



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 992 792**

⑮ Int. Cl.:

C09K 11/08 (2006.01)
C09K 11/64 (2006.01)
C09K 11/77 (2006.01)
A61K 33/04 (2006.01)
A61M 1/16 (2006.01)
A61P 7/08 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2018** PCT/US2018/021069

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2018** WO18165108

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2018** E 18764116 (2)

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2024** EP 3592824

④ Título: **Uso intradialítico de tiosulfato de sodio**

⑩ Prioridad:

08.03.2017 US 201762468871 P

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.12.2024

⑦ Titular/es:

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

⑦ Inventor/es:

SHERMAN, CRAIG

⑦ Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 992 792 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 tiosulfato de sodio

Campo

En la presente memoria se proporcionan métodos para mantener niveles fisiológicos de tiosulfato en un sujeto que se somete a hemodiálisis. También se proporciona la administración de tiosulfato de sodio 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 el deterioro de la función renal que da como resultado una reducción en la excreción de productos de desecho metabólicos. La acumulación de productos de desecho 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 de desecho para sobrevivir. La diálisis es un medio para excretar productos de desecho que implica la transferencia de productos de desecho 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 fuera del líquido de alta concentración, a través de los poros de la membrana dializadora y hacia el 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 difundir a través de la membrana dializadora.

La sangre contiene solutos de bajo peso molecular tales como tiosulfato ($S_2O_3^{2-}$). Los aniones tiosulfato tienen un peso molecular de aproximadamente 112,13 Dalton. En el cuerpo, el tiosulfato convierte pequeñas cantidades de ion cianuro en productos inocuos. El tiosulfato también puede ser metabolizado a sulfato (SO_4^{2-}) (Gunnison et al., Environ. Res. 1981, 24, 432-443; Skarzynski et al., Nature 1959, 184, 994-995).

La Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica (AAMI) estableció un límite de especificación de calidad para el contenido de sulfato en agua que se usa en diálisis (máximo 100 mg por litro, es decir, 100 ppm) (#ANSI/AAMI/ISO 13959:2009). La AAMI también especificaba que el contenido de sulfato en agua debe medirse usando el "método turbidimétrico". En este método, el ion sulfato se precipita en un medio de ácido acético con cloruro de bario para formar cristales de sulfato de bario de tamaño uniforme. La absorbancia de luz de la suspensión de sulfato de bario se mide mediante un fotómetro y la concentración de anión sulfato se determina mediante comparación de la lectura con una curva estándar (Asociación Americana de Salud Pública. Disponible en línea en <https://law.resource.org/pub/us/cfr/ibr/002/apha.method.4500-so42.1992.pdf>). Este método de ensayo no distingue entre sulfato y tiosulfato. En su lugar, realmente es una medición tanto de sulfato como de tiosulfato. Por lo tanto, la especificación de calidad de AAMI para sulfato es realmente un límite de la suma de sulfato y tiosulfato en agua que se usa en diálisis.

Los pacientes con baipás coronario tienen niveles disminuidos de tiosulfato en plasma (Ivankovich et al., Anesthesiology 1983, 58, 11-17). La cirugía de baipás arterial coronario se recomienda a menudo a pacientes con enfermedad cardiovascular que se caracteriza por estrechamientos y obstrucciones significativos de las arterias cardíacas causados por aterosclerosis. La aterosclerosis es una afección inflamatoria crónica que comienza con la formación de placa calcificada dentro de la pared vascular en arterias grandes y de tamaño medio. La mineralización de calcio del lumen en la arteria aterosclerótica promueve y solidifica la formación de placa causando el estrechamiento del vaso (Kalampogias et al. Med. Chem. 2016, 12, 103-113). Las placas ateroscleróticas pueden causar un estrechamiento significativo en una o más arterias coronarias. El infarto de miocardio se produce cuando el flujo sanguíneo dentro de una arteria coronaria está completamente obstruido por una placa aterosclerótica.

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).

Hubo un aumento de 1,7 veces del riesgo de eventos de muerte súbita en el periodo de 12 horas comenzando con el tratamiento de diálisis. Los eventos de muerte súbita aumentaron tanto durante el propio procedimiento de diálisis como después del tratamiento (Bleyer et al., Kidney Int. 2006, 12, 2268-2273).

Coincidientemente, la concentración de tiosulfato 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. (Freise et al., Free Radic. Biol. Med. 2013, 58, 46-51). El documento US 2009/0304600 describe el

uso de tiosulfato de sodio para su uso para limpiar desechos tóxicos y metabólicos de la sangre en pacientes sometidos a hemodiálisis.

El tiosulfato de sodio puede administrarse en la sangre mediante inyección intravenosa; sin embargo, sería ineficaz para mantener niveles fisiológicos con pacientes de diálisis puesto que se elimina rápidamente durante la hemodiálisis.

5 En este momento, no existe un método efectivo para mantener los niveles fisiológicos de tiosulfato en la sangre de pacientes que se someten a hemodiálisis. Tampoco existe un método satisfactorio para administrar tiosulfato de sodio a pacientes durante la hemodiálisis.

