



(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 I869743 B

(45) 公告日：中華民國 114 (2025) 年 01 月 11 日

(21) 申請案號：111149188

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 07 日

(51) Int. Cl. : A61M1/16 (2006.01)

A61K33/04 (2006.01)

A61P7/06 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30) 優先權：2017/03/08 美國

62/468,871

(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：

US 7862530B2

US 2016/0067280A1

審查人員：許瑞峰

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：1 共 48 頁

(54) 名稱

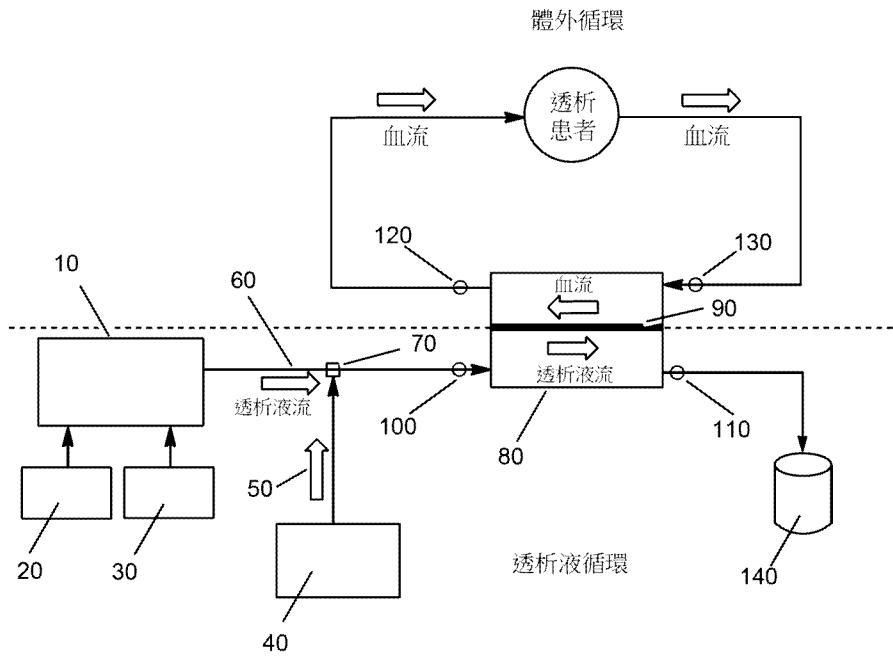
硫代硫酸鈉之透析中用途

(57) 摘要

本文中提供用於維持進行血液透析之個體體內之硫代硫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硫代硫酸鈉的方法。

Provided herein are methods for maintaining physiological levels of thiosulfate in a subject undergoing hemodialysis. Also provided herein are methods of administering pharmaceutically acceptable sodium thiosulfate 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:包含硫代硫酸鈉之水溶液

50:包含硫代硫酸鈉之水溶液流

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



I869743

【發明摘要】

【中文發明名稱】

硫代硫酸鈉之透析中用途

【英文發明名稱】

INTRADIALYTIC USE OF SODIUM THIOSULFATE

【中文】

本文中提供用於維持進行血液透析之個體體內之硫代硫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硫代硫酸鈉的方法。

【英文】

Provided herein are methods for maintaining physiological levels of thiosulfate in a subject undergoing hemodialysis. Also provided herein are methods of administering pharmaceutically acceptable sodium thiosulfate 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: 包含硫代硫酸鈉之水溶液
- 50: 包含硫代硫酸鈉之水溶液流
- 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】

硫代硫酸鈉之透析中用途

### 【英文發明名稱】

INTRADIALYTIC USE OF SODIUM THIOSULFATE

### 【技術領域】

本文中提供用於維持進行血液透析之個體體內之硫代硫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硫代硫酸鈉的方法。

### 【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(Suppl. 1), S1-266)。

透析定義為溶質及水在藉由半滲透「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，諸如硫代硫酸根( $S_2O_3^{2-}$ )。硫代硫酸根陰離子之分子量係約112.13道爾頓(Dalton)。在體內，硫代硫酸根將少量氰根離子轉化成無害產物。硫代硫酸根亦可代謝成硫酸根( $SO_4^{2-}$ )(Gunnison等人, *Environ. Res.* 1981, 24, 432-443；Skarzynski等人, *Nature* 1959, 184, 994-995)。

