

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 986 444**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/65 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61M 1/16 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2018 PCT/US2018/021053**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2018 WO18165098**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2018 E 18763384 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024 EP 3592342**

(54) Título: **Uso intradialítico de nitrito sódico**

(30) Prioridad:

08.03.2017 US 201762468857 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.11.2024

(73) Titular/es:

**HOPE MEDICAL ENTERPRISES, INC.D.B.A. HOPE PHARMACEUTICALS (100.0%)
16416 N. 92nd Street 125
Scottsdale, AZ 85260, US**

(72) Inventor/es:

SHERMAN, CRAIG

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 986 444 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso intradialítico de nitrito sódico

Campo

En el presente documento se proporcionan métodos para mantener las concentraciones fisiológicas de nitrito en un sujeto que se somete a hemodiálisis. También se proporciona en el presente documento nitrito sódico farmacéuticamente aceptable para su uso en métodos de tratamiento de un sujeto que se somete a hemodiálisis.

Antecedentes

Los pacientes con enfermedad renal crónica (CKD) experimentan deterioro de la función renal que da como resultado una reducción en la excreción de productos residuales metabólicos. La acumulación de productos residuales metabólicos puede llegar a ser potencialmente mortal en días. Los pacientes con poca o ninguna función renal residual se caracterizan por tener "enfermedad renal en etapa terminal". Por lo tanto, tales pacientes necesitan un medio alternativo para excretar los productos residuales para sobrevivir. La diálisis es un medio para excretar productos residuales que implica la transferencia de productos residuales de la sangre a un líquido externo que posteriormente se desecha (Am. J. Kidney Dis. 2002, 39 (Supl. 1), S1-266).

La diálisis se define como el movimiento de solutos y agua entre dos líquidos que están separados por una "membrana dializadora" semipermeable. En hemodiálisis, la sangre fluye a través de un lado de la membrana dializadora mientras que una solución a base de agua denominada dializado fluye a través del otro lado. Las membranas dializadoras contienen poros a través de los cuales pueden pasar los solutos. Las concentraciones de solutos que están presentes en estos dos líquidos se equilibran a medida que las fuerzas osmóticas los empujan, a través de los poros de la membrana dializadora, desde líquido de alta concentración al líquido de baja concentración.

Las membranas dializadoras están diseñadas con diferentes tamaños de poro para limitar los solutos que pueden pasar a través de ellas durante la hemodiálisis. Durante la hemodiálisis, puede ser perjudicial eliminar de la sangre una cantidad excesiva de solutos de moléculas pequeñas, que pueden difundirse a través de la membrana dializadora.

La sangre contiene solutos de bajo peso molecular tales como nitrito (NO_2^-). Los aniones nitrito tienen un peso molecular de 46 Dalton. Se ha determinado que el nitrito es un reservorio fisiológico para el óxido nítrico en seres humanos (Gladwin, documento PCT/US2004/021985, fecha de presentación 9 de julio de 2004). La concentración de nitrito en la sangre de individuos sanos es aproximadamente 300 nanomolar.

La Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) estableció un límite de especificación de calidad para el contenido de nitrato en agua que se usa en diálisis (máximo 2 mg por litro, es decir 2 ppm) (#ANSI/AAMI/ISO 13959:2009). La AAMI también especificó que el contenido de nitrato en el agua debe medirse usando el "método de reducción de cadmio". En este método, se hace pasar una muestra a través de una columna que contiene cobre-cadmio granulado para reducir el nitrato a nitrito. El nitrito se determina a continuación por diazotación con sulfanilamida y copulación con dihidrocloruro de N-(1-naftil)-etilendiamina para formar un colorante azoico de color elevado, que se mide con un espectrómetro (U.S. Environmental Protection Agency. National Environmental Methods Index. Disponible en línea en www.neml.gov/methods/method_summary/5121). Este método de ensayo no distingue entre nitrato y nitrito. En su lugar, realmente es una medición tanto de nitrato como de nitrito. Por lo tanto, la especificación de la calidad de AAMI para el nitrato limita la suma de nitrato y nitrito en agua que se usa en diálisis ya que el método de ensayo especificado por AAMI no distingue entre nitrato y nitrito. Por lo tanto, la especificación de la calidad de AAMI para el nitrato es realmente un límite de la suma de nitrato y nitrito en el agua que se usa en diálisis.

El infarto de miocardio se ha asociado con concentraciones reducidas de nitrito en sangre (Kehmeier et al., Free Radic. Biol. Med. 2008, 44, 1945-1950). En la isquemia miocárdica, el nitrito se reduce a óxido nítrico. Puesto que el óxido nítrico es un vasodilatador, la reducción de nitrito a óxido nítrico protege la función cardíaca aumentando el flujo sanguíneo a los tejidos isquémicos. Este efecto beneficioso existe siempre que el nitrito permanezca disponible en la sangre. El agotamiento de nitrito puede ser un factor que contribuye en la progresión de la isquemia tisular al infarto cuando no puede sostenerse la vasodilatación (Landmesser et al., Curr. Opin. Cardiol. 2005, 20, 547-551).

La enfermedad cardiovascular representa más de la mitad de todas las muertes de pacientes que requieren hemodiálisis crónica (Go et al., N. Eng. J. Med. 2004, 351, 1296-1305). El riesgo de acontecimientos de muerte súbita aumentó 1,7 veces en el periodo de 12 horas a partir del inicio del tratamiento de diálisis. Los acontecimientos de muerte súbita aumentaron tanto durante el propio procedimiento de diálisis como después del tratamiento (Bleyer et al., Kidney Int. 2006, 12, 2268-2273).

De manera coincidente, la concentración de nitrito en el plasma disminuye en más del 60% durante la primera hora de hemodiálisis y permanece significativamente deprimida durante las horas posteriores de una sesión de hemodiálisis de cuatro horas (Bryan et al., Free Radic. Biol. Med. 2013, 58, 46-51). Carlstrom et al., Nitric Oxide 58 (2016), páginas 1-9, describen el efecto de la diálisis peritoneal sobre la homeostasis del óxido nítrico y estrategias de tratamiento para reducir las morbilidades neurológicas.

El nitrito sódico puede administrarse a la sangre por inyección intravenosa; sin embargo, sería ineficaz para mantener concentraciones fisiológicas con pacientes de diálisis puesto que se elimina rápidamente durante la hemodiálisis. En este momento, no existe un método eficaz para mantener las concentraciones fisiológicas de nitrito en la sangre de pacientes que se someten a hemodiálisis. Tampoco existe un método satisfactorio para administrar nitrito sódico a pacientes durante la hemodiálisis.

5 **Sumario**

La presente divulgación proporciona métodos para mantener las concentraciones fisiológicas de nitrito en un sujeto sometido a hemodiálisis. La presente divulgación también proporciona métodos para prevenir el infarto de miocardio, la muerte cardíaca súbita, el accidente cerebrovascular, la enfermedad cardiovascular, la presión sanguínea alta, la hipertensión pulmonar y/o la hipertensión renal en un sujeto que se somete a hemodiálisis.

10 En un aspecto, la presente invención se refiere a nitrito sódico para su uso en un método para prevenir el infarto de miocardio, la muerte cardíaca súbita, el accidente cerebrovascular, la presión sanguínea alta, la hipertensión pulmonar, la hipertensión renal o la enfermedad cardiovascular que se caracterizan por isquemia tisular que incluye angina, vasoespasmo cerebral, claudicación, isquemia crítica de extremidades, enfermedad vascular periférica y crisis de células falciformes, en un sujeto sometido a hemodiálisis, en donde el método comprende poner en contacto intradialíticamente dicha sangre del sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde una disolución acuosa que comprende el nitrito sódico se añade a un dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis hasta una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una disolución concentrada de ácido y una disolución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de 7,0.

15 En una realización, la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto no es más de 1 micromolar, tal como entre 200 nanomolar y 500 nanomolar, o la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto es 300 nanomolar.

20 En una realización adicional, la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito no es más de 1 micromolar, tal como entre 200 nanomolar y 500 nanomolar, o la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito es 300 nanomolar.

25 En una realización adicional, la solución acuosa que comprende el nitrito sódico comprende no más de 3 mg/L de nitrito sódico, tal como no más de 2 mg/L de nitrito.

30 En una realización adicional, la solución acuosa que comprende el nitrito sódico se añade al dializado no enriquecido a través de una válvula que está unida a un tubo de dializado en una ubicación antes de que el tubo se conecte al dializador.

35 En una realización adicional, el dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a un caudal de entre 500 mL/min y 700 mL/min, o el dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a un caudal de 600 mL/min.

40 En una realización adicional, la solución acuosa que comprende nitrito sódico se añade a través de la válvula al dializado no enriquecido a un caudal entre 100 mL/h y 550 mL/h, o la solución acuosa que comprende nitrito sódico se añade a través de la válvula al dializado no enriquecido a un caudal de 250 mL/h.