Resumen

10 La presente divulgación proporciona métodos para mantener niveles fisiológicos de tiosulfato en un sujeto que se somete a hemodiálisis. La presente divulgación también proporciona métodos para prevenir atherosclerosis, infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, apoplejía, enfermedad cardiovascular, presión sanguínea alta, hipertensión pulmonar y/o hipertensión renal en un sujeto que se somete a hemodiálisis.

15 En un aspecto, la presente invención está dirigida a tiosulfato de sodio para su uso en un método para prevenir el infarto de miocardio, apoplejía, angina caracterizada por isquemia tisular, atherosclerosis, muerte cardíaca súbita, presión sanguínea alta, hipertensión pulmonar, hipertensión renal o enfermedad cardiovascular que se caracteriza por isquemia tisular que incluye vasoespasio cerebral, claudicación, isquemia crítica de extremidades, enfermedad vascular periférica y crisis de células falciformes, en un sujeto sometido a diálisis, en donde el método comprende poner en contacto intradialíticamente la sangre de dicho sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde una solución acuosa que comprende el tiosulfato de sodio 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 solución de concentrado ácido y una solución de concentrado de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con tiosulfato tiene un pH mayor de 7,0, y en donde la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato no es superior a 100 micromolar.

20 25 En una realización, el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto no es superior a 10 micromolar, tal como entre 500 nanomolar y 5 micromolar, o en donde el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto es 3 micromolar.

En una realización adicional, la concentración de tiosulfato en el dializado enriquecido con tiosulfato no es superior a 10 micromolar, tal como entre 500 nanomolar y 5 micromolar, o la concentración de tiosulfato en el dializado enriquecido con tiosulfato es 3 micromolar.

30 35 En una realización adicional, la solución acuosa que comprende el tiosulfato de sodio comprende no más de 300 mg/l de tiosulfato de sodio, tal como no más de 200 mg/l de tiosulfato.

En una realización adicional, la solución acuosa que comprende el tiosulfato de sodio 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 dicho tubo se conecte al dializador.

40 45 En una realización adicional, el dializado no enriquecido fluye a través del tubo de diálisis a una velocidad de entre 500 ml/min y 700 ml/min, o el dializado no enriquecido fluye a través del tubo de diálisis a una velocidad de 600 ml/min.

En una realización adicional, la solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio se añade a través de la válvula al dializado no enriquecido a una velocidad entre 100 ml/h y 550 ml/h, o dicha solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio se añade a través de la válvula al dializado no enriquecido a una velocidad de 250 ml/h.

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

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

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

45 Breve descripción de los dibujos

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

Descripción detallada

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

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

Generalmente, la nomenclatura usada en la presente memoria y los procedimientos de química inorgánica, química analítica, química orgánica, química médica y farmacología descritos en la presente memoria son los bien conocidos y empleados comúnmente en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria 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 la presente memoria, prevalecen las de esta sección a menos que se indique lo contrario.

El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo un primate (por ejemplo, ser humano), vaca, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en la presente memoria 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 la presente memoria. 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 tiosulfato de sodio. 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 algo de o ninguna función renal que experimenta diálisis para reducir los desechos de la sangre a niveles seguros. En otra realización, la concentración plasmática en estado estacionario de tiosulfato en el sujeto sometido a hemodiálisis se reduce significativamente como resultado de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 horas de hemodiálisis. En otra realización, el sujeto tiene niveles plasmáticos de tiosulfato que están por debajo de los niveles fisiológicos normales.

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" pretenden incluir aliviar o suprimir 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" y "prevención" pretenden incluir un método para retrasar y/o excluir la aparición 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 Pat. de EE. UU. No. 6.436.969 divulga composiciones que contienen inhibidores de AGE, la Pat. de EE. UU. No. 5.869.444 reivindica soluciones que contienen una mezcla osmóticamente efectiva de péptidos, las Pat. de EE. UU. No. 6.306.836 y 6.380.163 divulgan una solución de diálisis peritoneal que utiliza aminoácidos para conseguir equilibrio osmótico.

El término "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 #13959:2009 (en lo sucesivo denominada "agua purificada"). Minntech Renal Systems en Minneapolis, Minnesota suministra Centrisol® Polvo Concentrado de Bicarbonato MB-330. Cada bolsa de Centrisol® Polvo Concentrado de Bicarbonato 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 de dializado.

El término "solución concentrada de ácido" se refiere a una solución acuosa que comprende ácido o una mezcla de ácidos y agua purificada. Los ejemplos representativos de ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido cítrico y ácido peracético. Minntech Renal Systems en Minneapolis, Minnesota suministra Centrisol® Concentrado de Ácido 45X SB-111. Cada bolsa de Centrisol® Polvo Concentrado de Ácido 45X contiene acetato, bicarbonato, calcio, cloruro, dextrosa, magnesio y potasio. Una parte en volumen de 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 de dializado.