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硫酸根含量之品質規格限制(最大為100 mg/L，亦即，100 ppm)(#ANSI/AAMI/ISO 13959:2009)。AAMI亦規定，水中之硫酸根含量應當使用「濁度法」量測。在此方法中，用氯化鋇使硫酸根離子沈澱於乙酸介質中，形成大小均一之硫酸鋇晶體。利用光度計量測硫酸鋇懸浮液之吸光度並藉由將讀數與標準曲線相比較來測定硫酸根陰離子濃度(美國公共衛生協會(American Public Health Association), 可在線獲得：<https://law.resource.org/pub/us/cfr/ibr/002/apha.method.4500-so42.1992.pdf>)。該測試方法不能區分硫酸根與硫代硫酸根。相反，該方法實際上係量測硫酸根及硫代硫酸根兩者。因此，有關硫酸根之AAMI品質規格實際上係有關透析用水中硫酸根及硫代硫酸根之總和的限制。

冠狀動脈旁路患者具有較低的血漿硫代硫酸根含量(Ivankovich等人, *Anesthesiology* 1983, 58, 11-17)。冠狀動脈動脈旁路手術通常係建議用於以動脈粥樣硬化引起之心臟動脈明顯變窄及堵塞為特徵的心血管疾病患者。動脈粥樣硬化係以大動脈及中等動脈之血管壁內部形成鈣化斑塊開始的一種慢性發炎性病狀。動脈粥樣硬化之動脈中內腔之鈣礦化促進斑塊形成並使其固化，導致血管變窄(Kalampogias等人, *Med. Chem.* 2016, 12, 103-113)。動脈粥樣硬化斑塊可以使一或多個冠狀動脈明顯變窄。當冠狀

動脈內的血流完全由動脈粥樣硬化斑塊阻塞時，發生心肌梗塞。

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，血漿中硫代硫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。(Freise等人, *Free Radic. Biol. Med.* 2013, 58, 46-51)

硫代硫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硫代硫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硫代硫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硫代硫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動脈粥樣硬化、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硫代硫酸鈉的方法。

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硫代硫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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫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硫代硫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，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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動脈粥樣硬化的方法，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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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

膜亦與摻加硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸根之透析液的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硫代硫酸鈉的方法，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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的pH值大於約7.0。

#### 【圖式簡單說明】

圖1係透析液、患者血液及包含硫代硫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)包含硫代硫酸鈉之水溶液；(50)包含硫代硫酸鈉之水溶液流；(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】

#### 交叉引用

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62/468,871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硫代硫酸鈉治療、預防或改善。在另一個實施例中，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中之穩態血漿硫代硫酸根濃度由於約3至約5小時之血液透析而明顯降低。在另一個實施例中，個體之血漿硫代硫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。位於明尼蘇達州明尼阿波利斯(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。透析用濃縮物(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(如酸濃縮溶液)形式供應。透析用濃縮物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硫代硫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「摻加硫代硫酸鹽之透析液」係指在包含硫代硫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硫代硫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。

術語硫代硫酸根之「正常生理含量」意謂健康成年個體中存在之硫代硫酸根含量。在一個實施例中，個體體內硫代硫酸根之正常生理含量係在1與10微莫耳濃度之間。

在一些實施例中，本文所提供之方法包含使用純化形式之硫代硫酸鈉，諸如五水合硫代硫酸鈉( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ )。在一個實施例中，本文中提供醫藥級硫代硫酸鈉。在另一個實施例中，本文中提供滿足或超過FDA有關醫藥用硫代硫酸鈉之一個、多於一個或全部標準的硫代硫酸鈉形式。在另一個實施例中，本文中提供根據美國聯邦法規(United States Code of Federal Regulations) 21 CFR 211中詳述之良好作業規範(Good Manufacturing Practices, GMP)製造的硫代硫酸鈉形式。在一個實施例中，醫藥學上可接受之硫代硫酸鈉係2010年7月7日提交之美國專利公開案第2011/0008467號中揭示的硫代硫酸鈉，該案以全文引用的方式併入本文中。

在一個實施例中，硫代硫酸鈉係固體。

在一個實施例中，硫代硫酸鈉之外觀係無色晶體。

在一個實施例中，含有硫代硫酸鈉之10%溶液的外觀係澄清且無色的。

在一個實施例中，硫代硫酸鈉係無臭的。

在一個實施例中，本文中提供的含有硫代硫酸鈉之10%溶液中硫代硫酸鈉之存在係藉由在添加數滴碘TS之後呈現黃色來鑑別。

在一個實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中鈉之存在係根據USP XXXII(2009)中之方法191確定，該方法以全文引用的方式併入本文中。

在一個實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中硫代硫酸根之存在係根據USP XXXII(2009)中之方法191確定。

在一個實施例中，本文中提供之五水合硫代硫酸鈉含有以無水情況計算的不低於約99重量%及/或不超過約100.5重量%之硫代硫酸鈉。在一些實施例中，本文中提供之五水合硫代硫酸鈉中無水硫代硫酸鈉之量係根據USP比色分析(USP XXXII(2009))測定。