En una realización adicional, el pH de dicho dializado enriquecido con nitrito está entre 7,3 y 7,5, o es 7,4.

45 En una realización adicional, el sujeto es un ser humano con insuficiencia renal crónica, o es un ser humano con insuficiencia renal aguda.

En una realización adicional, el sujeto se somete a hemodiálisis de tres a siete veces por semana.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un diagrama esquemático de elementos de la trayectoria de flujo del dializado, la sangre de los pacientes y la solución acuosa que comprende nitrito sódico. (10) Máquina de diálisis; (20) solución concentrada de ácido; (30) solución concentrada de bicarbonato; (40) solución acuosa que comprende nitrito sódico; (50) flujo de solución acuosa que comprende nitrito sódico; (60) tubo de dializado; (70) válvula; (80) dializador; (90) membrana dializadora; (100) punto de detección "pre" membrana dializadora; (110) punto de detección "post" membrana dializadora; (120) punto de detección "V"; (130) punto de detección "A"; (140) dializado usado.

Descripción detallada

50 La siguiente descripción detallada no tiene que tomarse en un sentido limitante, sino que se realiza simplemente con el propósito de ilustrar las realizaciones proporcionadas en el presente documento.

Para facilitar la comprensión de la divulgación expuesta en el presente documento, a continuación se definen varios términos.

Generalmente, la nomenclatura usada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en química inorgánica, química analítica, química orgánica, química médica y farmacología descritos en el presente documento son los bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento generalmente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término usado en el presente documento, prevalecen las de esta sección a menos que se indique lo contrario.

El término "sujeto" se refiere a un animal, que incluye, un primate (por ejemplo, un ser humano), una vaca, una oveja, una cabra, un caballo, un perro, un gato, un conejo, una rata o un ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano. En una realización, el sujeto tiene o está en riesgo de una enfermedad, trastorno o afección proporcionada en el presente documento. En otra realización, el sujeto tiene o está en riesgo de una enfermedad, trastorno o afección en donde la enfermedad, trastorno o afección, o un síntoma de la misma, puede tratarse, prevenirse o mejorarse mediante la administración de nitrito sódico. En otra realización, el sujeto es un paciente con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que se somete a hemodiálisis regular. En otra realización, el sujeto es un paciente con alguna o ninguna función renal que experimenta diálisis para reducir los residuos de la sangre a niveles seguros. En otra realización, la concentración en plasma y saliva en estado estacionario de nitrito en el sujeto que se somete a hemodiálisis se reduce significativamente como resultado de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 horas de hemodiálisis. En otra realización, el sujeto tiene concentraciones plasmáticas de nitrito que están por debajo de las concentraciones fisiológicas normales.

Los términos "tratar", "tratando (que trata)" y "tratamiento" pretenden incluir aliviar o anular un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección; o aliviar o erradicar la(s) causa(s) del trastorno, enfermedad o afección en sí.

Los términos "prevenir", "previniendo (que previene)" y "prevención" pretenden incluir un método para retrasar y/o excluir el comienzo de un trastorno, enfermedad o afección, y/o su(s) síntoma(s) concomitante(s); impedir que un sujeto adquiera una enfermedad; o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección.

En general, los dializados convencionales se definen como cualquier formulación conocida hasta ahora, patentada o no, incluyendo las que se han patentado recientemente. Muchos de estos se formulan especialmente para satisfacer las necesidades de un tipo particular. Por ejemplo, la patente de EE.UU. No. 6.436.969 describe composiciones que contienen inhibidores de AGE, la patente de EE.UU. No. 5.869.444 reivindica soluciones que contienen una mezcla osmóticamente efectiva de péptidos, las patentes de EE.UU. Nos. 6.306.836 y 6.380.163 describen una solución de diálisis peritoneal que utiliza aminoácidos para conseguir el equilibrio osmótico.

La expresión "solución concentrada de bicarbonato" se refiere a una solución acuosa que comprende una sal de bicarbonato o una mezcla de sales de bicarbonato y agua que cumple o supera los estándares actuales de calidad del agua de hemodiálisis como se enumera en ANSI/AAMI/ISO nº 13959:2009 (en lo sucesivo denominada "agua purificada"). Minntech Renal Systems en Minneapolis, Minnesota, suministra el polvo concentrado de bicarbonato Centrisol® MB-330. Cada bolsa de polvo concentrado de bicarbonato Centrisol® 45X MB-330 contiene aproximadamente 650 gramos de bicarbonato de sodio. El contenido de una bolsa se mezcla con agua purificada para preparar aproximadamente 8 litros de solución concentrada de bicarbonato para dializado.

La expresión "solución concentrada de ácido" se refiere a una solución acuosa que comprende un ácido o una mezcla de ácidos y agua purificada. Ejemplos representativos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido cítrico y ácido peracético. Minntech Renal Systems en Minneapolis, Minnesota, suministra polvo concentrado ácido Centrisol® 45X SB-111. Cada bolsa de polvo concentrado ácido Centrisol® 45X contiene acetato, bicarbonato, calcio, cloruro, dextrosa, magnesio y potasio. Una parte en volumen del concentrado ácido debe mezclarse con 1,72 partes en volumen de concentrado de bicarbonato de sodio serie MB-330 mezclado adecuadamente y 42,28 partes en volumen de agua purificada para preparar 45 partes en volumen de solución para dializado.

La expresión "máquina de diálisis" es una máquina que comprende un circuito extracorpóreo y un circuito de dializado. El circuito extracorpóreo comprende además tubos, una bomba de sangre, una bomba de heparina, riñones y monitores para el flujo sanguíneo, la presión sanguínea y las burbujas de aire. El circuito de dializado comprende además tubos de dializado, una bomba de dializado y monitores para el flujo de dializado, la presión de dializado y burbujas de aire. Actualmente, las máquinas de diálisis utilizan un sistema dosificador automático para mezclar la solución concentrada de ácido, la solución concentrada de bicarbonato y el agua purificada en proporciones específicas para generalizar el dializado. Las soluciones concentradas de dializado (ácido y bicarbonato) son suministradas usualmente por el fabricante como un polvo premezclado (como polvo de bicarbonato) que se añade al agua purificada en grandes depósitos o como una solución (como concentrado ácido) lista para usar. Las soluciones concentradas de dializado se bombean a una cámara en la máquina de diálisis donde se mezclan con agua purificada para preparar el dializado.

La expresión "tubo de dializado" se refiere a que el tubo conecta una máquina de diálisis y un dializador.

El término "dializador" pretende incluir un riñón artificial que comprende una membrana semipermeable sintética o semisintética (en lo sucesivo denominada "membrana dializadora") fabricada de materiales químicos que incluyen acetato de celulosa, cuprafano, poliacrilonitrilo, poli(metacrilato de metilo) o polisulfona. Un flujo constante de sangre en un lado de la membrana y el dializado en el otro permite la eliminación de residuos en la sangre. Se puede usar un riñón artificial para realizar hemodiálisis, durante la cual la difusión es el mecanismo principal para la eliminación de solutos. Por otro lado, la hemofiltración (también denominada hemodiafiltración y diafiltración) se basa en ultrafiltración y transporte convectivo en lugar de difusión para mover solutos a través de una membrana semipermeable de alta porosidad.

- 5 La expresión "dializado no enriquecido" se refiere a la solución de dializado mezclada por la máquina de diálisis y bombeada al tubo de dializado para fluir a la membrana dializadora antes de que la solución acuosa que comprende nitrito sódico se añada al tubo de dializado a través de una válvula.
- 10 La expresión "dializado enriquecido con nitrito" se refiere a la solución de dializado en el tubo de dializado después de que la solución acuosa que comprende nitrito sódico se añade al tubo de dializado a través de una válvula.

- 15 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en algún grado, uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad o afección que se está tratando. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal o ser humano, que está buscando un investigador, veterinario, médico o clínico. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para mantener la concentración de nitrito en sangre de un sujeto a concentraciones aproximadamente fisiológicas.
- 20

- 25 El término "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular como determina un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En algunas realizaciones, el término "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 ó 4 desviaciones estándar. En algunas realizaciones, el término "aproximadamente" significa dentro del 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% ó 0,05% de un valor o intervalo dado. En algunas realizaciones, se contempla que los valores precedidos por el término "aproximadamente" son exactos.

- 30 La expresión "concentraciones fisiológicas normales" de nitrito significa las concentraciones de nitrito que se producen en un sujeto adulto sano. En una realización, la concentración fisiológica normal de nitrito en un sujeto es aproximadamente 300 nanomolar.

Nitrito sódico

- 35 En algunas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden el uso de formas purificadas de nitrito sódico (NaNO_2), también conocida como sal monosódica del ácido nitroso. En una realización, en el presente documento se proporciona nitrito sódico farmacéuticamente aceptable. En otra realización, en el presente documento se proporcionan formas de nitrito sódico que cumplen uno, más de uno o todos los estándares de la FDA para nitrito sódico para uso farmacéutico. En una realización, el nitrito sódico farmacéuticamente aceptable es el descrito en el documento US 8.568.793 presentada el 10 de febrero de 2010.

