



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I798203 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：107107745

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 07 日

(51)Int. Cl. : A61K31/04 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61M1/28 (2006.01)

(30)優先權：2017/03/08 美國

62/468,857

(71)申請人：美商希望醫療公司 (美國) HOPE MEDICAL ENTERPRISES, INC., DBA HOPE
PHARMACEUTICALS (US)

美國

(72)發明人：雪曼 奎格 SHERMAN, CRAIG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

期刊 CARLSTRÖM MATTIAS ET AL Peritoneal dialysis impairs nitric
oxide homeostasis and may predispose infants with low systolic
blood pressure to cerebral ischemia NITRIC OXIDE vol. 58 2016 pages
1-37

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：1 共 44 頁

(54)名稱

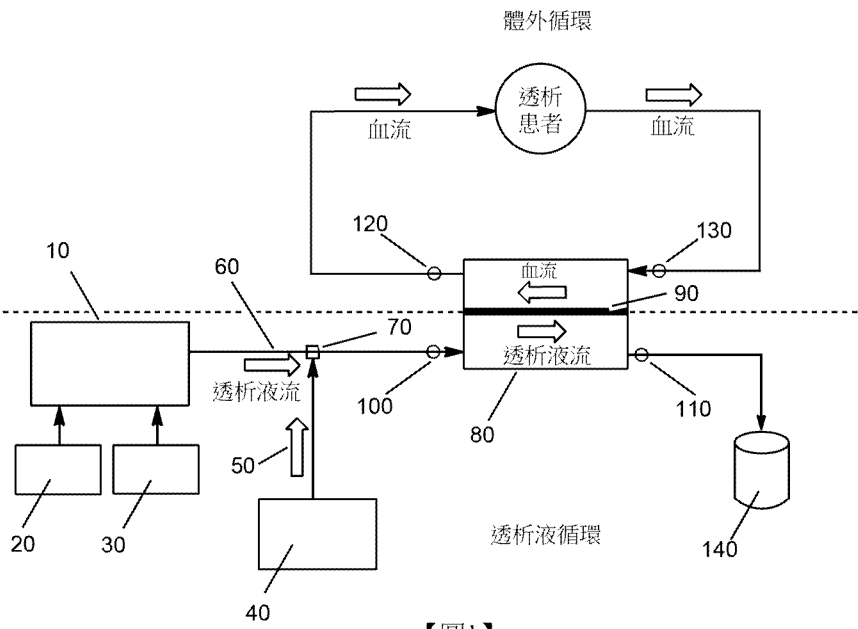
亞硝酸鈉之透析中用途

(57)摘要

本文中提供用於維持進行血液透析之個體體內之亞硝酸根生理含量的方法。本文亦提供向進行血液透析之個體投與醫藥學上可接受之亞硝酸鈉的方法。

Provided herein are methods for maintaining physiological levels of nitrite in a subject undergoing hemodialysis. Also provided herein are methods of administering pharmaceutically acceptable sodium nitrite to a subject undergoing hemodialysis.

指定代表圖：



【圖1】

符號簡單說明：

- 10 . . . 透析機
- 20 . . . 酸濃縮溶液
- 30 . . . 碳酸氫鹽濃縮溶液
- 40 . . . 包含亞硝酸鈉之水溶液
- 50 . . . 包含亞硝酸鈉之水溶液流
- 60 . . . 透析液管
- 70 . . . 閥
- 80 . . . 透析器
- 90 . . . 透析器膜
- 100 . . . 偵測點透析器膜「前」
- 110 . . . 偵測點透析器膜「後」
- 120 . . . 偵測點「V」
- 130 . . . 偵測點「A」
- 140 . . . 用過的透析液



I798203

【發明摘要】

【中文發明名稱】

亞硝酸鈉之透析中用途

【英文發明名稱】

INTRADIALYTIC USE OF SODIUM NITRITE

【中文】

本文中提供用於維持進行血液透析之個體體內之亞硝酸根生理含量的方法。本文亦提供向進行血液透析之個體投與醫藥學上可接受之亞硝酸鈉的方法。

【英文】

Provided herein are methods for maintaining physiological levels of nitrite in a subject undergoing hemodialysis. Also provided herein are methods of administering pharmaceutically acceptable sodium nitrite to a subject undergoing hemodialysis.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

- 10 透析機
- 20 酸濃縮溶液
- 30 碳酸氫鹽濃縮溶液
- 40 包含亞硝酸鈉之水溶液
- 50 包含亞硝酸鈉之水溶液流
- 60 透析液管

70	閥
80	透析器
90	透析器膜
100	偵測點透析器膜「前」
110	偵測點透析器膜「後」
120	偵測點「V」
130	偵測點「A」
140	用過的透析液

【發明說明書】

【中文發明名稱】

亞硝酸鈉之透析中用途

【英文發明名稱】

INTRADIALYTIC USE OF SODIUM NITRITE

【技術領域】

本文中提供用於維持進行血液透析個體體內之亞硝酸根生理含量的方法。本文亦提供向進行血液透析之個體投與醫藥學上可接受之亞硝酸鈉的方法。

【先前技術】

慢性腎病(CKD)患者經歷腎功能退化，導致代謝廢物之排泄減少。代謝廢物之積累會在數天內危及生命。具有極少或無殘餘腎功能之患者以患有「末期腎病」為特徵。因此，此類患者需要一種替代方式排泄廢物來存活。透析係排泄廢物之一種方式，該方式涉及將廢物自血液轉移至外部液體中，隨後丟棄(*Am. J. Kidney Dis.* 2002, 39(第1增刊), S1-266)。

透析定義為溶質及水在藉由半滲透的「透析器膜」分開之兩種液體之間移動。在血液透析中，血液流動越過透析器膜之一側，而稱為透析液之水基溶液流動越過另一側。透析器膜含有孔，可以供溶質通過。由於滲透力推動溶質離開高濃度液體，穿過透析器膜孔並進入低濃度液體中，使得該兩種液體中存在之溶質之濃度達到平衡

透析器膜係設計成具有不同孔徑以限制在血液透析期間可以穿過的溶質。在血液透析期間，自血液移除過量的可以擴散穿過透析器膜之小分子溶質可能係有害的。

血液含有小分子量溶質，諸如亞硝酸根(NO_2^-)。亞硝酸根陰離子之分子量係46道爾頓(Dalton)。已確定，亞硝酸根係人體中一氧化氮之生理儲集器(Gladwin, PCT/US2004/021985, 申請日期2004年7月9日)。健康個體之血液中之亞硝酸根濃度係約300奈莫耳濃度。

醫療儀器促進協會(Association for the Advancement of Medical Instrumentation, AAMI)建立了有關透析用水中硝酸根含量之品質規格限制(最大為2 mg/L, 亦即, 2 ppm)(#ANSI/AAMI/ISO 13959:2009)。AAMI亦規定，水中之硝酸根含量應當使用「鎘還原法」量測。在此方法中，使樣品通過含有粒狀銅-鎘之管柱以將硝酸根還原成亞硝酸根。隨後，藉由用對胺基苯磺醯胺重氮化並與N-(1-萘基)-乙二胺二鹽酸鹽偶合以形成帶較深顏色之偶氮染料，用分光計量測該染料，由此測定亞硝酸根(美國環境保護署(U. S. Environmental Protection Agency), 國家環境方法索引(National Environmental Methods Index), 可在線得到 www.nemi.gov/methods/method_summary/5121)。此測試方法不能區分硝酸根與亞硝酸根。相反，該方法實際上係量測硝酸根與亞硝酸根兩者。因此，由於AAMI所指定之測試方法不能區分硝酸根與亞硝酸根，故AAMI有關硝酸根之品質規格係限制透析用水中硝酸根及亞硝酸根之總和。因此，有關硝酸根之AAMI品質規格實際上係有關透析用水中硝酸根及亞硝酸根之總和的限制。

心肌梗塞與血液亞硝酸根含量降低有關(Kehmeier等人, *Free Radic. Biol. Med.* 2008, 44, 1945-1950)。在心肌缺血中，亞硝酸根經還原成一氧化氮。由於一氧化氮係血管擴張劑，故亞硝酸根還原成一氧化氮藉由使缺血組織中之血流量增加來保護心臟功能。只要血液中有亞硝酸根可用，