在一個實施例中，如藉由離子層析法所量測，本文中提供之五水合硫代硫酸鈉含有以無水情況計不低於約98重量%且不超過約102重量%之硫代硫酸鈉。

在一個實施例中，本文中提供之五水合硫代硫酸鈉含有以無水情況計算的不低於約98重量%及/或不超過約102重量%之硫代硫酸鈉。在一些實施例中，本文中提供之五水合硫代硫酸鈉中無水硫代硫酸鈉之量係藉由離子層析法測定。在一些實施例中，本文中提供之五水合硫代硫酸鈉中無水硫代硫酸鈉之量係藉由離子層析法及如本文中所描述之電化學電導偵測來測定。

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

之硫代硫酸鈉的pH值在約6至約8之間。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉的pH值係使用pH計量測。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉的pH值係根據USP XXXII(2009)中之方法791測定。

在又一實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉的含水量為約32重量%至約37重量%。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫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，本文中提供之硫代硫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，本文中提供之硫代硫酸鈉中的重金屬含量不超過約10 ppm重金屬。本文中提供之硫代硫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，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約0.02重量%之碳酸鹽。在又一實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約0.01重量%之碳酸鹽。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中碳酸鹽之量係藉由使硫代硫酸鈉樣品與酸，諸如磷酸接觸以將碳酸鹽轉化成二氧化碳並使用非色散式紅外線偵測器測定二氧化碳之量來測定。

在又一實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約0.005重量%之不溶性物質。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中不溶性物質之量係藉由以下方式測定：將10公克本文中提供之硫代硫酸鈉溶解於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，本文中提供之硫代硫酸鈉含有以重量計不超過約200 ppm之氯化物。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之氯化

物含量係根據USP XXXII(2009)中之方法221測定。

在又一實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約0.002重量%之鐵。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫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，本文中提供之硫代硫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，本文中提供之硫代硫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，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約0.001重量%之鉛。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之鉛含量係根據USP XXXII(2009)中之方法251測定。

在又一實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約0.01重量%之鈣。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之鈣含量係使用ICP-MS測定。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫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，當將根據USP XXXII(2009)製備之草酸銨測試溶液添加至含有硫代硫酸鈉之水溶液(例如一公克硫代硫酸鈉溶解於20 mL水中)時，本文中提供之硫代硫酸鈉不會引起混濁。

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

在又一實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約0.05重量%之亞硫酸鹽或不超過約0.1重量%之亞硫酸鹽。在一些實施例中，本文中

提供之硫代硫酸鈉中之亞硫酸鹽含量係根據以全文引用的方式併入本文中的美國化學學會 (American Chemical Society), 化學試劑 (Reagent Chemicals)第10版中有關測定亞硫酸鹽之方法測定。

在又一實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約0.05重量%、不超過約0.1重量%、不超過約0.25重量%或不超過約0.5重量%之硫酸鹽(以 $\text{SO}_4^{2-}$ 計)。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之硫酸鹽含量係根據美國化學學會，化學試劑，第10版中有關測定硫酸鹽之方法測定。

在又一實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約0.001重量%之硫化物。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之硫化物含量係使用本文所描述之方法，藉由添加硝酸鉛(II)測定。

在又一實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約0.002重量%之氮化合物(以N計)。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之氮化合物(以N計)係根據美國化學學會，化學試劑，第10版中有關測定氮化合物之方法測定。

在又一實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約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之總揮發性有機碳。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過ICH Q3C(R3)中所述的有關有機揮發性雜質或特定溶劑(例如乙醇)之特定限值的有機揮發性雜質，其揭示內容以全文引用的方式併入。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，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約60 ppb、

不超過約2.5 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NPOC。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約12 ppm之總NPOC。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之總NPOC係使用本文所描述之方法測定。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之總NPOC係藉由以下方式測定：a)使硫代硫酸鈉與預定量之含無機酸水溶液接觸以形成水性樣品溶液；b)自該水性樣品溶液移除沈澱；c)使樣品溶液與預定量之氧化劑接觸；以及d)在超臨界水氧化(SCWO)條件下，將樣品溶液中之有機碳轉化成二氧化碳。

在又一實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約0.05 ppm之汞。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之汞含量係使用ICP-MS測定。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之汞含量係使用ICP-OES測定。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫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，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約2 ppm之鋁。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之鋁含量係使用ICP-MS測定。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之鋁含量係使用ICP-OES測定。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫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，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約3 ppm之砷。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之砷含量係使用ICP-MS測定。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之砷含量係使用ICP-OES測定。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之砷含量係