A continuación, se define con más detalle el nitrito sódico para el uso reivindicado.

- 40 En una realización, el nitrito sódico farmacéuticamente aceptable es un sólido de color blanco a blanquecino.
- En una realización, el nitrito sódico farmacéuticamente aceptable tiene un ensayo de identificación positiva para sodio determinado según el método 191 de la USP XXXII (2009).

- 45 En una realización, el nitrito sódico farmacéuticamente aceptable tiene un ensayo de identificación positiva para nitrito determinado según el método 191 de la USP XXXII (2009).
- En una realización, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento contiene no menos de aproximadamente 97% en peso y/o no más de aproximadamente 101% en peso de nitrito sódico. En algunas realizaciones, la cantidad de nitrito sódico en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina según el ensayo colorímetro de la USP (USP XXXII (2009)). En algunas realizaciones, la cantidad de nitrito sódico en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina mediante cromatografía iónica. En algunas realizaciones, la cantidad de nitrito sódico en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina mediante cromatografía iónica acoplada con la detección mediante conductividad suprimida como se describe en el presente documento.
- 50

En otra realización, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento tiene un pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 9 cuando se mide en una solución al 10% a 25 °C. En algunas realizaciones, el pH del nitrito sódico proporcionado en el presente documento se mide usando un medidor de pH. En algunas realizaciones, el pH del nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina según el Método 791 de la USP XXXII (2009).

- 5 En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento tiene una pérdida por secado no mayor que aproximadamente 0,25% en peso. En algunas realizaciones, la pérdida por secado del nitrito sódico proporcionado en el presente documento se cuantifica según el Método 731 de la USP XXXII (2009).

En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento tiene un contenido de agua no mayor que aproximadamente 0,5% en peso. En algunas realizaciones, el contenido de agua en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina por el método de Karl Fischer. En algunas realizaciones, el contenido de agua en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se cuantifica según el Método 921 de la USP XXXII (2009).

10 En otra realización más, el contenido de metales pesados en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento no es mayor de aproximadamente 10 ppm de un metal pesado. El contenido de metales pesados en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina según el Método 231 de la USP XXXII (2009).

- 15 En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento no contiene más de aproximadamente 0,4% en peso de nitrato de sodio. En algunas realizaciones, la cantidad de nitrato de sodio en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina mediante un método de cromatografía iónica acoplado con detección mediante conductividad suprimida como se describe en el presente documento.

20 En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento no contiene más de aproximadamente 0,02% en peso de carbonato de sodio. En algunas realizaciones, la cantidad de carbonato de sodio en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina mezclando la muestra con un ácido para convertir carbonato en dióxido de carbono y descargando el dióxido de carbono en un detector de infrarrojos no dispersivo para la medición.

25 En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento contiene no más de aproximadamente 0,005% en peso de materia insoluble. En algunas realizaciones, la cantidad de material insoluble en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina disolviendo 10 gramos del nitrito sódico proporcionado en el presente documento en 100 mL de agua, la solución se calienta hasta ebullición durante 1 hora, la solución se filtra, se lava con agua caliente, se seca, se enfriá en un desecador y se pesa.

30 En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento no contiene más de aproximadamente 0,005% en peso de cloruro. En algunas realizaciones, el contenido de cloruro en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina según el Método 221 de la USP XXXII (2009).

En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento no contiene más de aproximadamente 0,01% en peso de sulfato. En algunas realizaciones, el contenido de sulfato en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina según el Método 221 de la USP XXXII (2009).

- 35 En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento no contiene más de aproximadamente 0,001% en peso de hierro. En algunas realizaciones, el contenido de hierro en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina usando espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). En algunas realizaciones, el contenido de hierro en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina usando espectroscopía de emisión óptica con plasma acoplado inductivamente (ICP-OES). En algunas realizaciones, el contenido de hierro en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina según el Método 241 de la USP XXXII (2009).

40 En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento no contiene más de aproximadamente 0,01% en peso de calcio. En algunas realizaciones, el contenido de calcio en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina usando ICP-MS. En algunas realizaciones, el contenido de calcio en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina usando espectrometría de emisión de llama (FES).

45 En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento no contiene más de aproximadamente 0,005% en peso de potasio. En algunas realizaciones, el contenido de potasio en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina usando ICP-MS. En algunas realizaciones, el contenido de potasio en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina usando FES.

50 En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento contiene no más de aproximadamente 10 ppm, no más de aproximadamente 100 ppm, no más de aproximadamente 500 ppm, no más de aproximadamente 1000 ppm o no más de 5000 ppm de etanol. En algunas realizaciones, el contenido de impurezas volátiles orgánicas se determina según el Método 467 de la USP XXXII (2009).

En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento contiene no más de aproximadamente 10 ppm, no más de aproximadamente 100 ppm, no más de aproximadamente 500 ppm, no más de aproximadamente 1000 ppm o no más de 3000 ppm de metanol. En algunas realizaciones, el contenido de impurezas volátiles orgánicas se determina según el Método 467 de la USP XXXII (2009).

- 5 En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento contiene carbono orgánico no volátil total en no más de aproximadamente 2,5 ppm, no más de aproximadamente 6 ppm, no más de aproximadamente 8 ppm, no más de aproximadamente 10 ppm, no más de aproximadamente 20 ppm, no más de aproximadamente 25 ppm o no más de aproximadamente 50 ppm. En algunas realizaciones, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento contiene carbono orgánico no volátil total (NVOC) o carbono orgánico no purgable equivalente (NPOC) en no más de aproximadamente 10 ppm. En algunas realizaciones, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento contiene carbono orgánico no volátil total en no más de aproximadamente 7,9 ppm. En algunas realizaciones, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento contiene carbono orgánico no volátil total en no más de aproximadamente 5,6 ppm. En algunas realizaciones, el carbono orgánico no volátil total en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina usando los métodos descritos en el presente documento.
- 10
- 15
- 20
- 25

En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento no contiene más de aproximadamente 0,05 ppm de mercurio. En algunas realizaciones, el contenido de mercurio en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina usando ICP-MS. En algunas realizaciones, el contenido de mercurio en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina usando ICP-OES. En algunas realizaciones, el contenido de mercurio en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina según el Método 261 de la USP XXXII (2009).

En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento no contiene más de aproximadamente 2 ppm de aluminio. En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento no contiene más de aproximadamente 0,2 ppm de aluminio. En algunas realizaciones, el contenido de aluminio en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina usando ICP-MS. En algunas realizaciones, el contenido de aluminio en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina usando ICP-OES. En algunas realizaciones, el contenido de aluminio en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina según el Método 206 de la USP XXXII (2009).

En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento no contiene más de aproximadamente 3 ppm de arsénico. En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento no contiene más de aproximadamente 1 ppm de arsénico. En algunas realizaciones, el contenido de arsénico en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina usando ICP-MS. En algunas realizaciones, el contenido de arsénico en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina usando ICP-OES. En algunas realizaciones, el contenido de arsénico en el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se determina según el Método 211 de la USP XXXII (2009).

