pré" (100) ou ponto de detecção "pós" (110) .

Terapias de Combinação

[00132] Em algumas formas de realização, o tiossulfato de sódio pode também ser combinado ou utilizado em combinação com outros agentes terapêuticos úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças e condições aqui fornecidas.

[00133] Conforme utilizado nesta presente invenção, o termo "em combinação" inclui o uso de mais do que uma terapia (e.g., um ou mais profilático e/ou agentes terapêuticos). Entretanto, o uso do termo "em combinação" não restringe a ordem em que as

terapias (*por exemplo*, agentes profiláticos e/ou terapêuticos) são administradas a um indivíduo com uma doença ou distúrbio. Uma primeira terapia (*por exemplo*, um agente profilático ou terapêutico tal como um composto aqui fornecido) pode ser administrada antes (*por exemplo*, aproximadamente: 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 12 semanas antes), concomitantemente com, ou subsequentemente (*por exemplo*, aproximadamente: 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, ou 12 semanas depois) da administração de uma segunda terapia (*por exemplo*, um agente profilático ou terapêutico) ao indivíduo. A terapia tripla também é contemplada aqui.

[00134] Conforme utilizado nesta presente invenção, o termo “sinérgico” inclui uma combinação do tiossulfato de sódio e outra terapia (*por exemplo*, um agente profilático ou terapêutico), o qual foi ou está a ser usado para tratar, prevenir ou controlar uma doença ou desordem, que é mais eficaz do que os efeitos aditivos das terapias. Um efeito sinérgico de uma combinação de terapias (*por exemplo*, uma combinação de agentes profiláticos ou terapêuticos) permite a utilização de durações mais baixas de uma ou mais das terapias e/ou administração menos frequente das ditas terapias a um sujeito com uma desordem. A capacidade de utilizar dosagens mais baixas de uma terapia (*por exemplo*, um agente profilático ou terapêutico) e/ou administrar a referida terapia com menos frequência reduz a toxicidade associada à

administração da referida terapia a um indivíduo sem reduzir a eficácia da terapia na prevenção. ou tratamento de um distúrbio). Além disso, um efeito sinérgico pode resultar na melhoria da eficácia dos agentes na prevenção ou tratamento de um distúrbio. Finalmente, um efeito sinérgico de uma combinação de terapias (*por exemplo, uma combinação de agentes profiláticos ou terapêuticos*) pode evitar ou reduzir os efeitos colaterais adversos ou indesejados associados ao uso de qualquer terapia isolada.

[00135] O tiossulfato de sódio pode ser administrado em combinação ou alternado com outro agente terapêutico. Em terapia de combinação, dosagens eficazes de dois ou mais agentes administrados em conjunto, ou em terapia alternativa seriada ou sequencial, uma dosagem eficaz de cada agente administrada em série ou sequencialmente. As dosagens dadas dependerão das taxas de absorção, inativação e excreção do fármaco, bem como de outros fatores conhecidos dos especialistas na técnica. Deve notar-se que os valores de dosagem também variam com a gravidade da condição a ser aliviada. Entender-se-á ainda que, para qualquer indivíduo em particular, os regimes de dosagem e horários específicos devem ser ajustados ao longo do tempo de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das composições.

[00136] O tiossulfato de sódio pode ser administrado em combinação com outras classes de compostos, incluindo, entre outros, inibidores da enzima de conversão da endotelina (ECE), tais como fosforamidon; antagonistas do receptor de tromboxano, tais como ifetroban; abridores de canais de potássio; inibidores de trombina, tais como hirudina; inibidores do fator de

crescimento, tais como moduladores da atividade do PDGF; antagonistas do fator ativador de plaquetas (FAP); agentes antiplaquetários, tais como bloqueadores de GPIIb/IIIa (por exemplo, abciximabe, eptifibatide e tirofiban), antagonistas de P2Y (AC) (por exemplo, clopidogrel, ticlopidine e CS-747) e aspirina; anticoagulantes, como a varfarina; heparinas de baixo peso molecular, como a enoxaparina; Inibidores do Fator VIIa e Inibidores do Fator Xa; inibidores de renina; inibidores da endopeptidase neutra (NEP); inibidores da vasopeptidase (inibidores duplos da NEP-ACE), tais como omapatrilat e gemopatrilat; Inibidores da HMG-CoA-redutase, tais como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (vulgo, itavastatina, nisvastatina ou nisblastatina) e ZD-4522 (também conhecida como rosuvastatina, atavastatina ou visastatina); inibidores de esqualeno-sintetase; fibratos ; sequestrantes de ácidos biliares, como questran; niacina; agentes antiateroscléricos, tais como inibidores de ACAT; Inibidores de MTP; bloqueadores dos canais de cálcio, tais como o besilato de amlodipina; ativadores do canal de potássio; agentes alfa-adrenergicos; idade beta-adrenérgica , como carvedilol e metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tais como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, iúzido etacrínico, tircrinafena, clortalidona, furosenida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida e espironolactona; agentes trombolíticos, tais como o ativador do plasminogênio tecidual (tPA), o tPA recombinante, a estreptoquinase, a uroquinase, a prouroquinase e o complexo ativador de plasminogênio