根據USP XXXII(2009)中之方法211測定。

在又一實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約0.003重量%之硒。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之硒含量係使用ICP-MS測定。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉中之硒含量係使用ICP-OES測定。在一些實施例中，本文中提供之硫代硫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，本文中提供之硫代硫酸鈉中之總好氧微生物負荷計數不超過約100個菌落形成單位/公克(CFU/g)。本文中提供之硫代硫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，本文中提供之硫代硫酸鈉中之總酵母及黴菌計數不超過約20 CFU/g。本文中提供之硫代硫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，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約0.02 EU/mg(內毒素單位/毫克)、不超過約0.1 EU/mg或不超過約0.25 EU/mg之細菌內毒素。本文中提供之硫代硫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，本文中提供之硫代硫酸鈉含有不超過約0.01%之殘留防結塊劑。

在又一實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉係以下述一或多項為特徵：

根據USP比色分析所測定，含有以無水情況計不低於約99重量%及/或不超過約100.5重量%之硫代硫酸鈉；

根據離子層析分析所測定，含有以無水情況計不低於約98重量%及/

或不超過約102重量%之硫代硫酸鈉；

當在25°C下於10%溶液中量測時具有在約6至約8之間之pH值；

具有約32重量%至約37重量%之含水量；

呈現無色晶體之外觀；

10%溶液形式呈現澄清且無色之外觀；

無臭；

針對鈉之鑑別測試呈陽性；

針對硫代硫酸根之鑑別測試呈陽性；

當與草酸銨TS混合時未變混濁；

具有不超過約10 ppm之重金屬含量；

含有不超過約0.01重量%之碳酸鹽；

含有不超過約0.005重量%之不溶性物質；

含有不超過約200 ppm之氯化物；

含有不超過約0.001重量%之硫化物；

含有不超過約0.05重量%或不超過約0.1重量%之亞硫酸鹽；

含有不超過約0.05重量%、不超過約0.1重量%、不超過約0.25重量%

或不超過約0.5重量%之硫酸鹽；

含有不超過約0.002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之有機揮發性雜質；

具有不超過60 ppb、不超過約2.5 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NPOC；

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0.001重量%之鉛；

含有不超過約0.002重量%之氮化合物(以N計)；

含有不超過約0.003重量%之硒；

含有不超過0.01%之殘留防結塊劑；

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；以及

含有不超過約0.02 EU/mg、不超過約0.1 EU/mg或不超過約0.25 EU/mg之細菌內毒素。

在再另一實施例中，本文中提供之硫代硫酸鈉係以下述一或多項為特徵：

根據USP比色分析所測定，含有以無水情況計不低於約99重量%及/或不超過約100.5重量%之硫代硫酸鈉；

根據離子層析分析所測定，含有以無水情況計不低於約98重量%及/或不超過約102重量%之硫代硫酸鈉；

當在25°C下於10%溶液中量測時具有在約6至約8之間之pH值；

具有約32重量%至約37重量%之含水量；

呈現無色晶體之外觀；

10%溶液形式呈現澄清且無色之外觀；

無臭；

針對鈉之鑑別測試呈陽性；

針對硫代硫酸根之鑑別測試呈陽性；

當與草酸銨TS混合時未變混濁；

具有不超過約10 ppm之重金屬含量；

含有不超過約0.01重量%之碳酸鹽；

含有不超過約0.005重量%之不溶性物質；

含有不超過約200 ppm之氯化物；

含有不超過約0.001重量%之硫化物；

含有不超過約0.05重量%或不超過約0.1重量%之亞硫酸鹽；

含有不超過約0.05重量%、不超過約0.1重量%、不超過約0.25重量%或不超過約0.5重量%之硫酸鹽；

含有不超過約0.002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之有機揮發性雜質；

具有不超過60 ppb、不超過約2.5 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NPOC；

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0.001重量%之鉛；

含有不超過約0.002重量%之氮化合物(以N計)；

含有不超過約0.003重量%之硒；

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；以及

含有不超過約0.02 EU/mg、不超過約0.1 EU/mg或不超過約0.25 EU/mg之細菌內毒素。

在一些實施例中，當將硫代硫酸鈉描述為「含有不超過」某一量之特定物質時，硫代硫酸鈉不含有可偵測量之該物質。

### 維持硫代硫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硫代硫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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫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硫代硫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，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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，該個體體內之硫代硫酸根生理含量不超過約100微莫耳濃度。在另一個實施例中，該個體體內之硫代硫酸根生理含量不超過約10微莫耳濃度。在又一實施例中，該個體體內之硫代硫酸根生理含量係在約500奈莫耳濃度與約10微莫耳濃度之間。在又一實施例中，該個體體內之硫代硫酸根生理含量係在約1微莫耳濃度與約5微莫耳濃度之間。在又一實施例中，該個體體內之硫代硫酸根生理含量係約3微莫耳濃度。

在一個實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液中硫代硫酸根之濃度不超過100微莫耳濃度。在另一個實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液中硫代硫酸根之濃度不超過約10微莫耳濃度。在又一實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液中硫代硫酸根之濃度係在約500奈莫耳濃度與約10微莫耳濃度之間。在又一實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液中硫代硫酸根之濃度係在約1微莫耳濃度與約5微莫耳濃度之間。在又一實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液中硫代硫酸根之濃度係約3微莫耳濃度。