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270

1275

1280

1285

1290

1295

1300

1305

1310

1315

1320

1325

1330

1335

1340

1345

1350

1355

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1400

1405

1410

1415

1420

1425

1430

1435

1440

1445

1450

1455

1460

1465

1470

1475

1480

1485

1490

1495

1500

1505

1510

1515

1520

1525

1530

1535

1540

1545

1550

1555

1560

1565

1570

1575

1580

1585

1590

1595

1600

1605

1610

1615

1620

1625

1630

1635

1640

1645

1650

1655

1660

1665

1670

1675

1680

1685

1690

1695

1700

1705

1710

1715

1720

1725

1730

1735

1740

1745

1750

1755

1760

1765

1770

1775

1780

1785

1790

1795

1800

1805

1810

1815

1820

1825

1830

1835

1840

1845

1850

1855

1860

1865

1870

1875

1880

1885

1890

1895

1900

1905

1910

1915

1920

1925

1930

1935

1940

1945

1950

1955

1960

1965

1970

1975

1980

1985

1990

1995

2000

2005

2010

2015

2020

2025

2030

2035

2040

2045

2050

2055

2060

2065

2070

2075

2080

2085

2090

2095

2100

2105

2110

2115

2120

2125

2130

2135

2140

2145

2150

2155

2160

2165

2170

2175

2180

2185

2190

2195

2200

2205

2210

2215

2220

2225

2230

2235

2240

2245

2250

2255

2260

2265

2270

2275

2280

2285

2290

2295

2300

2305

2310

2315

2320

2325

2330

2335

2340

2345

2350

2355

2360

2365

2370

2375

2380

2385

2390

2395

2400

2405

2410

2415

2420

2425

2430

2435

2440

2445

2450

2455

2460

2465

2470

2475

2480

2485

2490

2495

2500

2505

2510

2515

2520

2525

2530

2535

2540

2545

2550

2555

2560

2565

2570

2575

2580

2585

2590

2595

2600

2605

2610

2615

2620

2625

2630

2635

2640

2645

2650

2655

2660

2665

2670

2675

2680

2685

2690

2695

2700

2705

2710

2715

2720

2725

2730

2735

2740

2745

2750

2755

2760

2765

2770

2775

2780

2785

2790

2795

2800

2805

2810

2815

2820

2825

2830

2835

2840

2845

2850

2855

2860

2865

2870

2875

2880

2885

2890

2895

2900

2905

2910

2915

2920

2925

2930

2935

2940

2945

2950

2955

2960

2965

2970

2975

2980

2985

2990

2995

3000

3005

3010

3015

3020

3025

3030

3035

3040

3045

3050

3055

3060

3065

3070

3075

3080

3085

3090

3095

3100

3105

3110

3115

3120

3125

3130

3135

3140

3145

3150

3155

3160

3165

3170

3175

3180

3185

3190

3195

3200

3205

3210

3215

3220

3225

3230

3235

3240

3245

3250

3255

3260

3265

3270

3275

3280

3285

3290

3295

3300

3305

3310

3315

3320

3325

3330

3335

3340

3345

3350

3355

3360

3365

3370

3375

3380

3385

3390

3395

3400

3405

3410

3415

3420

3425

3430

3435

3440

3445

3450

3455

3460

3465

3470

3475

3480

3485

3490

3495

3500

3505

3510

3515

3520

3525

3530

3535

3540

3545

3550

3555

3560

3565

3570

3575

3580

3585

3590

3595

3600

3605

3610

3615

3620

3625

3630

3635

3640

3645

3650

3655

3660

3665

3670

3675

3680

3685

3690

3695

3700

3705

3710

3715

3720

3725

3730

3735

3740

3745

3750

3755

3760

3765

3770

3775

3780

3785

3790

3795

3800

3805

3810

3815

3820

3825

3830

3835

3840

3845

3850

3855

3860

3865

3870

3875

3880

3885

3890

3895

3900

3905

3910

3915

3920

3925

3930

3935

3940

3945

3950

3955

3960

3965

3970

3975

3980

3985

3990

3995

4000

4005

4010

4015

4020

4025

4030

4035

4040

4045

4050

4055

4060

4065

4070

4075

4080

4085

4090

4095

4100

4105

4110

4115

4120

4125

4130

4135

4140

4145

4150

4155

4160

4165

4170

4175

4180

4185

4190

4195

4200

4205

4210

4215

4220

4225

4230

4235

4240

4245

4250

4255

4260

4265

4270

4275

4280

4285

4290

4295

4300

4305

4310

4315

4320

4325

4330

4335

4340

4345

4350

4355

4360

4365

4370

4375

4380

4385

4390

4395

4400

4405

4410

4415

4420

4425

4430

4435

4440

4445

4450

4455

4460

4465

4470

4475

4480

4485

4490

4495

4500

4505

4510

4515

4520

4525

4530

4535

4540

4545

4550

4555

4560

4565

4570

4575

4580

4585

4590

4595

4600

4605

4610

4615

4620

4625

4630

4635

4640

4645

4650

4655

4660

4665

4670

4675

4680

4685

4690

4695

4700

4705

4710

4715

4720

4725

4730

4735

4740

4745

4750

4755

4760

4765

4770

4775

4780

4785

4790

4795

4800

4805

4810

4815

4820

4825

4830

4835

4840

4845

4850

4855

4860

4865

4870

4875

4880

4885

4890

4895

4900

4905

4910

4915

4920

4925

4930

4935

4940

4945

4950

4955

4960

4965

4970

4975

4980

4985

4990

4995

5000

5005

5010

5015

5020

5025

5030

5035

5040

5045

5050

5055

5060

5065

5070

5075

5080

5085

5090

5095

5100

5105

5110

5115

5120

5125

5130

5135

5140

5145

5150

5155

5160

5165

5170

5175

5180

5185

5190

5195

5200

5205

5210

5215

5220

5225

5230

5235

5240

5245

5250

5255

5260

5265

5270

5275

5280

5285

5290

5295

5300

5305

5310

5315

5320

5325

5330

5335

5340

5345

5350

5355

5360

5365

5370

5375

5380

5385

5390

5395

5400

5405

5410

5415

5420

5425

5430

5435

5440

5445

5450

5455

5460

5465

5470

5475

5480

5485

5490

5495

5500

5505

5510

5515

5520

5525

5530

5535

5540

5545

5550

5555

5560

5565

5570

5575

5580

5585

5590

5595

5600

5605

5610

5615

5620

5625

5630

5635

5640

5645

5650

5655

5

En otra realización más, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento se caracteriza por uno o más de lo que sigue:

- Contiene no menos de aproximadamente 97% en peso y/o no más de aproximadamente 101% en peso de nitrito sódico según el ensayo colorimétrico de la USP (USP XXXII (2009));
- 5 - Tiene un ensayo de identificación positiva del sodio;
- Tiene un ensayo de identificación positiva de nitrito;
- Tiene un pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 9 cuando se mide en una solución al 10% a 25 °C;
- Tiene una pérdida por secado no superior a aproximadamente 0,25% en peso;
- Tiene un contenido de agua no mayor que aproximadamente 0,5% en peso;
- 10 - Tiene un contenido de metales pesados no superior a aproximadamente 10 ppm;
- Contiene no más de aproximadamente 0,4% en peso de nitrato de sodio;
- Contiene no más de aproximadamente 0,02% en peso de carbonato de sodio;
- Contiene no más de aproximadamente 0,005% en peso de materia insoluble;
- Contiene no más de aproximadamente 0,005% en peso de cloruro;
- 15 - Contiene no más de aproximadamente 0,01% en peso de sulfato;
- Contiene no más de aproximadamente 0,001% en peso de hierro;
- Contiene no más de aproximadamente 0,01% en peso de calcio;
- Contiene no más de aproximadamente 0,005% en peso de potasio;
- 20 - Contiene no más de aproximadamente 0,1% en peso de etanol o no más de aproximadamente 10 ppm, no más de aproximadamente 100 ppm, no más de aproximadamente 500 ppm, no más de aproximadamente 1000 ppm, o no más de 5000 ppm de etanol;
- Contiene no más de aproximadamente 10 ppm, no más de aproximadamente 100 ppm, no más de aproximadamente 500 ppm, no más de aproximadamente 1000 ppm, o no más de 3000 ppm de metanol;
- 25 - Tiene un contenido de carbono orgánico no volátil total o equivalente no superior a aproximadamente 2,5 ppm, no superior a aproximadamente 5,6 ppm, no superior a aproximadamente 6 ppm, no superior a aproximadamente 7,9 ppm, no superior a aproximadamente 8 ppm, no superior a aproximadamente 10 ppm, no superior a aproximadamente 20 ppm, no superior a aproximadamente 25 ppm, o no superior a aproximadamente 50 ppm; y en una realización, no superior a aproximadamente 10 ppm;
- Contiene no más de aproximadamente 0,05 ppm de mercurio;
- 30 - Contiene no más de aproximadamente 2 ppm de aluminio;
- Contiene no más de aproximadamente 3 ppm de arsénico;
- Contiene no más de aproximadamente 10 ppm de un agente antiapelmazante;
- Contiene no más de aproximadamente 0,003% de selenio (ICP-OES o equivalente);
- Tiene un recuento aeróbico total de carga microbiana no superior a aproximadamente 100 UFC/g;
- 35 - Tiene un recuento total de levaduras y mohos no superior a aproximadamente 20 UFC/g;
- Contiene no más de aproximadamente 0,25 UE/mg de endotoxinas bacterianas.

En una realización, en el presente documento se proporciona nitrito sódico que tiene una o más de las características a las que se hace referencia en el presente documento.

Métodos para mantener la concentración fisiológica de nitrito

- 40 En el presente documento se describen métodos para mantener las concentraciones fisiológicas de nitrito en un sujeto que se somete a hemodiálisis, que comprenden poner en contacto intradialíticamente dicha sangre del sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde se añade una

disolución acuosa que comprende nitrito sódico a un dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis hasta una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una disolución concentrada de ácido y una disolución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

- 5 También se describen en el presente documento métodos para mantener las concentraciones fisiológicas de nitrito en un sujeto sometido a hemodiálisis, que comprenden poner en contacto intradialíticamente dicha sangre del sujeto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde se añade una disolución acuosa que comprende nitrito sódico a un dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis a una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

- 10 En una realización, la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto no es mayor de aproximadamente 1 micromolar. En otra realización, la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto está entre aproximadamente 100 nanomolar y aproximadamente 700 nanomolar. En otra realización más, la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto está entre aproximadamente 200 nanomolar y aproximadamente 500 nanomolar. En otra realización más, la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto está entre aproximadamente 250 nanomolar y aproximadamente 400 nanomolar. En otra realización más, la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto es de aproximadamente 300 nanomolar.