就會存在此有益作用。當無法持續血管擴張時，亞硝酸根耗竭可能為組織缺血進展至梗塞之促成因素(Landmesser等人, *Curr. Opin. Cardiol.* 2005, 20, 547-551)。

心血管疾病在需要長期血液透析之患者之所有死亡病例中佔半數以上(Go等人, *N. Eng. J. Med.* 2004, 351, 1296-1305)。在透析治療開始的12小時時間內猝死事件之風險增加1.7倍。猝死事件在透析程序本身期間及治療後均有增加(Bleyer等人, *Kidney Int.* 2006, 12, 2268-2273)。

同時，血漿中亞硝酸根之濃度在血液透析之第一個小時內降低超過60%且在四小時血液透析期之後續數小時內仍明顯下降(Bryan等人, *Free Radic. Biol. Med.* 2013, 58, 46-51)。

亞硝酸鈉可以藉由靜脈內注射投與血液中；不過，由於其在血液透析期間迅速地移除，故透析患者無法有效維持生理含量。目前，尚無用於維持經歷血液透析患者之血液中之亞硝酸根生理含量的有效方法。亦無用於在血液透析期間向患者投與亞硝酸鈉的令人滿意之方法。

【發明內容】

本發明提供用於維持進行血液透析個體體內之亞硝酸根生理含量的方法。本發明亦提供用於預防進行血液透析之個體心肌梗塞、心因性猝死、中風、心血管疾病、高血壓、肺高血壓及/或腎高血壓的方法。本發明亦提供用於向進行血液透析之個體投與亞硝酸鈉的方法。

在一些實施例中，本文中提供用於維持進行血液透析之個體體內之亞硝酸根生理含量的方法，該等方法包含使該個體之血液與透析器膜透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻

加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一些實施例中，本文亦提供用於維持進行血液透析之個體體內之亞硝酸根生理含量的方法，該等方法包含使該個體之血液與摻加亞硝酸鹽之透析液透析中接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一些實施例中，本文亦提供用於預防進行透析之個體心肌梗塞的方法，該等方法包含使該個體之血液與透析器膜透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一些實施例中，本文亦提供用於預防進行透析之個體心因性猝死的方法，該等方法包含使該個體之血液與透析器膜透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一些實施例中，本文亦提供用於預防進行透析之個體中風的方法，該等方法包含使該個體之血液與透析器膜透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透

析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一些實施例中，本文亦提供用於預防進行透析之個體的包括心絞痛、腦血管痙攣、跛行、嚴重肢體缺血、周邊血管疾病及鐮狀細胞危象在內之以組織缺血為特徵之心血管疾病的方法，該等方法包含使該個體之血液與透析器膜透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一些實施例中，本文亦提供用於預防進行透析之個體高血壓、肺高血壓及腎高血壓的方法，該等方法包含使該個體之血液與透析器膜透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮液及碳酸氫鹽濃縮液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一些實施例中，本文亦提供用於向進行透析之個體投與亞硝酸鈉的方法，該等方法包含使該個體之血液與透析器膜透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

【圖式簡單說明】

圖1係透析液、患者血液及包含亞硝酸鈉之水溶液之流動路徑中各元件的示意圖。(10)透析機；(20)酸濃縮溶液；(30)碳酸氫鹽濃縮溶液；(40)包含亞硝酸鈉之水溶液；(50)包含亞硝酸鈉之水溶液流；(60)透析液管；(70)閥；(80)透析器；(90)透析器膜；(100)偵測點透析器膜「前」；(110)偵測點透析器膜「後」；(120)偵測點「V」；(130)偵測點「A」；(140)用過的透析液。

【實施方式】**交叉參考**

本申請案要求2017年3月8日提交的美國臨時專利申請案第62/468,857號之優先權，該案之內容以全文引用的方式併入本文中。

以下詳細說明不應視為限制性意義，而僅用於說明本文中提供之實施例的目的。

為便於理解本文所闡述之本發明，下文定義多個術語。

大體而言，本文所使用之命名法以及本文所描述之無機化學、分析化學、有機化學、藥物化學及藥理學中之實驗室程序係此項技術中熟知且常用的。除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語一般具有與熟習本發明所屬領域之普通技術者通常所理解相同之含義。除非另外說明，否則在本文中關於一個術語使用複數個定義之情況下，以此部分中之定義為準。

術語「個體」係指動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠或小鼠。關於例如哺乳動物個體，諸如人類個體之術語「個體」與「患者」在本文中可互換使用。在一

個實施例中，個體患有本文中提供之疾病、病症或病狀或有患本文中提供之疾病、病症或病狀的風險。在另一個實施例中，個體患有疾病、病症或病狀或有患疾病、病症或病狀之風險，其中該疾病、病症或病狀，或其症狀可以藉由投與亞硝酸鈉治療、預防或改善。在另一實施例中，個體係經歷常規血液透析之末期腎病(ESRD)患者。在另一個實施例中，個體係進行透析以將血液中之廢物減少至安全含量的具有部分或無腎功能之患者。在另一個實施例中，進行血液透析之個體體內之穩態血漿及唾液亞硝酸酸根濃度由於約3至約5小時之血液透析而明顯降低。在另一個實施例中，個體之血漿亞硝酸根含量低於正常生理含量。

術語「治療(treat/treating/treatment)」意欲包括緩解或消除病症、疾病或病狀，或與該病症、疾病或病狀相關聯之一或多種症狀；或緩解或根除該病症、疾病或病狀本身之起因。

術語「預防(prevent/preventing/prevention)」意欲包括一種實現以下目的之方法：延緩及/或阻止病症、疾病或病狀及/或其伴隨症狀之發作；防止個體罹患疾病；或降低個體罹患病症、疾病或病狀之風險。

一般而言，習知透析液定義為迄今為止已知的任何調配物，無論是否為專用的，包括近來取得專利權之調配物。該等調配物中有許多係專門調配用於滿足特定類型之需要。舉例而言，美國專利第6,436,969號揭示含有AGE抑制劑之組合物，美國專利第5,869,444號要求含有滲透有效之肽混合物的溶液，美國專利第6,306,836號及第6,380,163號揭示利用胺基酸實現滲透平衡的腹膜透析溶液。

術語「碳酸氫鹽濃縮溶液」係指包含碳酸氫鹽或碳酸氫鹽與滿足或超過ANSI/AAMI/ISO#13959:2009中所列當前血液透析用水品質標準之

水(下文稱為「純化水」)之混合物的水溶液。位於明尼蘇達明尼阿波利斯(Minneapolis, Minnesota)之Minntech Renal Systems供應Centrisol[®]碳酸氫鹽濃縮物粉末MB-330。每袋Centrisol[®]碳酸氫鹽濃縮物粉末45X MB-330含有約650公克碳酸氫鈉。將一袋內含物與純化水混合以製備約8公升透析用碳酸氫鹽濃縮溶液。

術語「酸濃縮溶液」係指包含酸或酸與純化水之混合物的水溶液。酸之代表性實例包括(但不限於)鹽酸、乙酸、檸檬酸及過乙酸。位於明尼蘇達州明尼阿波利斯的Minntech Renal Systems供應Centrisol[®]酸濃縮物45X SB-111。每袋Centrisol[®]酸濃縮物粉末45X含有乙酸鹽、碳酸氫鹽、鈣、氯化物、右旋糖、鎂及鉀。一體積份之酸濃縮物應當與1.72體積份適當混合之MB-330系列碳酸氫鈉濃縮物及42.28體積份純化水混合以製備45體積份之透析液。

術語「透析機」係包含體外循環及透析液循環的一種機器。體外循環另外包含管、血液泵、肝素泵、腎，及針對血流量、血壓及氣泡之監測器。透析液循環另外包含透析液管、透析液泵及針對透析液流量、透析液壓力及氣泡之監測器。目前，透析機利用自動配料系統以特定比例混合酸濃縮溶液、碳酸氫鹽濃縮溶液及純化水，得到常用透析液。透析用濃縮溶液(酸及碳酸氫鹽)通常由製造商以添加至大儲集器中之純化水中的預混合粉末(如碳酸氫鹽粉末)形式或以即用溶液(如酸濃縮液)形式供應。透析用濃縮溶液經泵送至透析機中之腔室中，在該腔室中，將其與純化水混合以製備透析液。