El término "máquina de diálisis" es una máquina que comprende un circuito extracorpóreo y un circuito de dializado. El circuito extracorpóreo comprende además tubos, bombas de sangre, bombas 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, bomba de dializado y monitores para flujo de dializado, 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 generar el dializado. Las soluciones de concentrado 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 de 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.

El término "tubo de dializado" se refiere al tubo que 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") hecha de materiales químicos que incluyen acetato de celulosa, cuprafano, poliacrilonitrilo, polimetilmetacrilato o polisulfona. Un flujo constante de sangre en un lado de

5 la membrana y dializado en el otro permite la eliminación de desechos en la sangre. Se puede usar un riñón artificial para realizar la 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.

10 El término "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 tiosulfato de sodio se añada al tubo de dializado a través de una válvula.

El término "dializado enriquecido con tiosulfato" se refiere a solución de dializado en el tubo de dializado después de que la solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio se añade al tubo de dializado a través de una válvula.

15 El término "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. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para incitar 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 el nivel de tiosulfato en la sangre de un sujeto a aproximadamente niveles fisiológicos.

20 25 El término "alrededor de" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular como se determina por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En algunas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En algunas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro del 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % o 0,05 % de un valor o intervalo dado. En algunas realizaciones, se contempla que los valores precedidos por el término "alrededor de" o "aproximadamente" sean exactos.

El término "niveles fisiológicos normales" de tiosulfato significa los niveles de tiosulfato que se producen en un sujeto adulto sano. En una realización, el nivel fisiológico normal de tiosulfato en un sujeto está entre 1 y 10 micromolar.

30 En algunas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden el uso de formas purificadas de tiosulfato de sodio, tales como tiosulfato de sodio pentahidratado ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$). En una realización, en la presente memoria se proporciona tiosulfato de sodio de grado farmacéutico. En otra realización, en la presente memoria se proporcionan formas de tiosulfato de sodio que cumplen o superan uno, más de uno o todos los estándares de la FDA para tiosulfato de sodio para uso farmacéutico. En otra realización, en la presente memoria se proporcionan formas de tiosulfato de sodio que se fabricaron según las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) como se detalla en el Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos 21 CFR 211. En una realización, el tiosulfato de sodio farmacéuticamente aceptable es el divulgado en el documento US 8.496.973, presentado el 7 de julio de 2010. A continuación, se define con más detalle el tiosulfato de sodio para el uso reivindicado.

35 En una realización, el tiosulfato de sodio es sólido.

40 En una realización, el aspecto del tiosulfato de sodio es cristales incoloros.

En una realización, el aspecto de una solución al 10 % que contiene el tiosulfato de sodio es transparente e incoloro.

En una realización, el tiosulfato de sodio es inodoro.

45 En una realización, la presencia de tiosulfato de sodio en una solución al 10 % que contiene tiosulfato de sodio proporcionada en la presente memoria se identifica por la aparición de color amarillo después de la adición de unas pocas gotas de yodo TS.

En una realización, la presencia de sodio en tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se confirma según el Método 191 en la USP XXXII (2009).

En una realización, la presencia de tiosulfato en tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se confirma según el Método 191 en la USP XXXII (2009).

50 En una realización, el tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria contiene no menos de aproximadamente el 99 % en peso y/o no más de aproximadamente el 100,5 % en peso de tiosulfato de sodio calculado sobre la base anhidra. En algunas realizaciones, la cantidad de tiosulfato de sodio anhídrico en el tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria se determina según el ensayo colorimétrico USP (USP

XXXII (2009)).

En una realización, el tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria contiene no menos de aproximadamente el 98 % en peso y no más de aproximadamente el 102 % en peso de tiosulfato de sodio en una base anhidra, medido por cromatografía iónica.

5 En una realización, el tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria contiene no menos de aproximadamente el 98 % en peso y/o no más de aproximadamente el 102 % en peso de tiosulfato de sodio calculado sobre la base anhidra. En algunas realizaciones, la cantidad de tiosulfato de sodio anhidro en el tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria se determina mediante una cromatografía iónica. En algunas realizaciones, la cantidad de tiosulfato de sodio anhidro en el tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la 10 presente memoria se determina mediante una cromatografía iónica con detección de conductividad electroquímica como se describe en la presente memoria.

En otra realización, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria tiene un pH entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8 cuando se mide en una solución al 10 % a 25 °C. En algunas realizaciones, el pH del sodio proporcionado en la presente memoria se mide usando un medidor de pH. En algunas realizaciones, el pH del tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 791 en la USP XXXII (2009).

15 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria tiene un contenido de agua de aproximadamente el 32 % a aproximadamente el 37 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de agua en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina por el método de Karl Fischer. En algunas realizaciones, el contenido de agua en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se cuantifica según el Método 921 en la USP XXXII (2009).