estreptoquinase anisilado (APSAC); agentes antidiabéticos, como biguanidas (por exemplo, metformina), inibidores da glicosidase (por exemplo, acarbose), insulinas, meglitinidas (por exemplo, repaglinida), sulfoniluréias (por exemplo, glimepirida, gliburida e glipizida), tiazolidinedionas (por exemplo, troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona) e agonistas de PPAR-gama; antagonistas do receptor de mineralocorticóides, tais como espironolactona e eplerenona; secretagogos do hormônio de crescimento; inibidores de aP2; inibidores de fosfodiesterase, como inibidores de PDE III (por exemplo, cilostazol) e inibidores de PDE V (por exemplo, sildenafile, tadalafil e vardenafil); inibidores da proteína tirosina cinase; anti-inflamatórios; antiproliferativos, tais como metotrexato, FK506 (tacrolimus), micofenolato de mofetil; agentes quimioterápicos; imunossupressores; agentes anticancro e agentes citóticos (por exemplo, agentes alquilantes, tais como mostardas nitrogenadas, sulfonatos de alquil, nitrosoureas, etileniminas e triazenos); antimetabolitos, tais como antagonistas de folato, análogos de purina , e análogos de pirimidina; antibióticos, tais como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina e plicamicina; enzimas, tais como L-asparaginase; inibidores da farnesil-proteína transferase; agentes hormonais, tais como glicocorticóides (por exemplo, cortisona), e estrogênios/antiestrogênios, androgênios/antiandrogênios, progestinas e antagonistas do hormônio libertador de hormônios luteinizantes e acetato de octreotídeo; agentes disruptores de microtúbulos, tais como ecteinascidinas; agentes estabilizadores de microtúbulos, como pacitaxel, docetaxel e epotilonas A-F; produtos derivados de plantas, como alcalóides da vinca,

epipodofilotoxinas e taxanos; inibidores da topoisomerase; inibidores de prenil-proteina transferase; e ciclosporinas; esteróides, como prednisona e dexametasona; fármacos citotóxicos, como azatioprina e ciclofosfamida; Inibidores de TNF-alfa, como tenidap; anticorpos anti-TNF ou receptor solúvel de TNF, como etanercept, rapamicina e leflunimida; inibidores da ciclooxygenase-2 (COX-2), como celecoxibe e rofecoxibe; e diversos agentes, como nitrito de sódio, hidroxiureia, procarbazina, mitotano, hexametilmelamina, compostos de ouro, medicamentos de baixo peso molecular, vitaminas de baixo peso molecular e complexos de coordenação de platina, como cisplatina, satraplatina e carboplatina.

[00137] O tiossulfato de sódio pode ser administrado em combinação com outros solutos que estão presentes naturalmente no sangue humano, incluindo cobre, flúor, iodo, ferro, manganês, magnésio, nitrito, fósforo, selênio, e zinco.

[00138] A presente invenção será ainda mais compreendida pelos seguintes exemplos não limitativos.

EXEMPLOS

[00139] Conforme usado neste documento, os símbolos e convenções usados nos experimentos, processos, esquemas e exemplos, independentemente de uma abreviação específica ser definida, são consistentes com os utilizados na literatura científica contemporânea, por exemplo, o Journal of the American Chemical Society ou o Journal of Biological Chemistry. Especificamente, mas sem limitação, as seguintes abreviações podem ser usadas nos exemplos e em toda a especificação: g (gramas); mg (miligramas); mL (mililitros); µL (microlitros); mM

(milimolar); μM (micromolar); nM (nanomolar); mmol (milimoles); eq. (equivalente); h ou hs (horas); min (minutos).

[00140] Para todos os experimentos e exemplos a seguir, podem ser utilizados métodos padrões de processamento e purificação conhecidos pelos especialistas na técnica. Salvo indicação em contrário, todas as temperaturas são expressas em $^{\circ}\text{C}$ (graus centígrados). Todas as reações foram conduzidas à temperatura ambiente, salvo indicação em contrário. As metodologias ilustradas nos exemplos a seguir têm como objetivo exemplificar a química aplicável através do uso de exemplos específicos e não são indicativas do escopo da invenção.

Ensaios de estabilidade

[00141] Os resultados dos seguintes ensaios de estabilidade (Exemplos 1 a 4) exemplificam a instabilidade do tiossulfato em solução aquosa quando é adicionado ácido e também a instabilidade do tiossulfato quando misturado com uma solução compreendendo uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato na preparação de um dialisato para diálise

[00142] A concentração de tiossulfato nas amostras foi testada por cromatografia iônica. O cromatógrafo de íons foi equipado com um detector de condutividade eletroquímica e uma coluna analítica Dionex IonPacAS12A. O teor de tiossulfato de sódio nas amostras testadas foi calculado contra um padrão externo de tiossulfato de sódio. O Padrão de Referência do Tiossulfato de Sódio USP (Item Número 1615107) foi o padrão de teste (United States Pharmacopeia. Rockville, Maryland).