術語「透析液管」係指連接透析機及透析器之管。

術語「透析器」意欲包括含合成或半合成半透膜(下文稱為「透析器

膜)」的人工腎，該半透膜由包括(但不限於)乙酸纖維素、cupraphane、聚丙烯腈、聚甲基丙烯酸甲酯或聚砜製成。血液在該膜之一側且透析液在另一側持續流動而允許移除血液中之廢物。人工腎可以用於執行血液透析，在此期間，擴散係移除溶質之主要機制。另一方面，血液過濾(又稱為血液透析過濾及透濾)依賴於超過濾及對流轉運而非擴散作用來移動溶質跨過高孔隙率半透膜。

術語「未摻加之透析液」係指由透析機混合並在包含亞硝酸鈉之水溶液經由閥添加至透析液管之前泵送至透析液管中以流至透析器膜的透析液。

術語「摻加亞硝酸鹽之透析液」係指在包含亞硝酸鈉之水溶液經由閥添加至透析液管中之後存在於透析液管中的透析液。

術語「治療有效量」意欲包括在投與時足以預防所治療病症、疾病或病狀之一或多種症狀之發展或在一定程度上緩解該一或多種症狀的化合物之量。術語「治療有效量」亦指足以在細胞、組織、系統、動物或人體中引起研究人員、獸醫、醫生或臨床醫師所尋求之生物或醫學反應的化合物之量。在一個實施例中，治療有效量係足以將個體之血液亞硝酸根含量維持在約生理含量的量。

術語「約」或「大約」意謂如由一般熟習此項技術者所測定的特定值之可接受誤差，其部分取決於如何量測或測定該值。在一些實施例中，術語「約」或「大約」意謂在1、2、3或4個標準差範圍內。在一些實施例中，術語「約」或「大約」意謂在給定值或範圍之15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%之範圍內。在一些實施例中，預期前有術語「約」或「大約」之值係準確的。

術語亞硝酸根之「正常生理含量」意謂健康成年個體中存在之亞硝酸根含量。在一個實施例中，個體體內亞硝酸根之正常生理含量係約300奈莫耳濃度。

亞硝酸鈉

在一些實施例中，本文所提供之方法包含使用純化形式之亞硝酸鈉(NaNO_2)，又稱為亞硝酸單鈉鹽。在一個實施例中，本文中提供醫藥學上可接受之亞硝酸鈉。在另一個實施例中，本文中提供滿足FDA有關醫藥用亞硝酸鈉之一個、多於一個或全部標準的亞硝酸鈉形式。在一個實施例中，醫藥學上可接受之亞硝酸鈉係2010年2月10日提交之美國專利公開案第2010/0203172號中所揭示之亞硝酸鈉，該案以全文引用的方式併入本文中。

在一個實施例中，醫藥學上可接受之亞硝酸鈉係白色至灰白色固體。

在一個實施例中，根據USP XXXII(2009)中之方法<191>所測定，醫藥學上可接受之亞硝酸鈉在有關鈉之鑑別測試中呈陽性。

在一個實施例中，根據USP XXXII(2009)中之方法<191>所測定，醫藥學上可接受之亞硝酸鈉在有關亞硝酸根之鑑別測試中呈陽性。

在一個實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不低於約97重量%及/或不超過約101重量%之亞硝酸鈉。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中亞硝酸鈉之量係根據USP比色檢定(USP XXXII(2009))測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中亞硝酸鈉之量係藉由離子層析法測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中亞硝酸鈉之量係藉由離子層析法結合如本文中所描述之抑制型電導偵測來測定。

在另一個實施例中，當在25°C下於10%溶液中量測時，本文中提供之亞硝酸鈉的pH值在約7至約9之間。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉的pH值係使用pH計量測。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉的pH值係根據USP XXXII(2009)中之方法791測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉的乾燥失重不超過約0.25重量%。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉的乾燥失重係根據USP XXXII(2009)中之方法731定量。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉的含水量不超過約0.5重量%。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中的含水量係藉由卡爾費歇爾法(Karl Fischer method)測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中的含水量係根據USP XXXII(2009)中之方法921定量。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之重金屬含量不超過約10 ppm重金屬。本文中提供之亞硝酸鈉中的重金屬含量係根據USP XXXII(2009)中之方法231測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約0.4重量%之硝酸鈉。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中硝酸鈉之量係藉由離子層析法結合如本文中所描述之抑制型電導偵測來測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約0.02重量%之碳酸鈉。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中碳酸鈉之量係藉由將樣品與酸混合以將碳酸鹽轉化成二氧化碳，並將二氧化碳排放至非色散式紅外線偵測器中進行量測來測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約0.005重量%之不溶性物質。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中不溶性物質之

量係藉由以下方式測定：將10公克本文中提供之亞硝酸鈉溶解於100 mL水中，將該溶液加熱至沸騰，保持1小時，過濾該溶液，用熱水洗滌，乾燥，在乾燥器中冷卻並稱重。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約0.005重量%之氯化物。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之氯化物含量係根據USP XXXII(2009)中之方法221測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約0.01重量%之硫酸鹽。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之硫酸鹽含量係根據USP XXXII(2009)中之方法221測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約0.001重量%之鐵。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中的鐵含量係使用感應耦合電漿質譜法(ICP-MS)測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之鐵含量係使用感應耦合電漿-光學發射光譜法(ICP-OES)測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之鐵含量係根據USP XXXII(2009)中之方法241測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約0.01重量%之鈣。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之鈣含量係使用ICP-MS測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之鈣含量係使用火焰發射光譜法(FES)測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約0.005重量%之鉀。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之鉀含量係使用ICP-MS測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之鉀含量係使用FES測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約10 ppm、不超過約100 ppm、不超過約500 ppm、不超過約1000 ppm或不超過5000 ppm之乙醇。在一些實施例中，有機揮發性雜質之含量係根據USP XXXII(2009)中之方法467測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約10 ppm、不超過約100 ppm、不超過約500 ppm、不超過約1000 ppm或不超過3000 ppm之甲醇。在一些實施例中，有機揮發性雜質之含量係根據USP XXXII(2009)中之方法467測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約2.5 ppm、不超過約6 ppm、不超過約8 ppm、不超過約10 ppm、不超過約20 ppm、不超過約25 ppm或不超過約50 ppm之總非揮發性有機碳。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約10 ppm之總非揮發性有機碳(NVOC)或等效之不可吹掃有機碳(NPOC)。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約7.9 ppm之總非揮發性有機碳。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約5.6 ppm之總非揮發性有機碳。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之總非揮發性有機碳係使用本文所描述之方法測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約0.05 ppm之汞。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之汞含量係使用ICP-MS測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之汞含量係使用ICP-OES測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之汞含量係根據USP XXXII(2009)中之方法261測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約2 ppm之鋁。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約0.2 ppm之鋁。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之鋁含量係使用ICP-MS測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之鋁含量係使用ICP-OES測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之鋁含量係根據USP XXXII(2009)中之方法206測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約3 ppm之砷。在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約1 ppm之砷。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之砷含量係使用ICP-MS測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之砷含量係使用ICP-OES測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之砷含量係根據USP XXXII(2009)中之方法211測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約10 ppm(0.001重量%)之防結塊劑。在一些實施例中，防結塊劑係烷基萘磺酸鈉。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中烷基-萘磺酸鈉之量係使用如本文中所描述之質譜法及液相層析法定量。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約0.003重量%之硒。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之硒含量係使用ICP-MS測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之硒含量係使用ICP-OES測定。在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之硒含量係根據USP XXXII(2009)中之方法291測定。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之總好氧微生物負荷計數不超過約100 CFU/g。本文中提供之亞硝酸鈉中之總好氧微生物負荷計數係根據USP XXXII(2009)中之方法61定量。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉中之總酵母及黴菌計數不超過約20 CFU/g。本文中提供之亞硝酸鈉中之總酵母及黴菌計數係根據USP XXXII(2009)中之方法61定量。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉含有不超過約0.25 EU/mg之細菌內毒素。本文中提供之亞硝酸鈉中細菌內毒素之量係根據USP XXXII(2009)中之方法85定量。