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

25 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente el 0,02 % en peso de carbonato. En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente el 0,01 % en peso de carbonato. En algunas realizaciones, la cantidad de carbonato en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina poniendo en contacto una muestra de tiosulfato de sodio con un ácido, tal como ácido fosfórico, para convertir el carbonato en dióxido de carbono y determinando la cantidad del dióxido de carbono usando un detector de infrarrojos no dispersivo.

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

35 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente 200 ppm en peso de cloruro. En algunas realizaciones, el contenido de cloruro en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 221 en la USP XXXII (2009).

40 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente el 0,002 % en peso de hierro. En algunas realizaciones, el contenido de hierro en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). En algunas realizaciones, el contenido de hierro en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando espectroscopía de emisión óptica con plasma acoplado inductivamente (ICP-OES). En algunas realizaciones, el contenido de hierro en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 241 en la USP XXXII (2009).

45 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente el 0,001 % en peso de plomo. En algunas realizaciones, el contenido de plomo en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 251 en la USP XXXII (2009).

50 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente el 0,01 % en peso de calcio. En algunas realizaciones, el contenido de calcio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-MS. En algunas realizaciones, el contenido de calcio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando espectrometría de emisión de llama (FES).

55 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria no causa turbidez cuando se añade una solución de ensayo de oxalato de amonio preparada según la USP XXXII (2009) a una solución acuosa que contiene tiosulfato de sodio (por ejemplo, un gramo de tiosulfato de sodio disuelto en 20 ml de agua).

En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente el 0,005 % en peso de potasio. En algunas realizaciones, el contenido de potasio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-MS. En algunas realizaciones, el contenido de potasio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando FES.

- 5 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente el 0,05 % en peso de sulfito, o no más de aproximadamente el 0,1 % en peso de sulfito. En algunas realizaciones, el contenido de sulfito en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el método para la determinación de sulfito en American Chemical Society, Reagent Chemicals, 10^a Edición.
- 10 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente el 0,05 %, no más de aproximadamente el 0,1 %, no más de aproximadamente el 0,25 %, o no más de aproximadamente el 0,5 % en peso de sulfato (como SO_4^{2-}). En algunas realizaciones, el contenido de sulfato en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el método para la determinación de sulfato en American Chemical Society, Reagent Chemicals, 10^a Edición.
- 15 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente el 0,001 % en peso de sulfuro. En algunas realizaciones, el contenido de sulfuro en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina mediante la adición de nitrato de plomo (II) usando los métodos descritos en la presente memoria.
- 20 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente el 0,002 % en peso de compuestos de nitrógeno (como N). En algunas realizaciones, el contenido de compuestos de nitrógeno (como N) en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el método para la determinación de compuestos de nitrógeno en American Chemical Society, Reagent Chemicals, 10^a Edición.
- 25 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente 10 ppm, no más de aproximadamente 100 ppm, no más de aproximadamente 500 ppm, no más de aproximadamente 1.000 ppm o no más de 5.000 ppm de carbono orgánico volátil total. En algunas realizaciones, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de los límites específicos establecidos en ICH Q3C(R3) para impurezas orgánicas volátiles o un disolvente particular (por ejemplo, etanol). En algunas realizaciones, el contenido de impurezas volátiles orgánicas se determina según el Método 467 en la USP XXXII (2009).
- 30 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene NPOC total de no más de aproximadamente 60 ppb, no más de aproximadamente 2,5 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 tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene NPOC total de no más de aproximadamente 12 ppm. En algunas realizaciones, el NPOC total en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando los métodos descritos en la presente memoria.
- 35 En algunas realizaciones, el NPOC total en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina a) poniendo en contacto el tiosulfato de sodio con una cantidad predeterminada de una solución acuosa que contiene ácido inorgánico para formar una solución de muestra acuosa; b) retirando los precipitados de la solución de muestra acuosa; c) poniendo en contacto la solución de muestra con una cantidad predeterminada de un oxidante; y d) convirtiendo el carbono orgánico en la solución de muestra en dióxido de carbono en una condición de oxidación en agua supercrítica (SCWO).
- 40 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente 0,05 ppm de mercurio. En algunas realizaciones, el contenido de mercurio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-MS. En algunas realizaciones, el contenido de mercurio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-OES. En algunas realizaciones, el contenido de mercurio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 261 en la USP XXXII (2009).
- 45 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente 2 ppm de aluminio. En algunas realizaciones, el contenido de aluminio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-MS. En algunas realizaciones, el contenido de aluminio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-OES. En algunas realizaciones, el contenido de aluminio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 206 en la USP XXXII (2009).
- 50 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente 3 ppm de arsénico. En algunas realizaciones, el contenido de arsénico en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-MS. En algunas realizaciones, el contenido de arsénico en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-OES. En algunas realizaciones, el contenido de arsénico en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 211 en la USP XXXII (2009).