在一些實施例中，該包含硫代硫酸鈉之水溶液包含不超過約10 mg/L、約50 mg/L、約100 mg/L、約150 mg/L、約200 mg/L、約250 mg/L、約300 mg/L、約350 mg/L、約400 mg/L、約450 mg/mL或約500 mg/L之硫代硫酸鈉。

在一些實施例中，該水包含不超過約10 mg/L、約50 mg/L、約100 mg/L、約150 mg/L、約200 mg/L、約250 mg/L、約300 mg/L、約350 mg/L、約400 mg/L、約450 mg/mL或約500 mg/L之硫代硫酸根。

在一個實施例中，該包含硫代硫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，該包含硫代硫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，該包含硫代硫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，該摻加硫代硫酸鹽之透析液的pH值係在約7.0與約8.0之間。在又一實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液的pH值係在約7.1與約8.0之間。在又一實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液的pH值係在約7.3與約8.0之間。在又一實施例中，該摻加硫代硫酸鈉之透析液的pH值係在約7.3與約7.5之間。在又一實施例中，該摻加硫代硫酸鈉之透析液的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硫代硫酸根血漿含量恢復及/或維持正常生理含量。

## 預防方法

### 1. 預防動脈粥樣硬化之方法

在一些實施例中，本文中提供用於預防進行透析之個體動脈粥樣硬化的方法，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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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動脈粥樣硬化的方法，該等方法包含使該個體之血液與摻加硫代硫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，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫酸根血漿含量恢復及/或維持正常生理含量。

### 2. 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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫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，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫酸根血漿含量恢復及/或維持正常生理含量。

### 3. 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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫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，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫酸根血漿含量恢復及/或維持正常生理含量。

#### 4. 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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫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，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫酸根血漿含量恢復及/或維持正常生理含量。

## 5. 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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫酸根血漿含量

恢復及/或維持正常生理含量。

## 6. 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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸根之透析液的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硫代硫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，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫酸根血漿含量恢復及/或維持正常生理含量。

在某些實施例中，段落[A]-[B]中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，該個體體內之硫代硫酸根生理含量不超過約100微莫耳濃度。在另一個實施例中，該個體體內之硫代硫酸根生理含量不超過約10微莫耳濃度。在又一實施例中，該個體體內之硫代硫酸根生理含量係在約500奈莫耳濃度與約10微莫耳濃度之間。在又一實施例中，該個體體內之硫代硫酸根生理含量係在約1微莫耳濃度與約5微莫耳濃度之間。在又一實施例中，該個體體內之硫代硫酸根生理含量係約3微莫耳濃度。

在一個實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液中硫代硫酸根之濃度不超過約100微莫耳濃度。在另一個實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液中硫代硫酸根之濃度不超過約10微莫耳濃度。在又一實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液中硫代硫酸根之濃度係在約500奈莫耳濃度與約10微莫耳濃度之間。在又一實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液中硫代硫酸根之濃度係在約1微莫耳濃度與約5微莫耳濃度之間。在又一實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液中硫代硫酸根之濃度係約3微莫耳濃度。

在一些實施例中，該包含硫代硫酸鈉之水溶液包含不超過約10 mg/L、約50 mg/L、約100 mg/L、約150 mg/L、約200 mg/L、約250 mg/L、約300 mg/L、約350 mg/L、約400 mg/L、約450 mg/mL或約500 mg/L之硫代硫酸鈉。

在一些實施例中，該水包含不超過約10 mg/L、約50 mg/L、約100 mg/L、約150 mg/L、約200 mg/L、約250 mg/L、約300 mg/L、約350 mg/L、約400 mg/L、約450 mg/mL或約500 mg/L之硫代硫酸根。

在一個實施例中，該包含硫代硫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，該包含硫代硫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，該包含硫代硫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，該摻加硫代硫酸鹽之透析液的pH值係在約7.0與約8.0之間。在又一實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液的pH值係在約7.1與約8.0之間。在又一實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液的pH值係在約7.3與約8.0之間。在又一實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液的pH值係在約7.3與約7.5之間。在又一實施例中，該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫酸鹽、硫化物及亞硫酸鹽含量所反映，該摻加硫代硫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0.5%或約0.1%之硫代硫酸鹽分解。

## 投與方法

在一些實施例中，本文中提供用於向進行透析之個體投與硫代硫酸鈉的方法，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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫代硫酸鈉的方法，該等方法包含使該個體之血液與摻加硫代硫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，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的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硫酸鹽、硫化物及亞硫酸鹽含量所反映，該摻加硫代硫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0.5%或約0.1%之硫代硫酸鹽分解。