在又一實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉係以下述一或多項為特徵：

根據USP比色檢定(USP XXXII(2009))，含有不低於約97重量%及/或不超過約101重量%之亞硝酸鈉；

針對鈉之鑑別測試呈陽性；

針對亞硝酸根之鑑別測試呈陽性；

當在25℃下於10%溶液中量測時具有在約7至約9之間的pH值；

具有不超過約0.25重量%之乾燥失重；

具有不超過約0.5重量%之含水量；

具有不超過約10 ppm之重金屬含量；

含有不超過約0.4重量%之硝酸鈉；

含有不超過約0.02重量%之碳酸鈉；

含有不超過約0.005重量%之不溶性物質；

含有不超過約0.005重量%之氯化物；

含有不超過約0.01重量%之硫酸鹽；

含有不超過約0.001重量%之鐵；

含有不超過約0.01重量%之鈣；

含有不超過約0.005重量%之鉀；

含有不超過約0.1重量%之乙醇或不超過約10 ppm、不超過約100 ppm、不超過約500 ppm、不超過約1000 ppm或不超過5000 ppm之乙醇；

含有不超過約10 ppm、不超過約100 ppm、不超過約500 ppm、不超過約1000 ppm或不超過3000 ppm之甲醇；

具有不超過約2.5 ppm、不超過約5.6 ppm、不超過約6 ppm、不超過約7.9 ppm、不超過約8 ppm、不超過約10 ppm、不超過約20 ppm、不超過約25 ppm或不超過約50 ppm；以及在一個實施例中不超過約10 ppm之總非揮發性有機碳或等效物；

含有不超過約0.05 ppm之汞；

含有不超過約2 ppm之鋁；

含有不超過約3 ppm之砷；

含有不超過約10 ppm之防結塊劑；

含有不超過約0.003%之硒(ICP-OES或等效方法)；

具有不超過約100 CFU/g之總好氧微生物負荷計數；

具有不超過約20 CFU/g之總酵母及黴菌計數；

含有不超過約0.25 EU/mg之細菌內毒素。

在一個實施例中，本文中提供具有本文中提及之特徵中之一或多種的亞硝酸鈉。

維持亞硝酸根之生理含量的方法

本文中提供用於維持進行血液透析之個體體內之亞硝酸根生理含量的方法，該等包含使該個體之血液與透析器膜透析中接觸，該透析器膜亦

與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

本文亦提供用於維持進行血液透析之個體體內之亞硝酸根生理含量的方法，該等方法包含使該個體之血液與摻加亞硝酸鹽之透析液透析中接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一個實施例中，個體係哺乳動物。在另一個實施例中，個體係人類。

在一個實施例中，該個體體內之亞硝酸根生理含量不超過約1微莫耳濃度。在另一個實施例中，該個體體內之亞硝酸根生理含量係在約100奈莫耳濃度與約700奈莫耳濃度之間。在又一實施例中，該個體體內之亞硝酸根生理含量係在約200奈莫耳濃度與約500奈莫耳濃度之間。在又一實施例中，該個體體內之亞硝酸根生理含量係在約250奈莫耳濃度與約400奈莫耳濃度之間。在又一實施例中，該個體體內亞硝酸根之正常生理含量係約300奈莫耳濃度。

在一個實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液中之亞硝酸根濃度不超過約1微莫耳濃度。在另一個實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液中之亞硝酸根濃度係在約100奈莫耳濃度與約700奈莫耳濃度之間。在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液中之亞硝酸根濃度係在約200奈莫耳濃度

與約500奈莫耳濃度之間。在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液中之亞硝酸根濃度係在約250奈莫耳濃度與約400奈莫耳濃度之間。在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液中之亞硝酸根濃度係約300奈莫耳濃度。

在一些實施例中，該包含亞硝酸鈉之水溶液包含不超過約1 mg/L、約2 mg/L、約3 mg/L、約4 mg/L、約5 mg/L、約6 mg/L、約7 mg/L、約8 mg/L、約9 mg/L或約10 mg/L之亞硝酸鈉。

在一些實施例中，該水包含不超過約1 mg/L、約2 mg/L、約3 mg/L、約4 mg/L、約5 mg/L、約6 mg/L、約7 mg/L、約8 mg/L、約9 mg/L或約10 mg/L之亞硝酸根。

在一個實施例中，該包含亞硝酸鈉之水溶液係經由閥添加至該未摻加之透析液中，該閥係在透析液管連接至該透析器之前的位置處附接至該管。在另一個實施例中，該未摻加之透析液以介於約200 mL/min與約1000 mL/min之間之速率流動穿過該透析管。在又一實施例中，該未摻加之透析液以介於約300 mL/min與約900 mL/min之間之速率流動穿過該透析管。在又一實施例中，該未摻加之透析液以介於約400 mL/min與約800 mL/min之間之速率流動穿過該透析管。在又一實施例中，該未摻加之透析液以介於約500 mL/min與約700 mL/min之間之速率流動穿過該透析管。在又一實施例中，該未摻加之透析液以約600 mL/min之速率流動穿過該透析管。

在一個實施例中，該包含亞硝酸鈉之水溶液係經由閥以介於約0 mL/hr與約750 mL/hr之間之速率、以介於約50 mL/hr與約650 mL/hr之間之速率、以介於約100 mL/hr與約550 mL/hr之間之速率、以介於約150

mL/hr與約450 mL/hr之間之速率或以介於約200 mL/hr與約350 mL/hr之間之速率添加至該未摻加之透析液中。在另一個實施例中，該包含亞硝酸鈉之水溶液係經由閥以約250 mL/hr之速率添加至該未摻加之透析液中。

在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值係在約7.0與約8.0之間。在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值係在約7.1與約8.0之間。在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值係在約7.3與約8.0之間。在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值係在約7.3與約7.5之間。在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值係約7.4。

在又一實施例中，該個體係患有慢性腎衰竭之人類。在另一個實施例中，該個體係患有急性腎衰竭之人類。

在又一實施例中，該個體每週進行一至十次血液透析。在又一實施例中，該個體每週進行三至七次血液透析。

在某些實施例中，本文所提供之方法使個體之血漿亞硝酸根含量恢復及/或維持正常生理含量。

預防方法

1. 預防心肌梗塞之方法

在一些實施例中，本文中提供用於預防進行透析之個體心肌梗塞的方法，該等方法包含使該個體之血液與透析器膜透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一些實施例中，本文亦提供用於預防進行血液透析之個體心肌梗塞的方法，該等方法包含使該個體之血液與摻加亞硝酸鹽之透析液透析中接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一個實施例中，個體係哺乳動物。在另一個實施例中，個體係人類。

在某些實施例中，本文所提供之方法使個體之血漿亞硝酸根含量恢復及/或維持正常生理含量。

2. 預防心因性猝死之方法

在一些實施例中，本文中提供用於預防進行透析之個體心因性猝死的方法，該等方法包含使該個體之血液與透析器膜透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一些實施例中，本文亦提供用於預防進行血液透析之個體心因性猝死的方法，該等方法包含使該個體之血液與摻加亞硝酸鹽之透析液透析中接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一個實施例中，個體係哺乳動物。在另一個實施例中，個體係人類。

在某些實施例中，本文所提供之方法使個體之血漿亞硝酸根含量恢復及/或維持正常生理含量。

3. 預防中風之方法

在一些實施例中，本文中提供用於預防進行透析之個體中風的方法，該等方法包含使該個體之血液與透析器膜透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一些實施例中，本文亦提供用於預防進行血液透析之個體中風的方法，該等方法包含使該個體之血液與摻加亞硝酸鹽之透析液透析中接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一個實施例中，個體係哺乳動物。在另一個實施例中，個體係人類。