- 15 20 En una realización, la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito no es mayor de aproximadamente 1 micromolar. En otra realización, la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito está entre aproximadamente 100 nanomolar y aproximadamente 700 nanomolar. En otra realización más, la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito está entre aproximadamente 200 nanomolar y aproximadamente 500 nanomolar. En otra realización más, la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito está entre aproximadamente 250 nanomolar y aproximadamente 400 nanomolar. En otra realización más, la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito es de aproximadamente 300 nanomolar.

- 25 30 En algunas realizaciones, la solución acuosa que comprende nitrito sódico comprende no más de aproximadamente 1 mg/L, aproximadamente 2 mg/L, aproximadamente 3 mg/L, aproximadamente 4 mg/L, aproximadamente 5 mg/L, aproximadamente 6 mg/L, aproximadamente 7 mg/L, aproximadamente 8 mg/L, aproximadamente 9 mg/L o aproximadamente 10 mg/L de nitrito sódico.

35 En algunas realizaciones, el agua comprende no más de aproximadamente 1 mg/L, aproximadamente 2 mg/L, aproximadamente 3 mg/L, aproximadamente 4 mg/L, aproximadamente 5 mg/L, aproximadamente 6 mg/L, aproximadamente 7 mg/L, aproximadamente 8 mg/L, aproximadamente 9 mg/L o aproximadamente 10 mg/L de nitrito.

- 40 45 En una realización, la solución acuosa que comprende nitrito sódico se añade a dicho dializado no enriquecido a través de una válvula que está unida a un tubo de dializado en una ubicación antes de que dicho tubo se conecte al dializador. En otra realización, dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a un caudal entre aproximadamente 200 mL/min y aproximadamente 1000 mL/min. En otra realización más, dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a un caudal entre aproximadamente 300 mL/min y aproximadamente 900 mL/min. En otra realización más, dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a un caudal entre aproximadamente 400 mL/min y aproximadamente 800 mL/min. En otra realización más, dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a un caudal entre aproximadamente 500 mL/min y aproximadamente 700 mL/min. En otra realización más, dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a un caudal de aproximadamente 600 mL/min.

- 50 55 En una realización, la solución acuosa que comprende nitrito sódico se añade al dializado no enriquecido a través de la válvula a un caudal entre aproximadamente 0 mL/h y aproximadamente 750 mL/h, a un caudal entre aproximadamente 50 mL/h y aproximadamente 650 mL/h, a un caudal entre aproximadamente 100 mL/h y aproximadamente 550 mL/h, a un caudal entre aproximadamente 150 mL/h y aproximadamente 450 mL/h, o a un caudal entre aproximadamente 200 mL/h y aproximadamente 350 mL/h. En otra realización, la solución acuosa que comprende nitrito sódico se añade al dializado no enriquecido a través de la válvula a un caudal de aproximadamente 250 mL/h.

En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con nitrito está entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 8,0. En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con nitrito está entre aproximadamente 7,1 y aproximadamente 8,0. En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con nitrito está entre aproximadamente 7,3 y aproximadamente 8,0. En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con nitrito está entre aproximadamente 7,3 y aproximadamente 7,5. En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con nitrito es de aproximadamente 7,4.

En otra realización más, dicho sujeto es un ser humano con insuficiencia renal crónica. En otra realización, dicho sujeto es un ser humano con insuficiencia renal aguda.

En otra realización más, dicho sujeto se somete a hemodiálisis de una a diez veces por semana. En otra realización más, dicho sujeto se somete a hemodiálisis de tres a siete veces por semana.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento devuelven y/o mantienen las concentraciones plasmáticas de nitrito del sujeto a las concentraciones fisiológicas normales.

5 Nitrito sódico para su uso en métodos de prevención

1. Prevención del infarto de miocardio

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona nitrito sódico para su uso en métodos para prevenir el infarto de miocardio en un sujeto que se somete a diálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente dicha sangre del sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde se añade una solución acuosa que comprende nitrito sódico a un dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis hasta una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

10 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona además nitrito sódico para su uso en métodos para prevenir el infarto de miocardio en un sujeto que se somete a hemodiálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente dicha sangre del sujeto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde se añade una solución acuosa que comprende nitrito sódico a un dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis hasta una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

15 En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

20 En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en el presente documento devuelve y/o mantiene las concentraciones plasmáticas de nitrito del sujeto a concentraciones fisiológicas normales.

25 2. Prevención de la muerte cardiaca súbita

30 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona nitrito sódico para su uso en métodos para prevenir la muerte cardíaca súbita en un sujeto que se somete a diálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente dicha sangre del sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde se añade una solución acuosa que comprende nitrito sódico a dicho dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis hasta una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

35 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona además nitrito sódico para su uso en métodos para prevenir la muerte cardíaca súbita en un sujeto que se somete a hemodiálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente dicha sangre de dicho sujeto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde se añade una solución acuosa que comprende nitrito sódico a un dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis hasta una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

40 En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

45 En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en el presente documento devuelve y/o mantiene las concentraciones plasmáticas de nitrito del sujeto a concentraciones fisiológicas normales.

3. Prevención del accidente cerebrovascular

50 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona nitrito sódico para su uso en métodos para prevenir el accidente cerebrovascular en un sujeto que se somete a diálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente dicha sangre del sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde se añade una solución acuosa que comprende nitrito sódico a dicho dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis hasta una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

- En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona además nitrito sódico para su uso en métodos para prevenir el accidente cerebrovascular en un sujeto que se somete a hemodiálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente dicha sangre del sujeto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde se añade una solución acuosa que comprende nitrito sódico a un dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis hasta una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.
- En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.
- En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en el presente documento devuelve y/o mantiene las concentraciones plasmáticas de nitrito del sujeto a concentraciones fisiológicas normales.
4. Prevención de la enfermedad cardiovascular
- En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona nitrito sódico para su uso en métodos para prevenir enfermedades cardiovasculares que se caracterizan por isquemia tisular que incluyen angina, vasoespasio cerebral, claudicación, isquemia crítica de extremidades, enfermedad vascular periférica y crisis de células falciformes en un sujeto que se somete a diálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente dicha sangre del sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde se añade una solución acuosa que comprende nitrito sódico a dicho dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis hasta una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.
- En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona además nitrito sódico para su uso en métodos para prevenir enfermedades cardiovasculares que se caracterizan por isquemia tisular que incluyen angina, vasoespasio cerebral, claudicación, isquemia crítica de extremidades, enfermedad vascular periférica y crisis de células falciformes en un sujeto que se somete a diálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente dicha sangre del sujeto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde se añade una solución acuosa que comprende nitrito sódico a un dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis hasta una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.
- 30 En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.
- En ciertas realizaciones, la invención proporciona en el presente documento devuelve y/o mantiene las concentraciones plasmáticas de nitrito del sujeto a concentraciones fisiológicas normales.
5. Prevención de la presión sanguínea alta, hipertensión pulmonar e hipertensión renal
- En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona nitrito sódico para su uso en métodos para prevenir la presión sanguínea alta, la hipertensión pulmonar y la hipertensión renal en un sujeto que se somete a diálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente dicha sangre del sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde se añade una solución acuosa que comprende nitrito sódico a dicho dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis hasta una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.
- En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona además nitrito sódico para su uso en métodos para prevenir la presión sanguínea alta, la hipertensión pulmonar y la hipertensión renal en un sujeto que se somete a diálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente dicha sangre de dicho sujeto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde se añade una solución acuosa que comprende nitrito sódico a un dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis hasta una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.
- 50 En algunas realizaciones, la hipertensión pulmonar es hipertensión pulmonar neonatal, hipertensión pulmonar primaria o hipertensión pulmonar secundaria.
- En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en el presente documento devuelve y/o mantiene las concentraciones plasmáticas de nitrito del sujeto a concentraciones fisiológicas normales.

En ciertas realizaciones, las realizaciones de los párrafos [00103] - [00112] (los siguientes 9 párrafos) se aplican a todos los métodos proporcionados en el presente documento.

- 5 En una realización, la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto no es mayor de aproximadamente 1 micromolar. En otra realización, la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto está entre aproximadamente 100 nanomolar y aproximadamente 700 nanomolar. En otra realización más, la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto está entre aproximadamente 200 nanomolar y aproximadamente 500 nanomolar. En otra realización más, la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto está entre aproximadamente 250 nanomolar y aproximadamente 10
- 10 400 nanomolar. En otra realización más, la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto es de aproximadamente 300 nanomolar.