Exemplo 1

[00143] A folha de dados de segurança do material para o tiossulfato de sódio indica que o produto químico se decompõe em contato com o ácido (ficha de dados de segurança do material acessada online em http://www.thiosulfate.info/downloads/sodiumthiosulfate_msds.pdf).

[00144] O exemplo 1 foi realizado para determinar a estabilidade do tiossulfato de sódio em uma solução aquosa quando o ácido é adicionado. Uma amostra de 60 mg de tiossulfato de sódio foi transferida para um balão volumétrico de 50 mL. Adicionou-se 2 mL de ácido clorídrico 0,1 N ao frasco. O balão foi tampado e aquecido a 80°C por aproximadamente 24 horas. O balão foi subsequentemente arrefecido até à temperatura ambiente. Adicionou-se 2 mL de hidróxido de sódio 0,1 N para neutralizar o ácido e adicionou-se água deionizada para ajustar o volume a 50 mL. A porcentagem de degradação de tiossulfato nesta amostra foi de 28,6%. Consistente com a informação publicada sobre a reação entre ácido e tiossulfato (disponível online em <https://www.quora.com/Why-does-sodium-thiosulphate-react-with-hydrochloric-acid>), este resultado confirma que o tiossulfato de sódio se decompõe quando exposto ao ácido.

Exemplo 2

[00145] O exemplo 2 foi realizado para determinar a estabilidade do tiossulfato de sódio em solução concentrada de dialisato de bicarbonato. À temperatura ambiente, adicionou-se 12500 mg de tiossulfato de sódio (50 mL de solução a 250 mg/mL) a 7,700 mL de solução concentrada de bicarbonato dialisado. A concentração de tiossulfato da solução de concentrado de dialisato de bicarbonato foi analisada por cromatografia iônica

1) antes da adição de tiossulfato de sódio; 2) 5 minutos após a adição de tiossulfato de sódio; e 3) 2 horas após a adição de tiossulfato de sódio. Os resultados apresentados na Tabela 1 e na Tabela 2 mostram que o tiossulfato é estável quando adicionado à solução de concentrado de dialisato bicarbonato, uma vez que a concentração de tiossulfato de sódio não diminuiu ao longo do tempo e as concentrações dos produtos de degradação sulfato, sulfito e sulfeto não aumentaram ao longo do tempo.

Tabela 1: Concentração de tiossulfato de sódio em concentrado dialisato de bicarbonato.

Amostra	Concentração Tiosulfato de sódio esperado	Valores Concentração de tiossulfato de sódio	% de recuperação
Solução concentrada de bicarbonato dialisato	0	Nenhum detectado	N/D
Concentrado de bicarbonato dialisato + tiossulfato de sódio	1,61 mg/mL	1,65 mg/mL	102%

após 5 minutos			
Concentrado de bicarbonato dialisato + solução de tiossulfato de sódio após 2 horas	1,61 mg/mL	1,65 mg/mL	102%

Tabela 2: Concentrações de Sulfato, Sulfetos, e Sulfito no dialisato de bicarbonato de sódio + Tiossulfato de sódio.

Amostra	Concentração Sulfato ($\mu\text{g} / \text{mL}$)	Concentração sulfito ($\mu\text{g} / \text{mL}$)	Concentração Sulfetos ($\mu\text{g} / \text{mL}$)
Concentrado de Solução de Bicarbonato dialisato	3,7	4,4	<2,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$
Concentrado de Bicarbonato dialisato + tiossulfato	4,4	5,9	< 2,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$

de sódio após 5 minutos			
Concentrado de Bicarbonato dialisato + solução de tiosulfato de sódio após 2 horas	4,3	5,4	<2,5 µg/mL

Exemplo 3

[00146] O Exemplo 3 foi realizado para determinar ainda mais a estabilidade do tiosulfato na mistura de solução concentrada de tiosulfato de sódio e solução concentrada de dialisato de bicarbonato do Exemplo 2 quando misturada com uma solução concentrada de ácido dentro de uma máquina de diálise. Uma máquina de diálise misturou a solução concentrada de dialisato de bicarbonato (com tiosulfato de sódio adicionado do Exemplo 2), uma solução concentrada de ácido e água purificada enquanto a máquina de diálise faz a mistura na clínica, com a razão de diluição de 1 parte da solução concentrada de ácido, 1,72 partes da solução de concentrado de bicarbonato e 42,38 partes de água purificada. A máquina de diálise utilizada para esta experiência foi uma máquina de hemodiálise Fresenius 2008K (Fresenius Medical Care, Waltham, MA). A máquina foi preparada no modo bypass (taxas de diálise e ultrafiltração ajustadas em zero) usando solução salina normal. Após a preparação, a máquina de

hemodiálise foi operada no "Modo Terapia" com as seguintes configurações: vazão de fluxo sanguíneo 300 mL/minuto, vazão de fluxo dialisato 600 mL/minuto, vazão de ultrafiltração 0 mL/minuto e tempo de ultrafiltração 25 minutos. A amostra do dialisato misto foi coletada na saída da máquina de diálise e analisado por cromatografia iônica.