在某些實施例中，本文所提供之方法使個體之血漿亞硝酸根含量恢復及/或維持正常生理含量。

4. 預防心血管疾病之方法

在一些實施例中，本文中提供用於預防進行透析之個體的包括心絞

痛、腦血管痙攣、跛行、嚴重肢體缺血、周邊血管疾病及鐮狀細胞危象在內之以組織缺血為特徵之心血管疾病的方法，該等方法包含使該個體之血液與透析器膜透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一些實施例中，本文亦提供用於預防進行透析之個體的包括心絞痛、腦血管痙攣、跛行、嚴重肢體缺血、周邊血管疾病及鐮狀細胞危象在內之以組織缺血為特徵之心血管疾病的方法，其包含使該個體之血液與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一個實施例中，個體係哺乳動物。在另一個實施例中，個體係人類。

在某些實施例中，本文所提供之方法使個體之血漿亞硝酸根含量恢復及/或維持正常生理含量。

5. 預防高血壓、肺高血壓及腎高血壓之方法

在一些實施例中，本文中提供用於預防進行透析之個體高血壓、肺高血壓及腎高血壓的方法，該等方法包含使該個體之血液與透析器膜透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻

加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮液及碳酸氫鹽濃縮液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一些實施例中，本文亦提供用於預防進行透析之個體高血壓、肺高血壓及腎高血壓的方法，該等方法包含使該個體之血液與摻加亞硝酸鹽之透析液透析中接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一些實施例中，肺高血壓係新生兒肺高血壓、原發性肺高血壓或繼發性肺高血壓。

在一個實施例中，個體係哺乳動物。在另一個實施例中，個體係人類。

在某些實施例中，本文所提供之方法使個體之血漿亞硝酸根含量恢復及/或維持正常生理含量。

在某些實施例中，段落[A]-[B]之實施例適用於本文中提供之所有方法。(段落[A])

在一個實施例中，該個體體內之亞硝酸根生理含量不超過約1微莫耳濃度。在另一個實施例中，該個體體內之亞硝酸根生理含量係在約100奈莫耳濃度與約700奈莫耳濃度之間。在又一實施例中，該個體體內之亞硝酸根生理含量係在約200奈莫耳濃度與約500奈莫耳濃度之間。在又一實施例中，該個體體內之亞硝酸根生理含量係在約250奈莫耳濃度與約400奈莫耳濃度之間。在又一實施例中，該個體體內亞硝酸根之生理含量係約300奈莫耳濃度。

在一個實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液中之亞硝酸根濃度不超過約1微莫耳濃度。在另一個實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液中之亞硝酸根濃度係在約100奈莫耳濃度與約700奈莫耳濃度之間。在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液中之亞硝酸根濃度係在約200奈莫耳濃度與約500奈莫耳濃度之間。在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液中之亞硝酸根濃度係在約250奈莫耳濃度與約400奈莫耳濃度之間。在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液中之亞硝酸根濃度係約300奈莫耳濃度。

在一些實施例中，該包含亞硝酸鈉之水溶液包含不超過約1 mg/L、約2 mg/L、約3 mg/L、約4 mg/L、約5 mg/L、約6 mg/L、約7 mg/L、約8 mg/L、約9 mg/L或約10 mg/L之亞硝酸鹽。

在一些實施例中，該水包含不超過約1 mg/L、約2 mg/L、約3 mg/L、約4 mg/L、約5 mg/L、約6 mg/L、約7 mg/L、約8 mg/L、約9 mg/L或約10 mg/L之亞硝酸根。

在一個實施例中，該包含亞硝酸鈉之水溶液係經由閥添加至該未摻加之透析液中，該閥係在透析液管連接至該透析器之前的位置處附接至該管。在另一個實施例中，該未摻加之透析液以介於約200 mL/min與約1000 mL/min之間之速率流動穿過該透析管。在又一實施例中，該未摻加之透析液以介於約300 mL/min與約900 mL/min之間之速率流動穿過該透析管。在又一實施例中，該未摻加之透析液以介於約400 mL/min與約800 mL/min之間之速率流動穿過該透析管。在又一實施例中，該未摻加之透析液以介於約500 mL/min與約700 mL/min之間之速率流動穿過該透析管。在又一實施例中，該未摻加之透析液以約600 mL/min之速率流動穿

過該透析管。

在一個實施例中，該包含亞硝酸鈉之水溶液係經由閥以介於約0 mL/hr與約750 mL/hr之間之速率、以介於約50 mL/hr與約650 mL/hr之間之速率、以介於約100 mL/hr與約550 mL/hr之間之速率、以介於約150 mL/hr與約450 mL/hr之間之速率或以介於約200 mL/hr與約350 mL/hr之間之速率添加至該未摻加之透析液中。在另一個實施例中，該包含亞硝酸鈉之水溶液係經由閥以約250 mL/hr之速率添加至該未摻加之透析液中。

在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值係在約7.0與約8.0之間。在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值係在約7.1與約8.0之間。在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值係在約7.3與約8.0之間。在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值係在約7.3與約7.5之間。在又一實施例中，該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值係約7.4。

在又一實施例中，該個體係患有慢性腎衰竭之人類。在另一個實施例中，該個體係患有急性腎衰竭之人類。

在又一實施例中，該個體每週進行一至十次血液透析。在又一實施例中，該個體每週進行三至七次血液透析。(段落[B])

在一個實施例中，如藉由自偵測點「前」(100)或偵測點「後」(110)獲取之樣品中量測的硝酸鹽含量所反映，該摻加亞硝酸鹽之透析液具有小於約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%、約1%、約0.4%或約0.1%之亞硝酸鹽分解。

投與方法

在一些實施例中，用於向進行透析之個體投與亞硝酸鈉的方法，該

等方法包含使該個體之血液與透析器膜透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至該未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一些實施例中，本文亦提供用於向進行血液透析之個體投與亞硝酸鈉的方法，該等方法包含使該個體之血液與摻加亞硝酸鹽之透析液透析中接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

在一個實施例中，如藉由自偵測點「前」(100)或偵測點「後」(110)獲取之樣品中量測的硝酸鹽含量所反映，該摻加亞硝酸鹽之透析液具有小於約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%、約1%、約0.4%或約0.1%之亞硝酸鹽分解。

組合療法

在一些實施例中，本文中提供之亞硝酸鈉亦可與可用於治療及/或預防本文中提供之疾病及病狀的其他治療劑組合或組合使用。

如本文所使用，術語「與……組合」包括使用超過一種療法(例如一或多種預防劑及/或治療劑)。然而，術語「與……組合」之使用不會限制向患有疾病或病症之個體投與療法(例如預防劑及/或治療劑)的次序。第一療法(例如預防劑或治療劑，諸如本文中提供之化合物)可以在向個體投與第二療法(例如預防劑或治療劑)之前(例如之前約5分鐘、約15分鐘、約30

分鐘、約45分鐘、約1小時、約2小時、約4小時、約6小時、約12小時、約24小時、約48小時、約72小時、約96小時、約1週、約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約8週或約12週)、同時或之後(例如之後約5分鐘、約15分鐘、約30分鐘、約45分鐘、約1小時、約2小時、約4小時、約6小時、約12小時、約24小時、約48小時、約72小時、約96小時、約1週、約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約8週或約12週)投與。三合一療法亦涵蓋在本文中。

如本文所使用，術語「協同作用」包括本文中提供之亞硝酸鈉與曾用於或當前正用於治療、預防或管理疾病或病症之另一療法(例如預防劑或治療劑)的組合，該組合比該等療法之加和作用有效。療法組合(例如預防劑或治療劑之組合)的協同作用允許對患有病症之個體使用較低劑量的一或多種療法及/或以較低頻率投與該等療法。利用較低之療法(例如預防劑或治療劑)劑量及/或不太頻繁地投與該療法能夠降低與向個體投與該療法有關之毒性，同時不會降低該療法在預防或治療病症方面之功效。另外，協同作用可以改良藥劑在預防或治療病症方面之功效。最後，療法組合(例如，預防劑或治療劑之組合)之協同作用可以避免或減少與使用任一單獨療法相關之不良或不希望的副作用。

本文中提供之亞硝酸鈉可以與另一治療劑組合或交替投與。在組合療法中，有效劑量之兩種或兩種以上藥劑係一起投與，而在交替或依序分步療法中，有效劑量之各藥劑係連續或依序投與。所給與之劑量將取決於該藥物之吸收、失活及排泄速率以及熟習此項技術者已知之其他因素。應注意，劑量值亦將隨待緩解之病狀的嚴重程度而變化。亦應理解，對於任何特定個體，應根據個體需要及投與組合物或監督組合物之投與之個人的