- En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de aproximadamente el 0,003 % en peso de selenio. En algunas realizaciones, el contenido de selenio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-MS. En algunas realizaciones, el contenido de selenio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-OES. En algunas 5 realizaciones, el contenido de selenio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 291 en la USP XXXII (2009).
- En otra realización más, el recuento aeróbico total de la carga microbiana en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria no es mayor de aproximadamente 100 unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g). El 10 recuento aeróbico total de la carga microbiana en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se cuantifica según el Método 61 en la USP XXXII (2009).
- En otra realización más, el recuento total de levaduras y mohos en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria no es mayor de aproximadamente 20 UFC/g. El recuento total de levaduras y mohos en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se cuantifica según el Método 61 en la USP XXXII (2009).
- En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de 15 aproximadamente 0,02 unidades de endotoxina por miligramo (UE/mg), no más de aproximadamente 0,1 UE/mg, o no más de aproximadamente 0,25 UE/mg de endotoxinas bacterianas. La cantidad de endotoxinas bacterianas en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se cuantifica según el Método 85 en la USP XXXII (2009).
- En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más del 0,01 % de un agente antiapelmazante residual.
- 20 En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se caracteriza por uno o más de los siguientes:
- contiene no menos de aproximadamente el 99 % en peso y/o no más de aproximadamente el 100,5 % en peso de tiosulfato de sodio sobre una base anhidra determinado según el ensayo colorimétrico USP;
 - 25 contiene no menos de aproximadamente el 98 % en peso y/o no más de aproximadamente el 102 % en peso de tiosulfato de sodio sobre una base anhidra determinado según el ensayo de cromatografía iónica;
 - tiene un pH entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8 cuando se mide en una solución al 10 % a 25 °C;
 - tiene un contenido en agua de aproximadamente el 32 % a aproximadamente el 37 % en peso;
 - tiene un aspecto de cristales incoloros;
 - tiene un aspecto transparente e incoloro como una solución al 10 %;
 - 30 no tiene olor;
 - tiene un ensayo de identificación positiva para sodio;
 - tiene un ensayo de identificación positiva para tiosulfato;
 - no tiene turbidez cuando se mezcla con oxalato de amonio TS;
 - tiene un contenido de metales pesados no superior a aproximadamente 10 ppm;
 - 35 contiene no más de aproximadamente el 0,01 % en peso de carbonato;
 - contiene no más de aproximadamente el 0,005 % en peso de materia insoluble;
 - contiene no más de aproximadamente 200 ppm de cloruro;
 - contiene no más de aproximadamente el 0,001 % en peso de sulfuro;
 - contiene no más de aproximadamente el 0,05 % o no más de aproximadamente el 0,1 % en peso de sulfito;
 - 40 contiene no más de aproximadamente el 0,05 %, no más de aproximadamente el 0,1 %, no más de aproximadamente el 0,25 %, o no más de aproximadamente el 0,5 % en peso de sulfato;
 - contiene no más de aproximadamente el 0,002 % en peso de hierro;
 - contiene no más de aproximadamente el 0,01 % en peso de calcio;
 - contiene no más de aproximadamente el 0,005 % en peso de potasio;
 - 45 contiene no más de aproximadamente 10 ppm, no más de aproximadamente 100 ppm, no más de

aproximadamente 500 ppm, no más de aproximadamente 1.000 ppm, o no más de 5.000 ppm de impurezas orgánicas volátiles;

5 tiene NPOC total de no más de 60 ppb, no más de aproximadamente 2,5 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;

contiene no más de aproximadamente 0,05 ppm de mercurio;

contiene no más de aproximadamente 2 ppm de aluminio;

contiene no más de aproximadamente 3 ppm de arsénico;

contiene no más del 0,001 % en peso de plomo;

10 contiene no más de aproximadamente el 0,002 % en peso de compuestos de nitrógeno (como N);

contiene no más de aproximadamente el 0,003 % en peso de selenio;

contiene no más del 0,01 % de un agente antiapelazante residual;

tiene un recuento aeróbico total de carga microbiana no superior a aproximadamente 100 UFC/g;

tiene un recuento total de levaduras y mohos no superior a aproximadamente 20 UFC/g; y

15 contiene no más de aproximadamente 0,02 UE/mg, no más de aproximadamente 0,1 UE/mg, o no más de aproximadamente 0,25 UE/mg de endotoxinas bacterianas.