[00147] Os resultados apresentados na Tabela 3 mostram que o tiossulfato na solução de concentrado de dialisato de bicarbonato se decompõe quase que completamente no processo de mistura com uma solução concentrada de ácido no interior da máquina de diálise.

Tabela 3: Concentração de tiossulfato no dialisado após a mistura dentro da máquina de hemodiálise

Amostra	Concentração esperada de tiossulfato	Concentração de tiossulfato por experimento	% De recuperação
Dialisato misto + tiossulfato de sódio	0,0608 mg/L	0,001824	3%

Exemplo 4

[00149] O Exemplo 4 foi realizado para determinar a estabilidade do tiossulfato quando é adicionado tiossulfato de sódio ao dialisato após o dialisato ter sido preparado dentro de

uma máquina de hemodiálise Fresenius 2008K (Fresenius Medical Care, Waltham, MA). Solução concentrada de dialisato de bicarbonato foi preparado por adição de 1 embalagem de pó concentrado de bicarbonato de sódio Centrisol® MB-330 Series (650 g) a 7,7 litros de água purificada.

[00149] A máquina de hemodiálise misturou a solução de concentrado de bicarbonato e solução de concentrado de ácido com a razão de diluição de 1 parte de uma solução concentrada de ácido, 1,72 partes de uma solução de concentrado de bicarbonato, e 42,38 partes de água purificada. A máquina foi preparada em modo bypass (taxas de dialisação e ultrafiltração fixadas em zero) utilizando solução salina normal. Após o preparo, a máquina de hemodiálise foi operada no "Therapy Mode" com as seguintes configurações: fluxo sanguíneo 300 mL/minuto, fluxo de dialisato 600 mL/minuto, taxa de ultrafiltração 0 mL/minuto.

[00150] Preparou-se uma solução aquosa de tiossulfato de sódio dissolvendo 25 mg de tiossulfato de sódio em 1 litro de água purificada. Esta solução de tiossulfato de sódio cumpria a especificação de qualidade AAMI para o sulfato (e tiossulfato), uma vez que a solução resultante de tiossulfato de sódio apresentava uma concentração aniônica de tiossulfato de aproximadamente 17,72 mg/L. A solução de tiossulfato de sódio foi administrada diretamente no tubo de dialisado entre a máquina de hemodiálise e o dialisador através de uma válvula (Fresenius Dialysate Sample Valve: parte # 650993) usando uma bomba de infusão Alaris® IV (Model 8100, CareFusion, San Diego, CA). Esta válvula foi colocada no tubo de diálise a aproximadamente oito polegadas do dialisador (pré-filtro). Dois locais de amostragem foram colocados a quatro polegadas acima (da saída da amostragem

pré-dialisadora) e dez polegadas abaixo (da saída de amostragem pós-dialisador) do dialisador para coletar amostras de dialisato para experimento de nitrato por cromatografia iônica.

[00151] A bomba de infusão infundiu a solução de tiossulfato de sódio no tubo através da válvula a uma vazão de 250 ml/hora (4,16 ml/minutos).

[00152] A solução salina normal fluiu para o dialisador a uma vazão de 300 mL/minuto a partir da linha arterial e saiu do dialisador através da linha venosa. Amostras de solução salina foram coletadas do lado venoso do dialisador.

[00153] Os resultados apresentados na Tabela 4 mostram que o tiossulfato é estável quando uma solução de tiossulfato de sódio é misturada com dialisante dentro da tubulação de dialisato quando infundida na tubulação em um local que está entre a máquina de hemodiálise e a membrana dialisadora.

Tabela 4: Concentração de tiossulfato no dialisato antes e depois da solução de tiossulfato de sódio ser adicionada ao dialisato dentro da tubulação de dialisato antes do dialisato contactar a membrana dialisadora

Amostra	Concentração Tiossulfato*	Concentração tiossulfato* Após a adição de tiossulfato de sódio
	Antes da adição de tiossulfato de sódio	

	(tempo = 0 min)	(tempo = 60 min)
Solução de Tiossulfato de Diálise + Sódio (Antes do Dialyzer)	0	4,04 µM
Solução de Tiossulfato de Diálise + Sódio (Após o Dialyzer)	0	2,20 µM
Solução salina (Após o Dialyzer)	0	1,62 µM

* Resultados médios de duas amostras

[00154] Os resultados apresentados na Tabela 4 mostram que o tiossulfato pode passar ou não passar através de um dialisador se o tiossulfato for adicionado ao dialisato não enriquecido da máquina de hemodiálise num local entre a máquina de hemodiálise e a membrana dialisadora.