## 組合療法

在一些實施例中，本文中提供之硫代硫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」包括本文中提供之硫代硫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。

本文中提供之硫代硫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。

本文中提供之硫代硫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))、P2Y<sub>12</sub>(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；膽酸鉗合劑，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； $\alpha$ -腎上腺素激導性劑； $\beta$ -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- $\gamma$ 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； $\alpha$ P2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，諸如蔥環黴素(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；以及拓樸異構酶抑制劑；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- $\alpha$ 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，諸如亞硝酸鈉脛基脲、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)。

本文中提供之硫代硫酸鈉可以與包括銅、氟化物、碘、鐵、錳、鎂、亞硝酸鹽、磷、硒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)； $\mu$ L(微升)；mM(毫莫耳濃度)； $\mu$ 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 $^{\circ}$ 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硫代硫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硫代硫酸鹽之不穩定性。

藉由離子層析法分析樣品中硫代硫酸根之濃度。離子層析儀裝備有電化學電導偵測器及Dionex IonPacAS12A分析管柱。測試樣品中之硫代

硫酸鈉含量係針對外部硫代硫酸鈉標準品計算。USP硫代硫酸鈉參考標準品(物品編號1615107)係測試標準品(United States Pharmacopeia, Rockville, Maryland)。

### 實例1

有關硫代硫酸鈉之材料安全性資料表指示，該化學物質在接觸酸時分解(材料安全性資料表在線訪問[http://www.thiosulfate.info/downloads/sodiumthiosulfate\\_msd.pdf](http://www.thiosulfate.info/downloads/sodiumthiosulfate_msd.pdf))。

進行實例1係為了確定當添加酸時硫代硫酸鈉水溶液之穩定性。將60 mg硫代硫酸鈉樣品轉移至50 mL量瓶中。向該量瓶中添加2 mL之0.1 N鹽酸。封蓋該量瓶並在80°C下加熱約24小時。隨後將該量瓶冷卻至環境溫度。添加2 mL之0.1 N氫氧化鈉以中和該酸，並添加去離子水以使體積達到50 mL。此樣品中硫代硫酸鹽降解之百分含量係28.6%。與公開的有關酸與硫代硫酸鹽之間之反應的資訊(在<https://www.quora.com/Why-does-sodium-thiosulphate-react-with-hydrochloric-acid>在線可得)相符，此結果證實硫代硫酸鈉當暴露於酸時分解。

### 實例2

進行實例2係為了確定硫代硫酸鈉於透析用碳酸氫鹽濃縮溶液中之穩定性。在室溫下，將12500 mg硫代硫酸鈉(50 mL之250 mg/mL溶液)添加至7,700 mL透析用碳酸氫鹽濃縮溶液中。1)在添加硫代硫酸鈉之前；2)在添加硫代硫酸鈉之後5分鐘；以及3)在添加硫代硫酸鈉之後2小時，藉由離子層析法分析透析用碳酸氫鹽濃縮溶液之硫代硫酸鹽濃度。表1及表2中呈現之結果顯示，硫代硫酸鹽當添加至透析用碳酸氫鹽濃縮溶液中時穩定，因為硫代硫酸鈉之濃度未隨時間推移而降低且降解產物硫酸鹽、亞硫酸鹽

及硫化物之濃度未隨時間推移而增加。

**表1：透析用碳酸氫鹽濃縮液中硫代硫酸鈉之濃度**

樣品	預期之硫代硫酸鈉濃度	量測之硫代硫酸鈉濃度	%回收率
透析用碳酸氫鹽濃縮溶液	0	未偵測	NA
5分鐘之後的透析用碳酸氫鹽濃縮液 +硫代硫酸鈉	1.61 mg/mL	1.65 mg/mL	102%
2小時之後的透析用碳酸氫鹽濃縮液 +硫代硫酸鈉溶液	1.61 mg/mL	1.65 mg/mL	102%

**表2：透析用碳酸氫鹽濃縮液+硫代硫酸鈉中硫酸鹽、硫化物及亞硫酸鹽之濃度**

樣品	硫酸鹽濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	亞硫酸鹽濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	硫化物濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
透析用碳酸氫鹽濃縮溶液	3.7	4.4	< 2.5 $\mu\text{g/mL}$
5分鐘之後的透析用碳酸氫鹽濃縮液 +硫代硫酸鈉	4.4	5.9	< 2.5 $\mu\text{g/mL}$
2小時之後的透析用碳酸氫鹽濃縮液 +硫代硫酸鈉溶液	4.3	5.4	< 2.5 $\mu\text{g/mL}$