En otra realización más, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se caracteriza por uno o más de los siguientes:

20 contiene no menos de aproximadamente el 99 % en peso y/o no más de aproximadamente el 100,5 % en peso de tiosulfato de sodio sobre una base anhidra determinado según el ensayo colorimétrico USP;

contiene no menos de aproximadamente el 98 % en peso y/o no más de aproximadamente el 102 % en peso de tiosulfato de sodio sobre una base anhidra determinado según el ensayo de cromatografía iónica;

tiene un pH entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8 cuando se mide en una solución al 10 % a 25 °C;

tiene un contenido en agua de aproximadamente el 32 % a aproximadamente el 37 % en peso;

25 tiene un aspecto de cristales incoloros;

tiene un aspecto transparente e incoloro como una solución al 10 %;

no tiene olor;

tiene un ensayo de identificación positiva para sodio;

tiene un ensayo de identificación positiva para tiosulfato;

30 no tiene turbidez cuando se mezcla con oxalato de amonio TS;

tiene un contenido de metales pesados no superior a aproximadamente 10 ppm;

contiene no más de aproximadamente el 0,01 % en peso de carbonato;

contiene no más de aproximadamente el 0,005 % en peso de materia insoluble;

contiene no más de aproximadamente 200 ppm de cloruro;

35 contiene no más de aproximadamente el 0,001 % en peso de sulfuro;

contiene no más de aproximadamente el 0,05 % o no más de aproximadamente el 0,1 % en peso de sulfito;

contiene no más de aproximadamente el 0,05 %, no más de aproximadamente el 0,1 %, no más de aproximadamente el 0,25 %, o no más de aproximadamente el 0,5 % en peso de sulfato;

contiene no más de aproximadamente el 0,002 % en peso de hierro;

40 contiene no más de aproximadamente el 0,01 % en peso de calcio;

- contiene no más de aproximadamente el 0,005 % en peso de potasio;
- contiene no más de aproximadamente 10 ppm, no más de aproximadamente 100 ppm, no más de aproximadamente 500 ppm, no más de aproximadamente 1.000 ppm, o no más de 5.000 ppm de impurezas orgánicas volátiles;
- 5 tiene NPOC total de no más de 60 ppb, no más de aproximadamente 2,5 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;
- contiene no más de aproximadamente 0,05 ppm de mercurio;
- contiene no más de aproximadamente 2 ppm de aluminio;
- 10 contiene no más de aproximadamente 3 ppm de arsénico;
- contiene no más del 0,001 % en peso de plomo;
- contiene no más que aproximadamente el 0,002 % en peso de compuestos de nitrógeno (como N);
- contiene no más de aproximadamente el 0,003 % en peso de selenio;
- tiene un recuento aeróbico total de carga microbiana no superior a aproximadamente 100 UFC/g;
- 15 tiene un recuento total de levaduras y mohos no superior a aproximadamente 20 UFC/g; y
- contiene no más de aproximadamente 0,02 UE/mg, no más de aproximadamente 0,1 UE/mg, o no más de aproximadamente 0,25 UE/mg de endotoxinas bacterianas.

En algunas realizaciones, cuando el tiosulfato de sodio se describe como "que no contiene más de" una cierta cantidad de un material particular, el tiosulfato de sodio no contiene una cantidad detectable del material.

20 **Métodos para mantener el nivel fisiológico de tiosulfato**

En la presente memoria se describen métodos para mantener niveles fisiológicos de tiosulfato en un sujeto que se somete a hemodiálisis, que comprenden poner en contacto intradialíticamente la sangre de dicho sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

25 También se describen en la presente memoria métodos para mantener niveles fisiológicos de tiosulfato en un sujeto que se somete a hemodiálisis, que comprenden poner en contacto intradialíticamente la sangre de dicho sujeto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

30 35 En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En una realización, el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto no es mayor de aproximadamente 100 micromolar. En otra realización, el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto no es mayor de aproximadamente 10 micromolar. En otra realización más, el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto está entre aproximadamente 500 nanomolar y aproximadamente 10 micromolar. En otra realización más, el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto está entre aproximadamente 1 micromolar y aproximadamente 5 micromolar. En otra realización más, el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto es aproximadamente 3 micromolar.

40 45 En una realización, la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato no es mayor de 100 micromolar. En otra realización, la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato no es mayor de aproximadamente 10 micromolar. En otra realización más, la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato está entre aproximadamente 500 nanomolar y aproximadamente 10 micromolar. En otra realización más, la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato está entre aproximadamente 1 micromolar y aproximadamente 5 micromolar. En otra realización más, la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato es aproximadamente 3 micromolar.

50 En algunas realizaciones, la solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio comprende no más de aproximadamente 10 mg/l, aproximadamente 50 mg/l, aproximadamente 100 mg/l, aproximadamente 150 mg/l,

aproximadamente 200 mg/l, aproximadamente 250 mg/l, aproximadamente 300 mg/l, aproximadamente 350 mg/l, aproximadamente 400 mg/l, aproximadamente 450 mg/ml o aproximadamente 500 mg/l de tiosulfato de sodio.

En algunas realizaciones, el agua comprende no más de aproximadamente 10 mg/l, aproximadamente 50 mg/l, aproximadamente 100 mg/l, aproximadamente 150 mg/l, aproximadamente 200 mg/l, aproximadamente 250 mg/l, 5 aproximadamente 300 mg/l, aproximadamente 350 mg/l, aproximadamente 400 mg/l, aproximadamente 450 mg/ml o aproximadamente 500 mg/l de tiosulfato.