[00155] O exemplo apresentado acima é importante para dar as diretrizes na forma de realização da presente invenção, modificações que são óbvias para pessoas com perícia na técnica pretendem estar dentro do escopo das reivindicações a seguir. Todas as publicações, patentes e pedidos de patente citados nesta especificação são aqui incorporados por referência como se cada

publicação, patente ou pedido de patente fosse especificamente e individualmente indicado para ser aqui incorporado por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para manter os níveis fisiológicos de tiossulfato num sujeito submetido à hemodiálise, **caracterizado pelo fato de** compreender o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.
2. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito não é superior a aproximado 10 micromolar.
3. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito está aproximadamente entre 500 nanomolar e 5 micromolar.
4. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito é de aproximadamente 3 micromolar.
5. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no referido dialisante misturado com tiossulfato não é superior a aproximadamente 10 micromolar.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato da** concentração de tiossulfato no referido dialisato enriquecido em tiossulfato estar entre 500 nanomolar e 5 micromolar aproximadamente.
7. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato da** concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com tiossulfato ser de aproximadamente 3 micromolar.
8. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de** pela solução aquosa contendo tiossulfato de sódio compreender não mais que aproximadamente 300 mg/L de tiossulfato de sódio.
9. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de** que a água contém não mais do que aproximadamente 200 mg/L de tiossulfato.
10. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa contendo tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido através de uma válvula que é anexada ao tubo de dialisato em um local antes de o referido tubo se conectar ao dialisador.
11. Método de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo fato de que** o referido dialisado não enriquecido flui através da tubulação de diálise a uma vazão aproximadamente entre 500 mL/min e 700 mL/min.
12. Método de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo fato de** o referido dialisato não enriquecido fluir através da referida tubagem de diálise a uma vazão de aproximadamente 600 mL/min.

13. Método de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo fato de** a referida solução aquosa com tiossulfato de sódio ser adicionada através da válvula para o dialisato não enriquecido, a uma vazão aproximadamente entre 100 mL/h e 550 mL/h.

14. Método de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo fato de** a referida solução aquosa com tiossulfato de sódio ser adicionada através da válvula para o dialisado não enriquecido, a uma vazão de aproximadamente 250 mL/h.

15. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de** o pH do dialisato com tiossulfato estar entre 7,3 e 7,5.

16. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de** que o pH do dialisato com tiossulfato é de aproximadamente 7,4.

17. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de** que o referido sujeito é um humano com insuficiência renal crônica.

18. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de** que o referido sujeito é um humano com insuficiência renal aguda.

19. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de** que o referido sujeito é submetido a diálise de três a sete vezes por semana.

20. Método para prevenir enfarte do miocárdio num indivíduo em diálise, **caracterizado pelo fato de** compreender o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada

ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no sujeito não é superior a aproximadamente 10 micromolar.

22. Método de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito está aproximadamente entre 500 nanomolar e 5 micromolar.

23. Método de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito é de aproximadamente 3 micromolar.

24. Método de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com tiossulfato não é superior a aproximadamente 10 micromolar.

25. Método de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com tiossulfato está entre cerca de 500 nanomolar e cerca de 5 micromolar.

26. Método de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com tiossulfato é de aproximadamente 3 micromolar.

27. Método de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio contém não mais do que aproximadamente 300 mg/L de tiossulfato de sódio.
28. Método de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de** que a água contém não mais que aproximadamente 200 mg/L de tiossulfato.
29. Método de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido através de uma válvula que é conectada a tubulação do dialisato em um local antes da tubulação que se conecta ao dialisador.
30. Método de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado pelo fato de** que o dialisato não enriquecido flui através da tubulação de diálise a uma vazão aproximada de 500 mL/min e 700 mL/min.
31. Método de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado pelo fato do** dialisato não enriquecido fluir através da tubulação de diálise a uma vazão de aproximadamente 600 mL por minuto.
32. Método de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada através da válvula ao dialisato não enriquecido a uma vazão aproximada entre 100 mL/h e cerca de 550 mL/h.
33. Método de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada através da válvula ao dialisato não enriquecido a uma vazão de aproximadamente 250 mL por hora.

34. Método de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de** que o pH do dialisato enriquecido com tiossulfato está aproximadamente entre 7,3 e 7,5.

35. Método, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de** que o pH do dialisato enriquecido com tiossulfato é de aproximadamente 7,4.

36. Método de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de** que o sujeito é um humano com insuficiência renal crônica.

37. Método de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de** que o sujeito é um humano com insuficiência renal aguda.

38. Método de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato de** que o sujeito é submetido a diálise de três a sete vezes por semana.

39. Método para prevenir morte súbita cardíaca num sujeito submetido à diálise, **caracterizado pelo fato de** compreender o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que também está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que é adicionada uma solução aquosa com tiossulfato de sódio ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido é composto de água, uma solução concentrada ácida e uma solução concentrada de bicarbonato, e seu pH é superior a 7,0.

40. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no sujeito não é superior a aproximadamente 10 micromolar.

41. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no sujeito está aproximadamente entre 500 nanomolar e 5 micromolar.

42. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no sujeito é de aproximadamente 3 micromolar.

43. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com tiossulfato não é superior a aproximadamente 10 micromolar.

44. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com tiossulfato é aproximadamente entre 500 nanomolar e 5 micromolar.

45. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com tiossulfato é de aproximadamente 3 micromolar.

46. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio possui não mais que aproximadamente 300 mg/L de tiossulfato de sódio.

47. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato de** que a água contém não mais do que aproximadamente 200 mg/L de tiossulfato.

48. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido através de uma válvula

que é anexada ao tubo de dialisato em um local antes de o tubo se conectar ao dialisador.

49. Método de acordo com a reivindicação 48, **caracterizado pelo fato de** que o dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma vazão aproximada de 500 mL/min e cerca de 700 mL/min.

50. Método de acordo com a reivindicação 48, **caracterizado pelo fato de** que o dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma vazão aproximada de 600 mL por minuto.

51. Método de acordo com a reivindicação 48, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa contendo tiossulfato de sódio é adicionada através válvula ao dialisato não enriquecido a uma vazão aproximada entre 100 mL/h e 550 mL/h.

52. Método de acordo com a reivindicação 48, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa contendo tiossulfato de sódio é adicionada através da válvula ao dialisato não enriquecido a uma vazão aproximada de 250 mL por hora.

53. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato de** que o pH do dialisato enriquecido com tiossulfato está aproximadamente entre 7,3 e 7,5.

54. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato de** que o pH do dialisato enriquecido com tiossulfato é de aproximadamente 7,4.

55. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato de** que o sujeito é um humano com insuficiência renal crônica.

56. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato de** que o sujeito é um humano com insuficiência renal aguda.

57. Método de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pelo fato de** que o sujeito é submetido à diálise de três a sete vezes por semana.

58. Método para prevenir acidente vascular cerebral em um sujeito em diálise, **caracterizado pelo fato de** compreender o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

59. Método de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito não é superior a 10 micromolar.

60. Método de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito está aproximadamente entre 500 nanomolar e 5 micromolar.

61. Método de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito é de aproximadamente 3 micromolar.

62. Método de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no dialisato

enriquecido com tiossulfato não é superior a aproximadamente 10 micromolar.

63. Método de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no referido dialisado enriquecido com tiossulfato está aproximadamente entre 500 nanomolar e 5 micromolar.

64. Método de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido em tiossulfato é de aproximadamente 3 micromolar.

65. Método de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa compreendendo tiossulfato de sódio contém não mais do que aproximadamente 300 mg/L de tiossulfato de sódio.

66. Método de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado pelo fato de** que a água compreende não mais do que aproximadamente 200 mg/L de tiossulfato.

67. Método de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa compreendendo tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido através de uma válvula que é anexada ao tubo de dialisato em um local antes de o referido tubo se conectar ao dialisador.

68. Método de acordo com a reivindicação 67, **caracterizado pelo fato de** que o referido dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma vazão aproximada entre 500 mL/min e 700 mL/min.

69. Método de acordo com a reivindicação 67, **caracterizado pelo fato de** que o dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma vazão aproximada de 600 mL por minuto.

70. Método de acordo com a reivindicação 67, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa contendo tiossulfato de sódio é adicionada através válvula ao dialisato não enriquecido a uma vazão aproximada entre 100 mL/h e 550 mL/h.

71. Método de acordo com a reivindicação 67, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa contendo tiossulfato de sódio é adicionada através da válvula ao dialisato não enriquecido a uma vazão aproximada de 250 mL por hora.

72. Método de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado pelo fato de** que o pH do dialisato enriquecido com tiossulfato está aproximadamente entre 7,3 e 7,5.

73. Método de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado pelo fato de** que o pH do dialisato enriquecido com tiossulfato é de aproximadamente 7,4.

74. Método de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado pelo fato de** que o referido sujeito é um humano com insuficiência renal crônica.

75. Método de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado pelo fato de** que o referido sujeito é um humano com insuficiência renal aguda.

76. Método de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado pelo fato de** que o referido sujeito sofre diálise de três a sete vezes por semana.

77. Método para prevenir doenças cardiovasculares como isquemia tecidual, incluindo angina, vasoespasma cerebral, claudicação, isquemia crítica de membro, doença vascular periférica e crise de células falciformes em um sujeito em diálise, **caracterizado pelo fato de** compreender o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

78. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito não é superior a aproximadamente 10 micromolar.

79. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito está aproximadamente entre 500 nanomolar e 5 micromolar.

80. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito é de aproximadamente 3 micromolar.

81. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com tiossulfato não é aproximadamente superior a 10 micromolar.

82. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no dialisato

enriquecido com tiossulfato está aproximadamente entre 500 nanomolar e 5 micromolar.

83. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com tiossulfato é de aproximadamente 3 micromolar.

84. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa contendo tiossulfato de sódio contém não mais do que aproximadamente 300 mg/L de tiossulfato de sódio.

85. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado pelo fato de** que a água compreende não mais do que aproximadamente 200 mg/L de tiossulfato.

86. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido através de uma válvula que é anexada ao tubo de dialisato em um local antes de o tubo se conectar ao dialisador.