專業判斷，隨時間調整具體劑量方案及時程。

本文中提供之亞硝酸鈉可以與其他種類之化合物組合投與，包括(但不限於)內皮素轉化酶(ECE)抑制劑，諸如磷醯二肽；凝血脂素受體拮抗劑，諸如伊非曲班(ifetroban)；鉀通道開放劑；凝血酶抑制劑，諸如水蛭素(hirudin)；生長因子抑制劑，諸如PDGF活性調節子；血小板活化因子(PAF)拮抗劑；抗血小板劑，諸如GPIIb/IIIa阻斷劑(例如阿昔單抗(abciximab)、埃替非巴肽(eptifibatide)及替羅非班(tirofiban))、P2Y₁₂(AC)拮抗劑(例如克羅匹多(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidine)及CS-747)及阿司匹林(aspirin)；抗凝血劑，諸如華法林(warfarin)；低分子量肝素，諸如依諾肝素(enoxaparin)；因子VIIa抑制劑及因子Xa抑制劑；腎素抑制劑；中性內肽酶(NEP)抑制劑；血管肽酶抑制劑(NEP-ACE雙重抑制劑)，諸如奧馬曲拉(omapatrilat)及吉莫曲拉(gemopatrilat)；HMG CoA還原酶抑制劑，諸如普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、NK-104(又稱為伊伐他汀(itavastatin)、尼伐他汀(nisvastatin)或尼貝伐他汀(nisbastatin))及ZD-4522(又稱為羅素他汀(rosuvastatin)、阿伐他汀(atavastatin)或維沙他汀(visastatin))；角鯊烯合成酶抑制劑；纖維酸酯；膽酸鉍合劑，諸如降膽敏(questran)；菸酸；抗動脈粥樣硬化劑，諸如ACAT抑制劑；MTP抑制劑；鈣通道阻斷劑，諸如苯磺酸胺氯地平(amlodipine besylate)；鉀通道活化劑； α -腎上腺素激導性劑； β -腎上腺素激導性劑，諸如卡維地洛(carvedilol)及美托洛爾(metoprolol)；抗心律不齊藥；利尿劑，諸如氯噻嗪(chlorothiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氟甲噻嗪(flumethiazide)、氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)、苄氟甲噻嗪

(bendroflumethiazide)、甲基氯噻嗪(methylchlorothiazide)、三氯噻嗪(trichloromethiazide)、多噻嗪(polythiazide)、苯并噻嗪、依他尼酸(ethacrynic acid)、替尼酸(ticrynafen)、氯噻酮(chlorthalidone)、呋塞米(furosenide)、莫唑胺(muzolimine)、布美他尼(bumetanide)、胺苯喋啶(triamterene)、胺氯吡脒(amiloride)及螺內酯；溶栓劑，諸如組織纖維蛋白溶酶原活化因子(tPA)、重組tPA、鏈激酶、尿激酶、尿激酶原及茴香醯化纖維蛋白溶酶原鏈激酶活化劑複合物(APSAC)；抗糖尿病劑，諸如雙胍(例如二甲雙胍(metformin))、葡萄糖苷酶抑制劑(例如阿卡波糖(acarbose))、胰島素、美格替耐(meglitinides)(例如瑞格列奈(repaglinide))、磺醯脲(例如格列美脲(glimepiride)、格列本脲(glyburide)及格列吡嗪(glipizide))、噻唑啉二酮(例如曲格列酮(troglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)及吡格列酮(pioglitazone))及PPAR- γ 促效劑；鹽皮質激素受體拮抗劑，諸如螺內酯及依普利酮(eplerenone)；生長激素促分泌物；aP2抑制劑；磷酸二酯酶抑制劑，諸如PDE III抑制劑(例如西洛他唑(cilostazol))及PDE V抑制劑(例如西地那非(sildenafil)、他達拉非(tadalafil)及伐地那非(vardenafil))；蛋白質酪胺酸激酶抑制劑；抗炎劑；抗增生劑，諸如甲胺喋呤(methotrexate)、FK506(他克莫司(tacrolimus))、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)；化學治療劑；免疫抑制劑；抗癌劑及細胞毒性劑(例如烷基化劑，諸如氮芥(nitrogen mustard)、磺酸烷基酯、亞硝基脲、伸乙亞胺及三氮烯)；抗代謝物，諸如葉酸拮抗劑、嘌呤類似物及嘧啶類似物；抗生素，諸如蒽環黴素(anthracycline)、博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、放線菌素d(dactinomycin)及普卡黴素(plicamycin)；酶，

諸如L-天冬醯胺酶；法呢基-蛋白質轉移酶抑制劑；激素劑，諸如糖皮質激素(例如可的松(cortisone))、雌激素/抗雌激素、雄激素/抗雄激素、孕激素及黃體成長激素釋放激素拮抗劑，及乙酸奧曲肽(octreotide acetate)；微管破壞劑，諸如海鞘素(ecteinascidin)；微管穩定劑，諸如太平洋紫杉醇(pacitaxel)、多西他賽(docetaxel)及埃博黴素A-F；植物源性產物，諸如長春花生物鹼(vinca alkaloid)、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)及紫杉烷；以及拓撲異構酶抑制劑；戊烯基-蛋白質轉移酶抑制劑；以及環孢菌素(cyclosporin)；類固醇，諸如潑尼松(prednisone)及地塞米松(dexamethasone)；細胞毒性藥物，諸如硫唑嘌呤(azathioprine)及環磷醯胺；TNF- α 抑制劑，諸如替尼達普(tenidap)；抗TNF抗體或可溶性TNF受體，諸如依那西普(etanercept)、雷帕黴素(rapamycin)及來氟米特(leflunimide)；環加氧酶-2 (COX-2)抑制劑，諸如塞內昔布(celecoxib)及羅非考昔(rofecoxib)；及各種的藥劑，諸如亞硝酸鈉羥基脲、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)、金化合物、低分子量藥物、低分子量維生素，及鉑配位錯合物，諸如順鉑(cisplatin)、賽特鉑(satraplatin)及卡鉑(carboplatin)。

本文中提供之亞硝酸鈉可以與包括銅、氟化物、碘、鐵、錳、鎂、磷、硒、硫代硫酸鹽及鋅在內的天然存在於人類血液中之其他溶質組合投與。

由以下非限制性實例將進一步理解本發明。

實例

如本文所使用，無論是否具體地定義特定縮寫，該等實驗、方法、

方案及實例中所用之符號及慣例均與當代科學文獻，例如美國化學會志(American Chemical Society)或生物化學雜誌(Journal of Biological Chemistry)中所用一致。具體言之(但不限於)，在實例及本說明書通篇可以使用以下縮寫：g(公克)；mg(毫克)；mL(毫升)； μ L(微升)；mM(毫莫耳濃度)； μ M(微莫耳濃度)；nM(奈莫耳濃度)；mmol(毫莫耳)；eq.(當量)；hr或hrs(小時)；min(分鐘)。

對於所有以下實驗及以下實例，可以利用熟習此項技術者已知之標準處理及純化方法。除非另外指示，否則所有溫度均以 $^{\circ}\text{C}$ (攝氏度)表示。除非另外說明，否則所有反應在室溫下進行。以下實例中說明之方法意圖使用具體實例舉例說明可應用之化學且不指示本發明之範圍。

穩定性實驗

以下穩定性實驗(實例1至4)之結果舉例說明當添加酸時亞硝酸鹽水溶液之不穩定性以及當與包含酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之溶液混合以製備透析用透析液時亞硝酸鹽之不穩定性。

藉由離子層析法分析樣品中亞硝酸根之濃度。離子層析儀裝備有電導偵測器、自再生抑制系統、溶離劑產生器及Dionex IonPacAS19分析管柱。針對外部亞硝酸鈉標準品量測並計算樣品中之亞硝酸根濃度。USP亞硝酸鈉參考標準品(物品編號1614454)係測試標準品(United States Pharmacopeia, Rockville, Maryland)。