En una realización, la solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 una velocidad entre aproximadamente 200 ml/min y aproximadamente 1.000 ml/min. En otra realización más, dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a una velocidad entre aproximadamente 300 ml/min y 10 aproximadamente 900 ml/min. En otra realización más, dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a una velocidad 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 una velocidad 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 una velocidad de aproximadamente 600 ml/min. 15

En una realización, la solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio se añade a través de la válvula al dializado no enriquecido a una velocidad entre aproximadamente 0 ml/h y aproximadamente 750 ml/h, a una velocidad entre aproximadamente 50 ml/h y aproximadamente 650 ml/h, a una velocidad entre aproximadamente 100 ml/h y 20 aproximadamente 550 ml/h, a una velocidad entre aproximadamente 150 ml/h y aproximadamente 450 ml/h, o a una velocidad entre aproximadamente 200 ml/h y aproximadamente 350 ml/h. En otra realización, la solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio se añade a través de la válvula al dializado no enriquecido a una velocidad de aproximadamente 250 ml/h.

En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con tiosulfato está entre aproximadamente 7,0 y 25 aproximadamente 8,0. En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con tiosulfato está entre aproximadamente 7,1 y aproximadamente 8,0. En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con tiosulfato está entre aproximadamente 7,3 y aproximadamente 8,0. En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con tiosulfato de sodio está entre aproximadamente 7,3 y aproximadamente 7,5. En otra realización más, el pH de dicho dializado enriquecido con tiosulfato de sodio es de aproximadamente 7,4.

30 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.

35 En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente memoria devuelven y/o mantienen los niveles plasmáticos de tiosulfato del sujeto a niveles fisiológicos normales.

Tiosulfato de sodio para su uso en los métodos de prevención

1. Prevención de la aterosclerosis

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona tiosulfato de sodio para su uso en métodos para prevenir la aterosclerosis en un sujeto que se somete a diálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente 40 la sangre de dicho sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato tiene un pH 45 mayor de aproximadamente 7,0.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona además tiosulfato de sodio para su uso en métodos para prevenir la aterosclerosis en un sujeto que se somete a hemodiálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente la sangre de dicho sujeto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una 50 solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 ácido y una solución concentrada de bicarbonato, y en donde dicho dializado enriquecido con tiosulfato 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.

55 En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en la presente memoria devuelve y/o mantiene los niveles plasmáticos de tiosulfato del sujeto a niveles fisiológicos normales.

2. Prevención del infarto de miocardio

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona tiosulfato de sodio 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 la sangre de dicho sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

- 5 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona tiosulfato de sodio 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 la sangre de dicho sujeto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.
- 10 En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.
- 15 En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en la presente memoria devuelve y/o mantiene los niveles plasmáticos de tiosulfato del sujeto a niveles fisiológicos normales.

20 3. Prevención de muerte cardiaca súbita

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona tiosulfato de sodio 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 la sangre de dicho sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

- 25 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona además tiosulfato de sodio 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 la sangre de dicho sujeto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato 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.
- 35 En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en la presente memoria devuelve y/o mantiene los niveles plasmáticos de tiosulfato del sujeto a niveles fisiológicos normales.

4. Prevención de la apoplejía

- 40 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona tiosulfato de sodio para su uso en métodos para prevenir la apoplejía en un sujeto que se somete a diálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente la sangre de dicho sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.
- 45 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona además tiosulfato de sodio para su uso en métodos para prevenir la apoplejía en un sujeto que se somete a hemodiálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente la sangre de dicho sujeto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

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

En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en la presente memoria devuelve y/o mantiene los niveles plasmáticos de tiosulfato del sujeto a niveles fisiológicos normales.

5. Prevención de la enfermedad cardiovascular

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona tiosulfato de sodio para su uso en métodos para prevenir enfermedades cardiovasculares que se caracterizan por isquemia tisular que incluye 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 la sangre de dicho sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona además tiosulfato de sodio para su uso en métodos para prevenir enfermedades cardiovasculares que se caracterizan por isquemia tisular que incluye 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 la sangre de dicho sujeto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato 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 la presente memoria devuelve y/o mantiene los niveles plasmáticos de tiosulfato del sujeto a niveles fisiológicos normales.

6. Prevención de la presión sanguínea alta, hipertensión pulmonar e hipertensión renal

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona tiosulfato de sodio 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 la sangre de dicho sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona además tiosulfato de sodio 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 la sangre de dicho sujeto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

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 la presente memoria devuelve y/o mantiene los niveles plasmáticos de tiosulfato del sujeto a niveles fisiológicos normales.

En ciertas realizaciones, las realizaciones en los párrafos [00118]-[00127] se aplican a todos los métodos proporcionados en la presente memoria.

En una realización, el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto no es mayor de aproximadamente 100 micromolar. En otra realización, el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto no es mayor de aproximadamente 10 micromolar. En otra realización más, el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto está entre aproximadamente 500 nanomolar y aproximadamente 10 micromolar. En otra realización más, el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto está entre aproximadamente 1 micromolar y aproximadamente 5 micromolar. En otra realización más, el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto es aproximadamente 3 micromolar.