87. Método de acordo com a reivindicação 86, **caracterizado pelo fato de** que o referido dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma vazão aproximada 500 mL/min e 700 mL/min.

88. Método de acordo com a reivindicação 86, **caracterizado pelo fato de** que o dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma vazão aproximada de 600 mL por minuto.

89. Método de acordo com a reivindicação 86, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada através da válvula ao dialisato não enriquecido a uma vazão aproximada de 100 mL/h e cerca de 550 mL/h.

90. Método de acordo com a reivindicação 86, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada através da válvula ao dialisato não enriquecido a uma vazão aproximada de 250 mL por hora.

91. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado pelo fato de** que o pH do referido dialisato enriquecido com tiossulfato está aproximadamente entre 7,3 e 7,5.

92. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado pelo fato de** que o pH do referido dialisato enriquecido com tiossulfato é de aproximadamente 7,4.

93. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado pelo fato de** que o referido sujeito é um humano com insuficiência renal crônica.

94. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado pelo fato de** que o referido sujeito é um humano com insuficiência renal aguda.

95. Método de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado pelo fato de** que o referido sujeito sofre diálise de três a sete vezes por semana.

96. Método para prevenção de pressão alta, hipertensão pulmonar e hipertensão renal em um sujeito em diálise, **caracterizado pelo fato de** compreender o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de

bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

97. Método de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito não é superior a aproximadamente 10 micromolar.

98. Método de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito está aproximadamente entre 500 nanomolar e 5 micromolar.

99. Método de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no referido sujeito é de cerca de 3 micromolar.

100. Método de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no referido dialisato enriquecido com tiossulfato não é superior a aproximadamente 10 micromolar.

101. Método de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no referido dialisato com tiossulfato está aproximadamente entre 500 nanomolar e 5 micromolar.

102. Método de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no referido dialisato enriquecido com tiossulfato é de aproximadamente 3 micromolar.

103. Método de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio contém não mais do que aproximadamente 300 mg/L de tiossulfato de sódio.

104. Método de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado pelo fato de** que a água contém não mais do que aproximadamente de 200 mg/L de tiossulfato.

105. Método de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado pelo fato de** que a referida solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido através de uma válvula que é anexada ao tubo de dialisato em um local antes do tubo se conectar ao dialisador.

106. Método de acordo com a reivindicação 105, **caracterizado pelo fato de** que o dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma vazão aproximada entre 500 mL/min e cerca de 700 mL/min.

107. Método de acordo com a reivindicação 105, **caracterizado pelo fato de** que o dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma vazão de aproximadamente 600 mL por minuto.

108. Método de acordo com a reivindicação 105, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada através da válvula dialisato não enriquecido a uma vazão aproximada entre 100 mL/h e 550 mL/h.

109. Método de acordo com a reivindicação 105, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada através da válvula ao dialisato não enriquecido a uma vazão de aproximadamente 250 mL por hora.

110. Método de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado pelo fato de** que o pH do dialisato enriquecido com tiossulfato está aproximadamente entre 7,3 e 7,5.

111. Método de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado pelo fato de** que o pH do dialisato enriquecido com tiossulfato é de aproximadamente 7,4.

112. Método de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado pelo fato de** que o sujeito é um humano com insuficiência renal crônica.

113. Método de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado pelo fato de** que o sujeito é um humano com insuficiência renal aguda.

114. Método de acordo com a reivindicação 96, **caracterizado pelo fato de** que o sujeito sofre diálise de três a sete vezes por semana.

115. Método para prevenir a aterosclerose em um sujeito em diálise, **caracterizado pelo fato de** compreende o contato intradialítico do sangue do sujeito com uma membrana dialisadora que está em contato com um dialisato enriquecido com tiossulfato, em que uma solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido que flui de uma máquina de diálise para uma membrana dialisadora, e o dialisato não enriquecido compreende uma mistura com água, uma solução concentrada de ácido e uma solução concentrada de bicarbonato, e o dialisato com tiossulfato apresenta um pH aproximado superior a 7,0.

116. Método de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no sujeito não é superior a aproximadamente 10 micromolar.

117. Método de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no sujeito está aproximadamente entre 500 nanomolar e 5 micromolar.

118. Método de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo fato de** que o nível fisiológico de tiossulfato no sujeito é de aproximadamente 3 micromolar.

119. Método de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com tiossulfato não é superior a aproximadamente 10 micromolar.

120. Método de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com tiossulfato está aproximadamente entre 500 nanomolar e 5 micromolar.

121. Método de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo fato de** que a concentração de tiossulfato no dialisato enriquecido com tiossulfato é de aproximadamente 3 micromolar.

122. Método de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio contém não mais do que aproximadamente 300 mg/L de tiossulfato de sódio.

123. Método de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo fato de** que a água contém não mais do que aproximadamente 200 mg/L de tiossulfato.

124. Método de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada ao dialisato não enriquecido através de uma válvula que é conectada ao tubo de dialisato em um local antes do tubo se conectar ao dialisador.