En una realización, la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito no es mayor de aproximadamente 1 micromolar. En otra realización, la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito está entre aproximadamente 100 nanomolar y aproximadamente 700 nanomolar. En otra realización más, la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito está entre aproximadamente 200 nanomolar y aproximadamente 500 nanomolar. En otra realización más, la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito está entre aproximadamente 250 nanomolar y aproximadamente 400 nanomolar. En otra realización más, la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito es de aproximadamente 300 nanomolar.

20 En algunas realizaciones, la solución acuosa que comprende nitrito sódico comprende no más de aproximadamente 1 mg/L, aproximadamente 2 mg/L, aproximadamente 3 mg/L, aproximadamente 4 mg/L, aproximadamente 5 mg/L, aproximadamente 6 mg/L, aproximadamente 7 mg/L, aproximadamente 8 mg/L, aproximadamente 9 mg/L o aproximadamente 10 mg/L de nitrito.

25 En algunas realizaciones, el agua comprende no más de aproximadamente 1 mg/L, aproximadamente 2 mg/L, aproximadamente 3 mg/L, aproximadamente 4 mg/L, aproximadamente 5 mg/L, aproximadamente 6 mg/L, aproximadamente 7 mg/L, aproximadamente 8 mg/L, aproximadamente 9 mg/L o aproximadamente 10 mg/L de nitrito.

30 En una realización, la solución acuosa que comprende nitrito sódico se añade a dicho dializado no enriquecido a través de una válvula que está unida a un tubo de dializado en una ubicación antes de que dicho tubo se conecte al dializador. En otra realización, dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a un caudal entre aproximadamente 200 mL/min y aproximadamente 1000 mL/min. En otra realización más, dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a un caudal entre aproximadamente 300 mL/min y aproximadamente 900 mL/min. En otra realización más, dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a un caudal entre aproximadamente 400 mL/min y aproximadamente 800 mL/min. En otra realización más, dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a un caudal entre aproximadamente 500 mL/min y aproximadamente 700 mL/min. En otra realización más, dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a un caudal de aproximadamente 600 mL/min.

35 En una realización, la solución acuosa que comprende nitrito sódico se añade a través de la válvula al dializado no enriquecido a un caudal entre aproximadamente 0 mL/h y aproximadamente 750 mL/h, a un caudal entre aproximadamente 50 mL/h y aproximadamente 650 mL/h, a un caudal entre aproximadamente 100 mL/h y aproximadamente 550 mL/h, a un caudal entre aproximadamente 150 mL/h y aproximadamente 450 mL/h, o a un caudal entre aproximadamente 200 mL/h y aproximadamente 350 mL/h. En otra realización, la solución acuosa que comprende nitrito sódico se añade a través de la válvula al dializado no enriquecido a un caudal de aproximadamente 250 mL/h.

40 En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con nitrito está entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 8,0. En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con nitrito está entre aproximadamente 7,1 y aproximadamente 8,0. En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con nitrito está entre aproximadamente 7,3 y aproximadamente 8,0. En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con nitrito está entre aproximadamente 7,3 y aproximadamente 7,5. En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con nitrito es de aproximadamente 7,4.

45 50 En otra realización más, dicho sujeto es un ser humano con insuficiencia renal crónica. En otra realización, dicho sujeto es un ser humano con insuficiencia renal aguda.

En otra realización más, dicho sujeto se somete a hemodiálisis de una a diez veces por semana. En otra realización más, dicho sujeto se somete a hemodiálisis de tres a siete veces por semana.

55 En una realización, el dializado enriquecido con nitrito tiene menos de aproximadamente 10%, aproximadamente 9%, aproximadamente 8%, aproximadamente 7%, aproximadamente 6%, aproximadamente 5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 3%, aproximadamente 2%, aproximadamente 1%, aproximadamente 0,4%, o aproximadamente 0,1% de descomposición de nitrito reflejada por el contenido de nitrato medido en una muestra tomada del Punto de Detección "pre" (100) o del Punto de Detección "post" (110).

Métodos de administración

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona la administración de nitrito sódico a un sujeto sometido a diálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente dicha sangre del sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde se añade una solución

5 acuosa que comprende nitrito sódico a dicho dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis hasta una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

10 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona además administrar nitrito sódico a un sujeto sometido a hemodiálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente dicha sangre del sujeto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde se añade una solución acuosa que comprende nitrito sódico a un dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis hasta una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

15 En una realización, el dializado enriquecido con nitrito tiene menos de aproximadamente 10%, aproximadamente 9%, aproximadamente 8%, aproximadamente 7%, aproximadamente 6%, aproximadamente 5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 3%, aproximadamente 2%, aproximadamente 1%, aproximadamente 0,4%, o aproximadamente 0,1% de descomposición de nitrito reflejada por el contenido de nitrato medido en una muestra tomada del Punto de Detección "pre" (100) o del Punto de Detección "post" (110).

Terapia de combinación

En algunas realizaciones, el nitrito sódico proporcionado en el presente documento también puede combinarse o usarse en combinación con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y afecciones proporcionadas en el presente documento.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "en combinación" incluye el uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Sin embargo, el uso de la expresión "en combinación" no restringe el orden en el cual las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) se administran a un sujeto con una enfermedad o trastorno. Una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto proporcionado en el presente documento) puede administrarse antes de (por ejemplo, aproximadamente 30

30 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 96 horas, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas,

35 aproximadamente 8 semanas o aproximadamente 12 semanas antes), simultáneamente con o después de (por ejemplo, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 96 horas, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas,

40 aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 8 semanas o aproximadamente 12 semanas después) de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) al sujeto. También se contempla en el presente documento una terapia triple.

45 Como se usa en el presente documento, el término "sinérgico" incluye una combinación del nitrito sódico proporcionado en el presente documento y otra terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) que se ha usado o se está usando actualmente para tratar, prevenir o gestionar una enfermedad o trastorno, que es más eficaz que los efectos aditivos de las terapias. El efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de dosis más bajas de una o más de las terapias y/o la administración menos frecuente de dichas terapias a un sujeto con un trastorno. La capacidad de utilizar dosis más bajas de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) y/o administrar dicha terapia reduce menos frecuentemente la toxicidad asociada con la administración de dicha terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en la prevención o tratamiento de un trastorno). Además, el efecto sinérgico puede dar como resultado una eficacia mejorada de los agentes en la prevención o el tratamiento de un trastorno. Finalmente, el efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquiera de las terapias solas.

55 El nitrito sódico proporcionado en el presente documento puede administrarse en combinación o alternancia con otro agente terapéutico. En la terapia de combinación, las dosis efectivas de dos o más agentes se administran juntas, mientras que en la terapia de alternancia o de etapas secuenciales, una dosis efectiva de cada agente se administra en serie o secuencialmente. Las dosis dadas dependerán de las velocidades de absorción, inactivación y excreción

5 del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Debe observarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección que va a aliviarse. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes y pautas de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

10 El nitrito sódico proporcionado en el presente documento puede administrarse en combinación con otras clases de compuestos, que incluyen, inhibidores de la enzima convertidora de la endotelina (ECE), tales como fosforamidona; antagonistas de los receptores del tromboxano, tales como ifetroban; abridores de los canales del potasio; inhibidores de la trombina, tales como la hirudina; inhibidores del factor del crecimiento, tales como moduladores de la actividad de PDGF; antagonistas del factor activador de las plaquetas (PAF); agentes antiplaquetarios, tales como bloqueantes de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y tirofiban), antagonistas de P2Y(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747) y aspirina; anticoagulantes, tales como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tales como enoxaparina; inhibidores del factor VIIa e inhibidores del factor Xa; inhibidores de la renina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de la vasopeptidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE), tales como 15 omapatrilato y gemopatrilato; inhibidores de HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (a.k.a itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina o visastatina); inhibidores de la escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares, tales como questran; niacina; agentes antiateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueadores de los canales del calcio, tales como besilato de amlodipina; activadores de los canales del 20 potasio; agentes alfa-adrenérgicos; agentes beta-adrenérgicos, tales como carvedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tircinafeno, clortalidona, furosenida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona; agentes trombolíticos, tales como el activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa 25 y complejo activador de estreptoquinasa del plasminógeno anisolado (APSAC); agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona) y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas de los receptores mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de la hormona del crecimiento; 30 inhibidores de aP2; inhibidores de la fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil, tadalafile y vardenafile); inhibidores de proteína tirosina quinasa; antiinflamatorios; antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus), micofenolato mofetilo; agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes anticancerosos y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas y triazenos); 35 antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina y análogos de pirimidina; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de la farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas y antagonistas de hormonas liberadoras de hormonas luteinizantes y acetato de octreotida; agentes rompedores de microtúbulos, tales como 40 ecteinascidinas; agentes estabilizantes de los microtúbulos, tales como pacitaxel, docetaxel y epitolonas A-F; productos derivados de plantas, tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas y taxanos; e inhibidores de la topoisomerasa; inhibidores de la prenil-proteína transferasa; y ciclosporinas; esteroideos, tales como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptores solubles de TNF, tales como etanercept, rapamicina y leflunimida; 45 inhibidores de la ciclooxygenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; y agentes diversos tales como tiosulfato de sodio, hidroxiurea, procarbazina, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, medicaciones de bajo peso molecular, vitaminas de bajo peso molecular y complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino y carboplatino.