### 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之硫代硫酸鈉與透析用碳酸氫鹽濃縮溶液之混合物中硫代硫酸鹽之穩定性。透析機將透析用碳酸氫鹽濃縮溶液(且實例2中添加有硫代硫酸鈉)、酸濃縮溶液及純化水以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3中呈現之結果顯示，透析用碳酸氫鹽濃縮溶液中之硫代硫酸鹽在透析機內與酸濃縮溶液混合之程序中幾乎完全分解。

**表3：在血液透析機內混合之後透析液中之硫代硫酸鹽濃度**

樣品	預期之硫代硫酸鹽濃度	藉由分析法測定之硫代硫酸鹽濃度	%回收率
混合透析液 + 硫代硫酸鈉	0.0608 mg/L	0.001824	3%

#### 實例4

進行實例4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，當將硫代硫酸鈉添加至透析液中時硫代硫酸鹽之穩定性。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25 mg硫代硫酸鈉溶解於1公升純化水中，製備出硫代硫酸鈉水溶液。由於所得到的硫代硫酸鈉溶液具有約17.72 mg/L之硫代硫酸根陰離子濃度，故此硫代硫酸鈉溶液符合AAMI有關硫酸根(及硫代硫酸根)之品質規格。使用Alaris® IV輸注泵(8100型, CareFusion, San Diego, CA)將硫代硫酸鈉溶液經由閥(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硫代硫酸根。

輸注泵將硫代硫酸鈉溶液以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，當將硫代硫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，硫代硫酸鹽係穩定的。

**表4：在透析液接觸透析器膜之前將硫代硫酸鈉溶液添加至透析液管內之透析液中前後透析液中之硫代硫酸鹽濃度**

樣品	在添加硫代硫酸鈉之前之硫代硫酸鹽濃度* (時間=0分鐘)	在添加硫代硫酸鈉之後之硫代硫酸鹽濃度* (時間=60分鐘)
透析液+硫代硫酸鈉溶液 (透析器之前)	0	4.04 $\mu$ M
透析液+硫代硫酸鈉溶液 (透析器之後)	0	2.20 $\mu$ M
生理食鹽水溶液 (透析器之後)	0	1.62 $\mu$ M

\*由兩個樣品得到之平均結果

表4中呈現之結果顯示，若硫代硫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，則硫代硫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: 包含硫代硫酸鈉之水溶液

50: 包含硫代硫酸鈉之水溶液流

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】

### 【請求項1】

一種硫代硫酸鈉用以製備藥劑之用途，其中該藥劑係用於維持進行血液透析之個體體內之硫代硫酸根生理含量；預防進行透析之個體心肌梗塞；預防進行透析之個體心因性猝死；預防進行透析之個體中風；預防進行透析之個體以組織缺血為特徵之心血管疾病；預防進行透析之個體高血壓；預防進行透析之個體肺高血壓；預防進行透析之個體腎高血壓；或預防進行透析之個體動脈粥樣硬化，其中該硫代硫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硫代硫酸鹽之透析液接觸，其中當未摻加之透析液自透析機流動至透析器膜時，將包含硫代硫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，且其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的pH值大於約7.0，其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液中硫代硫酸根之濃度不超過約10微莫耳濃度，且其中該藥劑進一步包含銅、氟化物、碘、鐵、錳、鎂、亞硝酸鹽、磷、硒及鋅之一者或多者或是與銅、氟化物、碘、鐵、錳、鎂、亞硝酸鹽、磷、硒及鋅之一者或多者併用。

### 【請求項2】

如請求項1之用途，其中該個體體內之硫代硫酸根生理含量不超過約10微莫耳濃度。

### 【請求項3】

如請求項1之用途，其中該個體體內之硫代硫酸根生理含量係在約500奈莫耳濃度與約5微莫耳濃度之間。

### 【請求項4】

如請求項1之用途，其中該個體體內之硫代硫酸根生理含量係約3微莫耳濃度。

**【請求項5】**

如請求項1之用途，其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液中硫代硫酸根之濃度係在約500奈莫耳濃度與約5微莫耳濃度之間。

**【請求項6】**

如請求項1之用途，其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液中硫代硫酸根之濃度係約3微莫耳濃度。

**【請求項7】**

如請求項1之用途，其中該包含硫代硫酸鈉之水溶液包含不超過約300 mg/L之硫代硫酸鈉。

**【請求項8】**

如請求項1之用途，其中該水包含不超過約200 mg/L之硫代硫酸根。

**【請求項9】**

如請求項1之用途，其中該包含硫代硫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透析器之前的位置處附接至該透析液管。

**【請求項10】**

如請求項9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液管。

**【請求項11】**

如請求項9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液管。

**【請求項12】**

如請求項9之用途，其中該包含硫代硫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。

**【請求項13】**

如請求項9之用途，其中該包含硫代硫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。

**【請求項14】**

如請求項1之用途，其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的pH值係在約7.3與約7.5之間。