實例1

國際化學品安全卡(International Chemical Safety Card)關於亞硝酸鈉指示，該化學物質在接觸酸時分解產生有毒的氮氧化物煙氣(國際化學品安全規劃署(International Programme on Chemical Safety)在線訪問

www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_card_id-1120)。

進行實例1係為了確定當添加酸時亞硝酸鈉水溶液之穩定性。使用95-46型Orion氮氧化物(NO_x)電極及pH計測試100 mL濃度為30 mg/mL之亞硝酸鈉溶液樣品中氮氧化物氣體(NO、NO₂、N₂O₃及N₂O₄)之存在。在持續攪拌下，記錄下在連續添加100 μL之0.02 N或1 N鹽酸之後用NO_x電極得到之mV讀數及用pH電極得到之pH值讀數。亞硝酸鈉溶液之初始pH值係8.73。當隨著鹽酸之連續添加，亞硝酸鈉溶液之pH值降低至6.7時，偵測到氮氧化物(偵測極限為1 ppm NO_x)。當亞硝酸鈉溶液之pH值自6.7下降至4.9時，氮氧化物電極之反應自8.0 mV增加至99.5 mV。該等結果證實，亞硝酸鈉當暴露於酸時分解且分解程度與pH值大體上成反比。

實例2

進行實例2係為了確定亞硝酸鈉於透析用碳酸氫鹽濃縮溶液中之穩定性。在室溫下，將300 mg亞硝酸鈉添加至7,700 mL透析用碳酸氫鹽濃縮溶液中。1)在添加亞硝酸鈉之前；2)在添加亞硝酸鈉之後5分鐘；以及3)在添加亞硝酸鈉之後2小時，藉由離子層析法分析透析用碳酸氫鹽濃縮溶液之亞硝酸鹽濃度。表1中呈現之結果顯示，亞硝酸鹽當添加至透析用碳酸氫鹽濃縮溶液中時穩定且不會降解形成硝酸鹽。

表1：透析用碳酸氫鹽濃縮液中之亞硝酸鹽濃度

樣品	預期之亞硝酸鹽濃度	藉由分析測定之亞硝酸鹽濃度	%回收率	硝酸鹽濃度
透析用碳酸氫鹽濃縮溶液	0	未偵測到	NA	未偵測到
5分鐘之後的透析用碳酸氫鹽濃縮液+亞硝酸鈉	38.1 mg/L	38.0 mg/L	100%	未偵測到
2小時之後的透析用碳酸氫鹽濃縮液+亞硝酸鈉溶液	38.1 mg/L	38.5 mg/L	101%	未偵測到

實例3

進行實例3係為了進一步確定當在透析機內與酸濃縮溶液混合時來自實例2之亞硝酸鈉與透析用碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物中亞硝酸鹽之穩定性。

透析機以1份酸濃縮溶液、1.72份碳酸氫鹽濃縮溶液及42.38份純化水之稀釋比率將透析用碳酸氫鹽濃縮溶液(且實例2中添加有亞硝酸鈉)、酸濃縮溶液及純化水混合為臨床實踐中透析機加工之混合透析液。用於此實驗之透析機係Fresenius 2008K血液透析機(Fresenius Medical Care, Waltham, MA)。使用標準生理食鹽水，以旁路模式(透析液及超過濾速率設定為零)啟動該機器。啟動之後，血液透析機在以下設置下以「治療模式」運行：血液流動速率300 mL/min、透析液流動速率600 mL/min、超過濾速率0 mL/min及超過濾時間為25分鐘。當混合透析液離開透析機時，收集混合透析液樣品，並藉由離子層析法分析。

表2中呈現之結果顯示，透析用碳酸氫鹽濃縮溶液中之亞硝酸鹽在透析機內與酸濃縮溶液混合之程序中完全分解。

表2：在血液透析機內混合之後透析液中之亞硝酸鹽濃度

樣品	預期之亞硝酸鹽濃度	藉由分析測定之亞硝酸鹽濃度	%回收率
混合透析液 + 亞硫酸鈉	1.46 mg/L	未偵測到	0%

實例4

進行實例4係為了確定在實驗室中製備出透析液之後，當將亞硝酸鈉添加至透析液中時亞硝酸鹽之穩定性。使用1份酸濃縮溶液、1.72份碳酸氫鹽濃縮溶液及42.38份純化水之稀釋比率，在實驗室中藉由將38.22 mL碳酸氫鹽濃縮溶液及22.22 mL酸濃縮溶液添加至938.56 mL純化水中，製

備出一公升透析液。在24.9℃下，透析液之pH值係7.34。將一毫升3 mg/mL亞硝酸鈉溶液添加至預混合之1L透析液中。在添加亞硝酸鈉溶液之後，在24.4℃下透析液之pH值係7.32。分析添加有亞硝酸鈉之透析液樣品中之亞硝酸鹽濃度。表3中呈現之結果顯示，在添加至預混合之透析液中之後，亞硝酸鹽部分分解。

表3：實驗室中預混合之透析液中的亞硝酸鹽濃度

樣品	預期之亞硝酸鹽濃度	藉由分析測定之亞硝酸鹽濃度	%回收率
混合透析液 + 亞硫酸鈉	2.997 mg/L	1.149 mg/L	38%

實例5

進行實例5係為了確定在Fresenius 2008K血液透析機(Fresenius Medical Care, Waltham, MA)內製備出透析液之後，當將亞硝酸鈉添加至透析液中時亞硝酸鹽之穩定性。藉由將1包Centrisol® MB-330系列碳酸氫鈉濃縮物粉末(650 g)添加至7.7公升純化水中來製備透析用碳酸氫鹽濃縮溶液。

血液透析機將碳酸氫鹽濃縮溶液與酸濃縮溶液以1份酸濃縮溶液、1.72份碳酸氫鹽濃縮溶液及42.38份純化水之稀釋比率混合。使用標準生理食鹽水，以旁路模式(透析液及超過濾速率設定為零)啟動該機器。啟動之後，血液透析機在以下設置下以「治療模式」運行：血液流動速率300 mL/min、透析液流動速率600 mL/min、超過濾速率0 mL/min。

藉由將3 mg亞硝酸鈉溶解於1公升純化水中來製備亞硝酸鈉水溶液。由於所得到的亞硝酸鈉溶液具有約2 mg/L之亞硝酸根陰離子濃度，故此亞硝酸鈉溶液符合AAMI有關硝酸根(及亞硝酸鹽根)之品質規格。使用Alaris® IV輸注泵(8100型, CareFusion, San Diego, CA)將亞硝酸鈉溶液

經由閥(Fresenius透析液樣品閥：部件#650993)直接輸注至血液透析機與透析器之間的透析液管中。該閥係位於透析液管中距透析器上游約八吋處(過濾器前)。兩個取樣口係位於透析器上游四吋(透析器前取樣口)及下游十吋(透析器後取樣口)處，用於收集透析液樣品以藉由離子層析法分析硝酸根。

輸注泵將亞硝酸鈉溶液以250 mL/hr(4.16 mL/min)之速率經由該閥輸注至管中。

標準生理食鹽水以300 mL/min之速率自動脈導管流入透析器中並經由靜脈導管流出透析器。生理食鹽水樣品係自透析器之靜脈側收集。

表4中呈現之結果顯示，當將亞硝酸鈉溶液輸注至透析管中位於血液透析機與透析器膜之間的位置處與該管內之透析液混合時，亞硝酸鹽係穩定的。

表4：在透析液接觸透析器膜之前將亞硝酸鈉溶液添加至透析液管內之透析液中前後透析液中之亞硝酸鹽濃度

樣品	在添加亞硝酸鈉之前之亞硝酸鹽濃度 *(時間=0分鐘)	在添加亞硝酸鈉之後之亞硝酸鹽濃度 *(時間=60分鐘)
透析液+亞硝酸鹽溶液 (透析器之前)	0	451 nM
透析液+亞硝酸鹽溶液 (透析器之後)	0	235 nM
生理食鹽水溶液(透析器之後)	0	183 nM