50 El nitrito sódico proporcionado en el presente documento puede administrarse en combinación con otros solutos que están presentes de manera natural en la sangre humana incluyendo cobre, fluoruro, yodo, hierro, manganeso, magnesio, fósforo, selenio, tiosulfato y cinc.

La divulgación se entenderá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

55 Como se usa en el presente documento, los símbolos y convenciones usados en estos experimentos, procedimientos, esquemas y ejemplos, independientemente de si se define específicamente una abreviatura particular, son consistentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. Específicamente, pero sin limitación, las siguientes abreviaturas se pueden usar en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); mL (millilitros); μ L (microlitros); mM (milimolar); μ M (micromolar); nM (nanomolar); mmol (milimoles); eq. (equivalentes); h (horas); min 60 (minutos).

Para todos los siguientes experimentos y el siguiente ejemplo, se pueden utilizar métodos de tratamiento y purificación estándar conocidos por los expertos en la técnica. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. Las metodologías ilustradas en los siguientes ejemplos pretenden exemplificar la química aplicable a través del uso de ejemplos específicos y no son indicativas del alcance de la invención, que está delimitado por el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

5 Experimentos de estabilidad

Los resultados de los siguientes experimentos de estabilidad (Ejemplos 1 a 4) ejemplifican la inestabilidad del nitrito en solución acuosa cuando se añade un ácido y también la inestabilidad del nitrito cuando se mezcla con una solución 10 que comprende una solución concentrada de un ácido y una solución concentrada de bicarbonato en la preparación de un dializado para diálisis.

La concentración de nitrito en las muestras se ensayó por cromatografía iónica. El cromatógrafo de iones estaba equipado con un detector de conductividad, un sistema de supresión auto-regenerador, un generador de eluyentes y 15 una columna analítica Dionex IonPacAS19. La concentración de nitrito en las muestras se midió y se calculó frente a un patrón de nitrito sódico externo. El patrón de referencia de nitrito sódico USP (número de artículo 1614454) fue el patrón de ensayo (farmacopea de los Estados Unidos. Rockville, Maryland).

Ejemplo 1

La Ficha Internacional de Seguridad Química del nitrito sódico indica que el producto químico se descompone al 20 contacto con un ácido para producir humos tóxicos de óxidos de nitrógeno (Programa Internacional de Seguridad Química accedido en línea en www.ilo.org/dyn/icsc/shovercard.display?p_card_id=1120).

El Ejemplo 1 se realizó para determinar la estabilidad del nitrito sódico en solución acuosa cuando se añade un ácido. Se ensayó una muestra de 100 mL de solución de nitrito sódico con una concentración de 30 mg/mL para determinar la presencia de gases de óxido de nitrógeno (NO, NO₂, N₂O₃, y N₂O₄) usando un electrodo de óxido de nitrógeno (NO_x) Orion Modelo 95-46 y un pHímetro. Con agitación constante, se registraron la lectura de mV con el electrodo de NO_x y la lectura de pH con el electrodo de pH después de adiciones sucesivas de 100 µL de ácido clorhídrico 0,02 N o 1 N. El pH inicial de la solución de nitrito sódico fue de 8,73. Cuando el pH de la solución de nitrito sódico disminuyó 25 a 6,7 junto con la adición sucesiva de ácido clorhídrico, se detectaron óxidos de nitrógeno (límite de detección: 1 ppm de NO_x). La respuesta del electrodo de óxido de nitrógeno aumentó de 8,0 mV a 99,5 mV cuando el pH de la solución de nitrito sódico disminuyó de 6,7 a 4,9. Estos resultados confirman que el nitrito sódico se descompone cuando se expone a un ácido y que el grado de descomposición es generalmente inversamente proporcional al pH.

Ejemplo 2

El Ejemplo 2 se realizó para determinar la estabilidad del nitrito sódico en una solución concentrada de bicarbonato para dializado. A temperatura ambiente, se añadieron 300 mg de nitrito sódico a 7.700 mL de solución concentrada de bicarbonato para dializado. La concentración de nitrito de la solución concentrada de bicarbonato para dializado se 35 analizó mediante cromatografía iónica 1) antes de la adición de nitrito sódico; 2) 5 minutos después de la adición de nitrito sódico; y 3) 2 horas después de la adición de nitrito sódico. Los resultados presentados en la Tabla 1 muestran que el nitrito es estable y no se degrada para formar nitrato cuando se añade a la solución concentrada de bicarbonato para dializado.

Tabla 1. Concentración de nitrito en el concentrado de bicarbonato para dializado

Muestra	Concentración esperada de nitrito	Concentración de nitrito por análisis	% de recuperación	Concentración de nitrato
Solución concentrada de bicarbonato para dializado	0	Ninguna detectada	NA	Ninguna detectada
Concentrado de bicarbonato para dializado + nitrito sódico después de 5 minutos	38,1 mg/L	38,0 mg/L	100%	Ninguna detectada
Concentrado de bicarbonato para dializado + solución de nitrito sódico después de 2 horas	38,1 mg/L	38,5 mg/L	101%	Ninguna detectada

Ejemplo 3

El Ejemplo 3 se realizó para determinar adicionalmente la estabilidad del nitrito en la mezcla de nitrito sódico y solución concentrada de bicarbonato para dializado del Ejemplo 2 cuando se mezcló con una solución concentrada de ácido dentro de una máquina de diálisis.

- 5 Una máquina de diálisis mezcló la solución concentrada de bicarbonato para dializado (con nitrito sódico añadido del Ejemplo 2), una solución concentrada de ácido y agua purificada como la máquina de diálisis mezcla el dializado en la práctica clínica, con la relación de dilución de 1 parte de la solución concentrada de ácido, 1,72 partes de la solución concentrada de bicarbonato y 42,38 partes de agua purificada. La máquina de diálisis usada para este experimento fue una máquina de hemodiálisis Fresenius 2008K (Fresenius Medical Care, Waltham, MA). La máquina se cebó en modo de derivación (los caudales de dializado y ultrafiltración se ajustaron a cero) usando solución salina normal. Después del cebado, la máquina de hemodiálisis se puso en funcionamiento en "modo de terapia" con los siguientes ajustes: caudal de sangre 300 mL/minuto, caudal de dializado 600 mL/minuto, caudal de ultrafiltración 0 mL/minuto y tiempo de ultrafiltración 25 minutos. Se recogió una muestra del dializado mezclado a medida que salía de la máquina de diálisis y se analizó mediante cromatografía iónica.
- 10 Los resultados presentados en la Tabla 2 muestran que el nitrito en la solución concentrada de bicarbonato para dializado se descompuso completamente en el proceso de mezcla con una solución concentrada de ácido dentro de la máquina de diálisis.
- 15

Tabla 2. Concentración de nitrito en el dializado después de mezclar en la máquina de hemodiálisis

Muestra	Concentración esperada de nitrito	Concentración de nitrito por análisis	% de recuperación
Dializado mixto + nitrito sódico	1,46 mg/L	Ninguna detectada	0%

Ejemplo 4

El Ejemplo 4 se realizó para determinar la estabilidad del nitrito cuando se añade nitrito sódico al dializado después de que el dializado haya sido preparado en un laboratorio. Usando la relación de dilución de 1 parte de la solución concentrada de ácido, 1,72 partes de la solución concentrada de bicarbonato y 42,38 partes de agua purificada, se preparó un litro de dializado en un laboratorio añadiendo 38,22 mL de solución concentrada de bicarbonato y 22,22 mL de solución concentrada de ácido a 938,56 mL de agua purificada. El pH de la solución de dializado fue 7,34 a 24,9 °C. A la solución premezclada de 1 L de dializado se añadió un mL de solución de nitrito sódico de concentración 3 mg/mL. Después de la adición de la solución de nitrito sódico, el pH de la solución de dializado fue 7,32 a 24,4 °C. Se analizó una muestra de la solución de dializado con nitrito sódico añadido para determinar la concentración de nitrito. Los resultados presentados en la Tabla 3 muestran que el nitrito se descompuso parcialmente después de la adición a una solución de dializado premezclada.