**【請求項15】**

如請求項1之用途，其中該摻加硫代硫酸鹽之透析液的pH值係約7.4。

**【請求項16】**

如請求項1至15中任一項之用途，其中該個體係患有慢性腎衰竭之人類。

**【請求項17】**

如請求項1至15中任一項之用途，其中該個體係患有急性腎衰竭之人類。

**【請求項18】**

如請求項1至15中任一項之用途，其中該個體每週進行三至七次透析。

**【請求項19】**

如請求項1至15中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含銅或與銅併

用。

**【請求項20】**

如請求項1至15中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含氟化物或與氟化物併用。

**【請求項21】**

如請求項1至15中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含碘或與碘併用。

**【請求項22】**

如請求項1至15中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含鐵或與鐵併用。

**【請求項23】**

如請求項1至15中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含錳或與錳併用。

**【請求項24】**

如請求項1至15中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含鎂或與鎂併用。

**【請求項25】**

如請求項1至15中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含亞硝酸鹽或與亞硝酸鹽併用。

**【請求項26】**

如請求項1至15中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含磷或與磷併用。

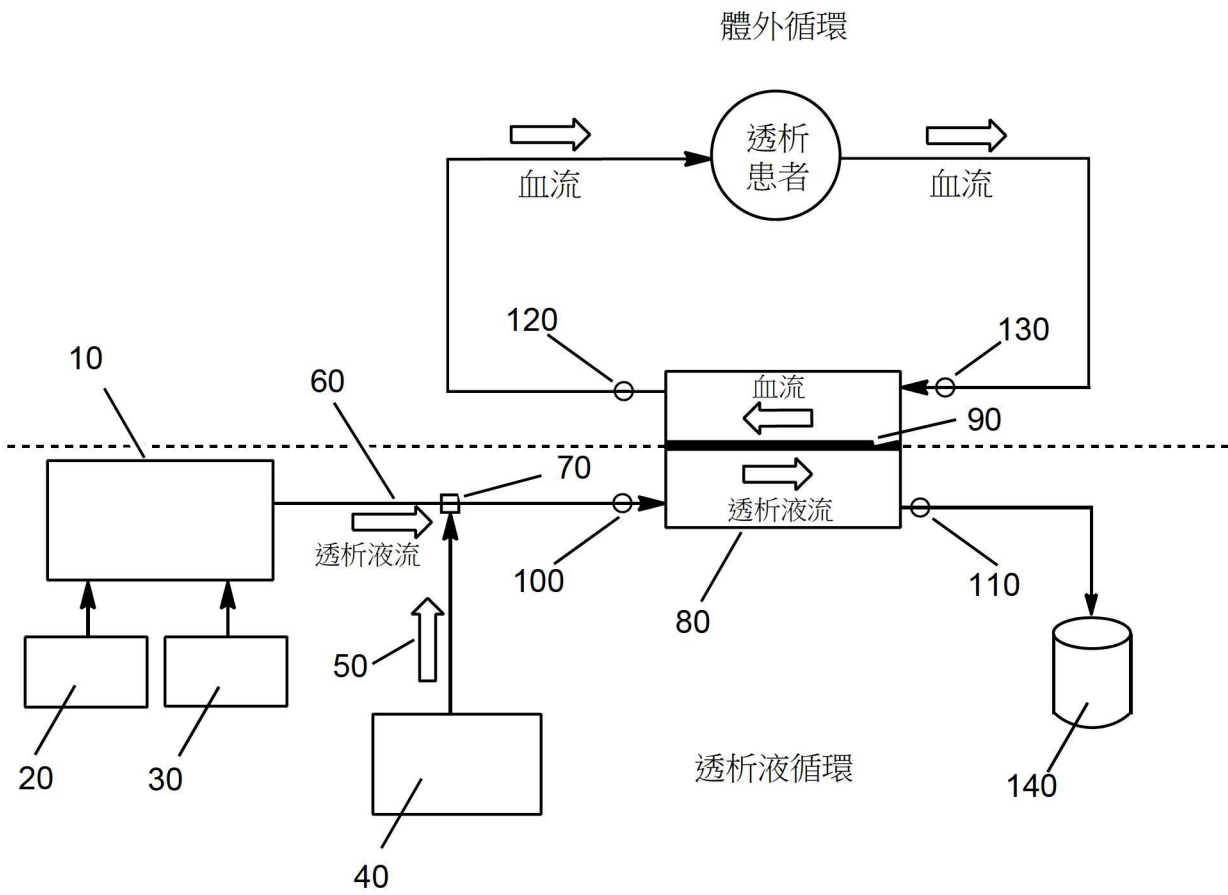
**【請求項27】**

如請求項1至15中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含硒或與硒併用。

**【請求項28】**

如請求項1至15中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含鋅或與鋅併用。

【發明圖式】



【圖1】