125. Método de acordo com a reivindicação 124, **caracterizado pelo fato de** que o dialisato não enriquecido flui através do

tubo de diálise a uma vazão aproximada de 500 mL/min e 700 mL/min.

126. Método de acordo com a reivindicação 124, **caracterizado pelo fato de** que o dialisato não enriquecido flui através do tubo de diálise a uma vazão aproximada de 600 mL por minuto.

127. Método de acordo com a reivindicação 124, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada através da válvula ao dialisato não enriquecido a uma vazão aproximada entre 100 mL/h e 550 mL/h.

128. Método de acordo com a reivindicação 124, **caracterizado pelo fato de** que a solução aquosa com tiossulfato de sódio é adicionada através da válvula ao dialisato não enriquecido a uma vazão aproximada de 250 mL por hora.

129. Método de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo fato de** que o pH do referido dialisado enriquecido com tiossulfato está aproximadamente entre 7,3 e 7,5.

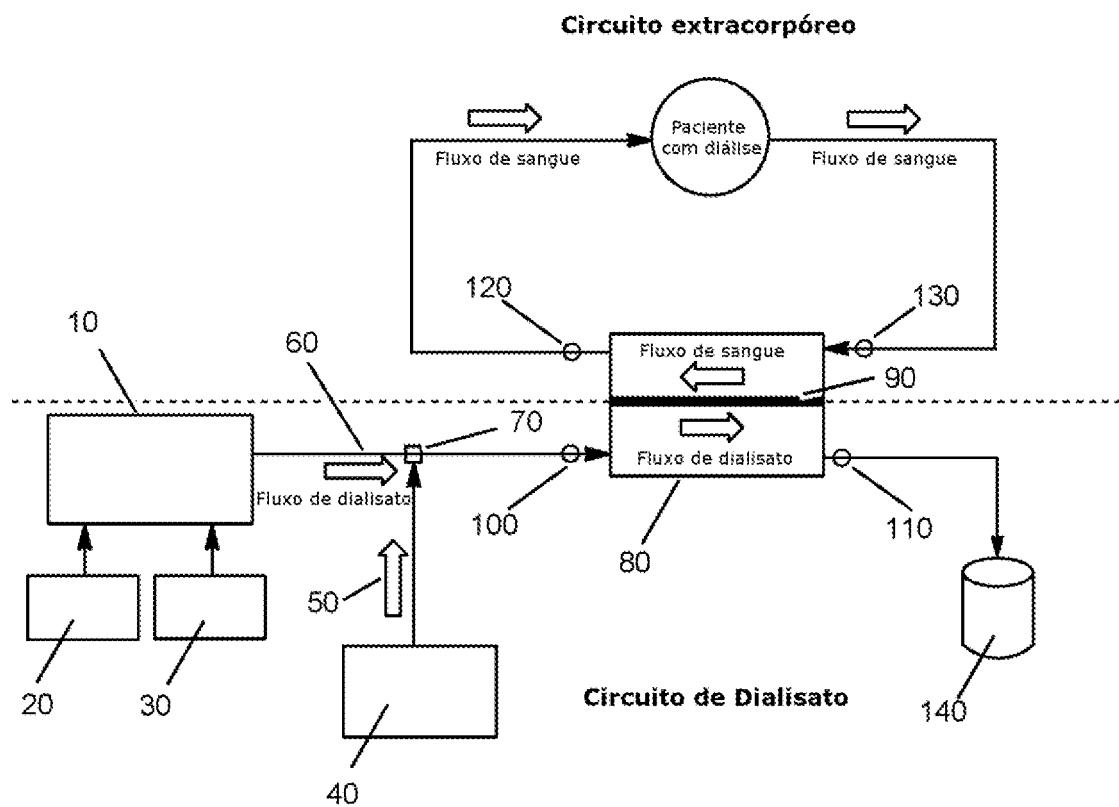
130. Método de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo fato de** que o pH do dialisado enriquecido com tiossulfato é aproximadamente 7,4.

131. Método de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo fato de** que o sujeito é um humano com insuficiência renal crônica.

132. Método de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo fato de** que o sujeito é um humano com insuficiência renal aguda.

133. Método de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo fato de** que o sujeito sofre diálise de três a sete vezes por semana.

FIGURA 1



RESUMO

MÉTODO PARA MANTER OS NÍVEIS FISIOLÓGICOS DE TIOSSULFATO,
MÉTODO PARA PREVENIR ENFARTE DO MIOCÁRDIO, MÉTODO PARA
PREVENIR MORTE SÚBITA CARDÍACA, MÉTODO PARA PREVENIR ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL, MÉTODO PARA PREVENIR DOENÇAS
CARDIOVASCULARES, MÉTODO PARA PREVENÇÃO DE PRESSÃO ALTA,
MÉTODO PARA PREVENIR A ATROSCLEROSE

São aqui fornecidos métodos para manter os níveis fisiológicos de tiossulfato em um sujeito submetido a tratamento de hemodiálise. Também são fornecidos métodos de administração de tiossulfato de sódio farmaceuticamente aceitável a um sujeito em tratamento de hemodiálise.