Tabla 3. Concentración de nitrito en el dializado premezclado en un laboratorio

Muestra	Concentración esperada de nitrito	Concentración de nitrito por análisis	% de recuperación
Dializado mixto + nitrito sódico	2,997 mg/L	1,149 mg/L	38%

Ejemplo 5

- 35 El Ejemplo 5 se realizó para determinar la estabilidad del nitrito cuando se añade nitrito sódico al dializado después de que el dializado se haya preparado dentro de una máquina de hemodiálisis Fresenius 2008K (Fresenius Medical Care, Waltham, MA). Se preparó una solución concentrada de bicarbonato para dializado añadiendo 1 envase de polvo concentrado de bicarbonato sódico de la serie Centrisol® MB-330 (650 g) a 7,7 litros de agua purificada.
- 40 La máquina de hemodiálisis mezcló la solución concentrada de bicarbonato y la solución concentrada de ácido con la relación de dilución de 1 parte de solución concentrada de ácido, 1,72 partes de solución concentrada de bicarbonato y 42,38 partes de agua purificada. La máquina se cebó en modo de derivación (los caudales de dializado y ultrafiltración se ajustaron a cero) usando solución salina normal. Después del cebado, la máquina de hemodiálisis se puso en funcionamiento en "modo de terapia" con los siguientes ajustes: caudal de sangre 300 mL/minuto, caudal de

dializado 600 mL/minuto, caudal de ultrafiltración 0 mL/minuto.

Se preparó una solución acuosa de nitrito sódico disolviendo 3 mg de nitrito sódico en 1 litro de agua purificada. Esta solución de nitrito sódico cumplió con la especificación de calidad AAMI para nitrato (y nitrito) ya que la solución de nitrito sódico resultante tenía una concentración de anión nitrito de aproximadamente 2 mg/L. La solución de nitrito sódico

5 se infundió directamente en el tubo de dializado entre la máquina de hemodiálisis y el dializador a través de una válvula (Válvula de Muestra de Dializado Fresenius: pieza nº 650993) usando un bomba de infusión Alaris® IV (Modelo 8100, CareFusion, San Diego, CA). Esta válvula se colocó en el tubo de dializado aproximadamente 20,32 cm (ochos pulgadas) aguas arriba del dializador (prefiltro). Se colocaron dos orificios de muestreo 10,16 cm (cuatro pulgadas) aguas arriba (orificio de muestreo previo al dializador) y 25,4 cm (diez pulgadas) aguas abajo (orificio de muestreo posterior al dializador) del dializador para recoger muestras de dializado para el análisis de nitrato mediante cromatografía iónica.

10 La bomba de infusión infundió la solución de nitrito sódico en el tubo a través de la válvula a un caudal de 250 mL/hora (4,16 mL/minuto).

15 La solución salina normal fluyó hacia el dializador a un caudal de 300 mL/minuto desde la línea arterial y salió del dializador a través de la línea venosa. Se recogieron muestras de solución salina del lado venoso del dializador.

Los resultados presentados en la Tabla 4 muestran que el nitrito es estable cuando una solución de nitrito sódico se mezcla con dializado dentro de un tubo de dializado cuando se infunde dentro del tubo en una ubicación que está entre la máquina de hemodiálisis y la membrana dializadora.

20 Tabla 4. Concentración de nitrito en el dializado antes y después de añadir la solución de nitrito sódico al dializado dentro del tubo de dializado antes de poner en contacto el dializado con la membrana dializadora

Muestra	Concentración de nitrito * antes de la adición de nitrito sódico (tiempo = 0 min)	Concentración de nitrito* después de la adición de nitrito sódico (tiempo = 60 min)
Dializado + solución de nitrito sódico (antes del dializador)	0	451 nM
Dializado + solución de nitrito sódico (después del dializador)	0	235 nM
Solución salina (después del dializador)	0	183 nM

* Resultados medios de dos muestras

Los resultados presentados en la Tabla 4 muestran que el nitrito puede pasar a lo largo o a través de un dializador si el nitrito se añade al dializado no enriquecido de la máquina de hemodiálisis en una ubicación entre la máquina de hemodiálisis y la membrana dializadora.

25 El ejemplo expuesto anteriormente se proporciona para dar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo hacer y usar las realizaciones reivindicadas.

REIVINDICACIONES

1. Nitrito sódico para su uso en un método para prevenir el infarto de miocardio, la muerte cardiaca súbita, el accidente cerebrovascular, la presión sanguínea alta, la hipertensión pulmonar, la hipertensión renal o la enfermedad cardiovascular que se caracterizan mediante isquemia tisular que incluye angina, vasoespasmo cerebral, claudicación, isquemia crítica de extremidades, enfermedad vascular periférica y crisis de células falciformes, en un sujeto sometido a hemodiálisis, en donde el método comprende poner en contacto intradialíticamente dicha sangre del sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con nitrito, en donde una solución acuosa que comprende el nitrito sódico se añade a un dializado no enriquecido a medida que el dializado no enriquecido fluye desde una máquina de diálisis a una membrana dializadora, en donde dicho dializado no enriquecido comprende una mezcla de agua, una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con nitrito tiene un pH mayor que 7,0.
2. El nitrito sódico para uso según la reivindicación 1, en donde la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto no es más de 1 micromolar.
3. El nitrito sódico para uso según la reivindicación 1, en donde la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto está entre 200 nanomolar y 500 nanomolar, o en donde la concentración fisiológica de nitrito en dicho sujeto es 300 nanomolar.
4. El nitrito sódico para uso según la reivindicación 1, en donde la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito no es más de 1 micromolar.
5. El nitrito sódico para uso según la reivindicación 1, en donde la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito está entre 200 nanomolar y 500 nanomolar, o en donde la concentración de nitrito en dicho dializado enriquecido con nitrito es 300 nanomolar.
6. El nitrito sódico para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha solución acuosa que comprende el nitrito sódico comprende no más de 3 mg/L de nitrito sódico.
7. El nitrito sódico para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha agua comprende no más de 2 mg/L de nitrito.
8. El nitrito sódico para uso según la reivindicación 1, en donde dicha solución acuosa que comprende el nitrito sódico se añade a dicho dializado no enriquecido a través de una válvula que está unida a un tubo de dializado en una ubicación antes de que dicho tubo se conecte al dializador.
9. El nitrito sódico para su uso según la reivindicación 8, en donde dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a un caudal entre 500 mL/min y 700 mL/min, o en donde dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a un caudal de 600 mL/min.
10. El nitrito sódico para su uso según la reivindicación 8, en donde dicha solución acuosa que comprende nitrito sódico se añade a través de dicha válvula a dicho dializado no enriquecido a un caudal de entre 100 mL/h y 550 mL/h, o en donde dicha solución acuosa que comprende nitrito sódico se añade a través de dicha válvula a dicho dializado no enriquecido a un caudal de 250 mL/h.
11. El nitrito sódico para su uso según la reivindicación 1, en donde el pH de dicho dializado enriquecido con nitrito está entre 7,3 y 7,5, o en donde el pH de dicho dializado enriquecido con nitrito es 7,4.
12. El nitrito sódico para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho sujeto es un ser humano con insuficiencia renal crónica, o en donde dicho sujeto es un ser humano con insuficiencia renal aguda.
13. El nitrito sódico para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho sujeto se somete a hemodiálisis de tres a siete veces por semana.

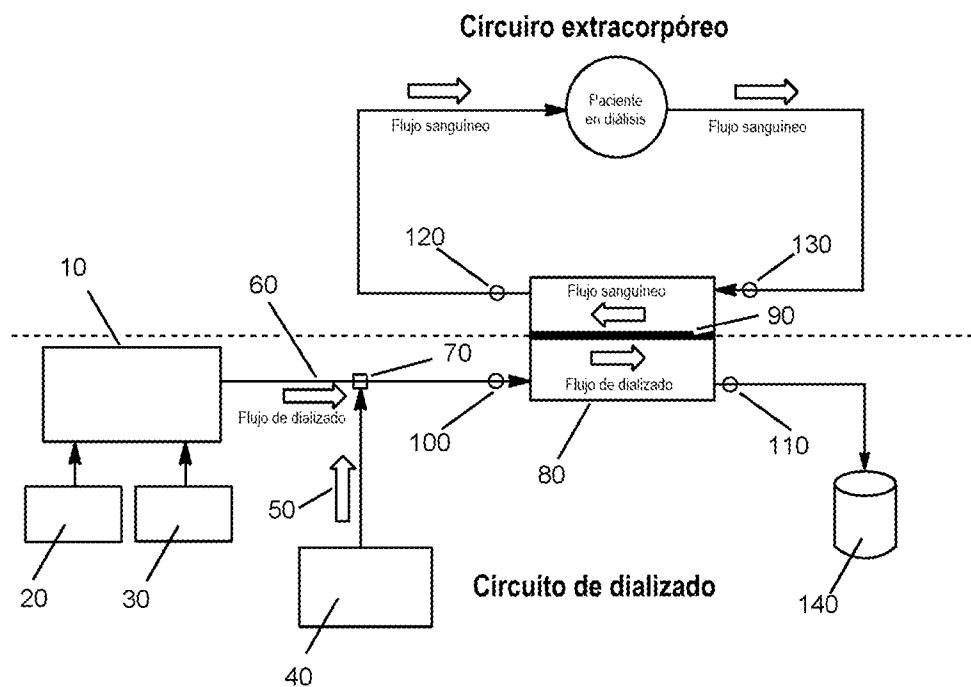


Fig. 1