*由兩個樣品得到之平均結果

表4中呈現之結果顯示，若亞硝酸鹽係自血液透析機中位於該血液透析機與透析器膜之間的位置處添加至未摻加之透析液中，則亞硝酸鹽可以沿透析器通過或穿過透析器。

提供上文所闡述之實例係向一般熟習此項技術者提供如何製備及使用所要求之實施例的完整揭示內容及說明，且不意欲限制本文所揭示之內容的範圍。熟習此項技術者顯而易見之修改意欲在以下申請專利範圍之範圍內。本說明書中所引用之所有公開案、專利及專利申請案皆以引用的方式併入本文中，如同各此類公開案、專利或專利申請案特定地且個別地指示以引用的方式併入一般。

【符號說明】

10	透析機
20	酸濃縮溶液
30	碳酸氫鹽濃縮溶液
40	包含亞硝酸鈉之水溶液
50	包含亞硝酸鈉之水溶液流
60	透析液管
70	閥
80	透析器
90	透析器膜
100	偵測點透析器膜「前」
110	偵測點透析器膜「後」
120	偵測點「V」
130	偵測點「A」
140	用過的透析液

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種亞硝酸鈉之用途，其係用於製備維持進行血液透析之個體體內之亞硝酸根生理含量的藥劑，其中該亞硝酸鈉經製備用於使該個體之血液與透析器膜在透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

【第2項】

一種亞硝酸鈉之用途，其係用於製備預防進行血液透析之個體心肌梗塞的藥劑，其中該亞硝酸鈉經製備用於使該個體之血液與透析器膜在透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

【第3項】

一種亞硝酸鈉之用途，其係用於製備預防進行血液透析之個體心因性猝死的藥劑，其中該亞硝酸鈉經製備用於使該個體之血液與透析器膜在透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

【第4項】

一種亞硝酸鈉之用途，其係用於製備預防進行血液透析之個體中風的藥劑，其中該亞硝酸鈉經製備用於使該個體之血液與透析器膜在透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

【第5項】

一種亞硝酸鈉之用途，其係用於製備預防進行血液透析之個體的包括心絞痛、腦血管痙攣、跛行、嚴重肢體缺血、周邊血管疾病及鐮狀細胞危象在內之以組織缺血為特徵之心血管疾病的藥劑，其中該亞硝酸鈉經製備用於使該個體之血液與透析器膜在透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

【第6項】

一種亞硝酸鈉之用途，其係用於製備預防進行血液透析之個體高血壓的藥劑，其中該亞硝酸鈉經製備用於使該個體之血液與透析器膜在透析中接觸，該透析器膜亦與摻加亞硝酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含亞硝酸鈉之水溶液添加至未摻加之透析液中，其中該未摻加之透析液包含水、酸濃縮溶液及碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物，且其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該個體體內之亞硝酸根生理含量不超過約1微莫耳濃度。

【第8項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該個體體內之亞硝酸根生理含量係在約200奈莫耳濃度與約500奈莫耳濃度之間。

【第9項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該個體體內之亞硝酸根生理含量係約300奈莫耳濃度。

【第10項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該摻加亞硝酸鹽之透析液中亞硝酸根之濃度不超過約1微莫耳濃度。

【第11項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該摻加亞硝酸鹽之透析液中亞硝酸根之濃度係在約200奈莫耳濃度與約500奈莫耳濃度之間。

【第12項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該摻加亞硝酸鹽之透析液中亞硝酸根之濃度係約300奈莫耳濃度。

【第13項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該包含亞硝酸鈉之水溶液包含不超過約3 mg/L之亞硝酸鈉。

【第14項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該水包含不超過約2 mg/L之亞

硝酸根。

【第15項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該包含亞硝酸鈉之水溶液係經由閥添加至該未摻加之透析液中，該閥係在透析液管連接至該透析器之前的位置處附接至該管。

【第16項】

如請求項15之用途，其中該未摻加之透析液以介於約500 mL/min與約700 mL/min之間的速率流動穿過該透析管。

【第17項】

如請求項15之用途，其中該未摻加之透析液以約600 mL/min之速率流動穿過該透析管。

【第18項】

如請求項15之用途，其中該包含亞硝酸鈉之水溶液係經由該閥以介於約100 mL/hr與約550 mL/hr之間的速率添加至該未摻加之透析液中。

【第19項】

如請求項15之用途，其中該包含亞硝酸鈉之水溶液係經由該閥以約250 mL/hr之速率添加至該未摻加之透析液中。

【第20項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值係在約7.3與約7.5之間。

【第21項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該摻加亞硝酸鹽之透析液的pH值係約7.4。

【第22項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該個體係患有慢性腎衰竭之人類。

【第23項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該個體係患有急性腎衰竭之人類。

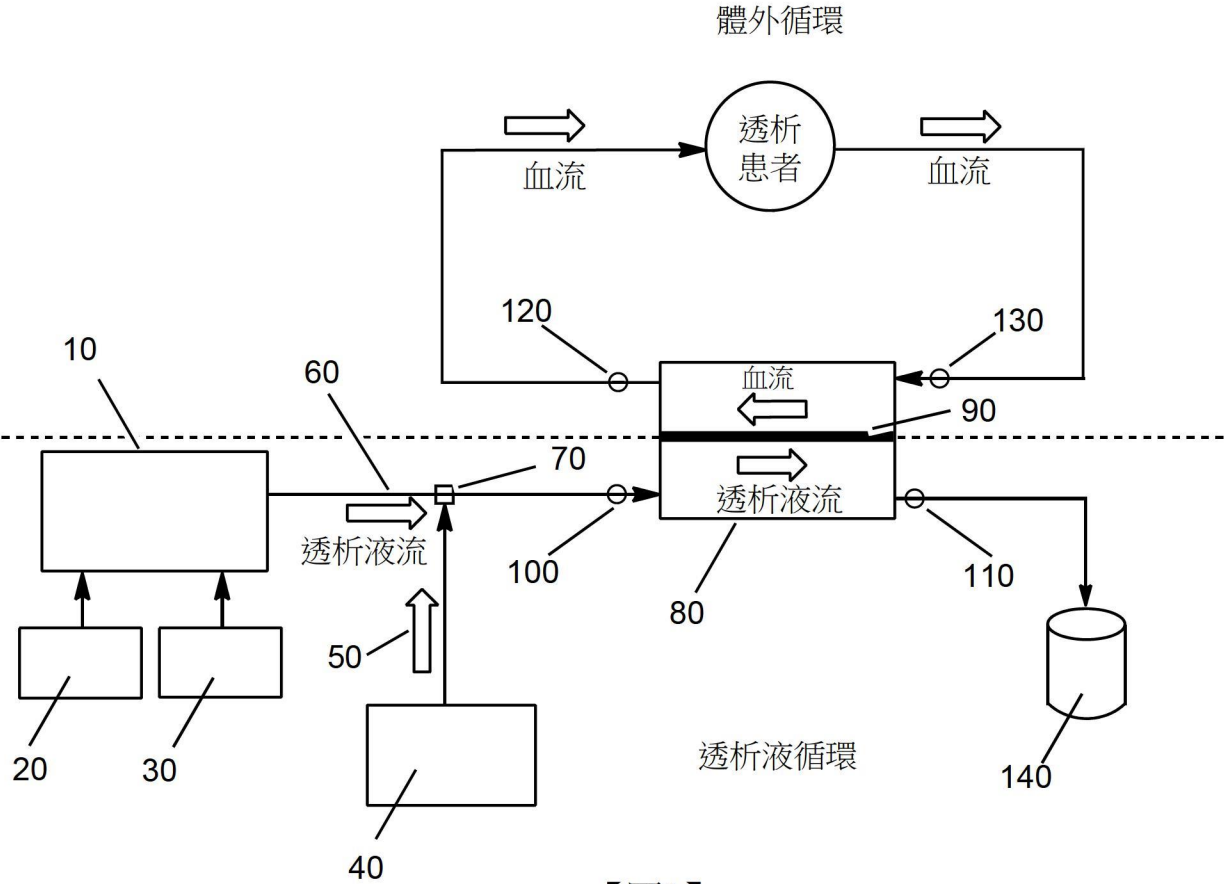
【第24項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該個體每週進行三至七次透析。

【第25項】

如請求項6之用途，其中該個體係患有肺高血壓或腎高血壓之人類。

【發明圖式】



【圖1】