En una realización, la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato no es mayor de aproximadamente 100 micromolar. En otra realización, la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato no es mayor de aproximadamente 10 micromolar. En otra realización más, la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato está entre aproximadamente 500 nanomolar y aproximadamente 10

5 micromolar. En otra realización más, la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato está entre aproximadamente 1 micromolar y aproximadamente 5 micromolar. En otra realización más, la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato es aproximadamente 3 micromolar.

En algunas realizaciones, la solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio comprende no más de 10 mg/l, aproximadamente 50 mg/l, aproximadamente 100 mg/l, aproximadamente 150 mg/l, 10 aproximadamente 200 mg/l, aproximadamente 250 mg/l, aproximadamente 300 mg/l, aproximadamente 350 mg/l, aproximadamente 400 mg/l, aproximadamente 450 mg/ml o aproximadamente 500 mg/l de tiosulfato de sodio.

15 En algunas realizaciones, el agua comprende no más de aproximadamente 10 mg/l, aproximadamente 50 mg/l, aproximadamente 100 mg/l, aproximadamente 150 mg/l, aproximadamente 200 mg/l, aproximadamente 250 mg/l, aproximadamente 300 mg/l, aproximadamente 350 mg/l, aproximadamente 400 mg/l, aproximadamente 450 mg/ml o aproximadamente 500 mg/l de tiosulfato.

20 En una realización, la solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 una velocidad entre aproximadamente 200 ml/min y aproximadamente 1.000 ml/min. En otra realización más, dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a una velocidad 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 una velocidad 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 una velocidad 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 una velocidad de aproximadamente 600 ml/min.

25 En una realización, la solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio se añade a través de la válvula al dializado no enriquecido a una velocidad entre aproximadamente 0 ml/h y aproximadamente 750 ml/h, a una velocidad entre aproximadamente 50 ml/h y aproximadamente 650 ml/h, a una velocidad entre aproximadamente 100 ml/h y aproximadamente 550 ml/h, a una velocidad entre aproximadamente 150 ml/h y aproximadamente 450 ml/h, o a una velocidad entre aproximadamente 200 ml/h y aproximadamente 350 ml/h. En otra realización, la solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio se añade a través de la válvula al dializado no enriquecido a una velocidad de aproximadamente 250 ml/h.

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

35 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.

40 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.

45 En una realización, el dializado enriquecido con tiosulfato tiene menos de aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 9 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 0,5% o aproximadamente el 0,1 % de descomposición de tiosulfato según se refleja por el contenido de sulfato, sulfuro y sulfito medido en una muestra tomada del Punto de Detección "antes de" (100) o del Punto de Detección "después de" (110).

Métodos de administración

50 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona la administración de tiosulfato de sodio a un sujeto que se somete a diálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente la sangre de dicho sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

55 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona además administrar tiosulfato de sodio a un sujeto

que se somete a hemodiálisis, que comprende poner en contacto intradialíticamente la sangre de dicho sujeto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde se añade una solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio 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 tiosulfato tiene un pH mayor de aproximadamente 7,0.

En una realización, el dializado enriquecido con tiosulfato tiene menos de aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 9 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 0,5 % o aproximadamente el 0,1 % de descomposición de tiosulfato según se refleja por el contenido de sulfato, sulfuro y sulfito medido en una muestra tomada del Punto de Detección "antes de" (100) o del Punto de Detección "después de" (110).

Terapia de combinación

En algunas realizaciones, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria 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 la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria, el término "en combinación" incluye el uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Sin embargo, el uso del término "en combinación" no restringe el orden en el que se administran las terapias (por ejemplo, los agentes profilácticos y/o terapéuticos) a un sujeto con una enfermedad o trastorno. Una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto proporcionado en la presente memoria) puede administrarse antes 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, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 8 semanas o aproximadamente 12 semanas antes de), 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, 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 la presente memoria la terapia triple.

Como se usa en la presente memoria, el término "sinérgico" incluye una combinación del tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria 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. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de dosificaciones 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 dosificaciones más bajas de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) y/o administrar dicha terapia menos frecuentemente reduce 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, un efecto sinérgico puede dar como resultado una eficacia mejorada de los agentes en la prevención o el tratamiento de un trastorno. Finalmente, un 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.

El tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria puede administrarse en combinación o alternancia con otro agente terapéutico. En la terapia de combinación, las dosificaciones efectivas de dos o más agentes se administran juntas, mientras que en la terapia alternada o de etapas secuenciales, una dosificación efectiva de cada agente se administra en serie o secuencialmente. Las dosificaciones dadas dependerán de las velocidades de absorción, inactivación y excreción 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 específicas 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.

El tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria puede administrarse en combinación con otras clases de compuestos, incluyendo inhibidores de la enzima conversora de endotelina (ECE), tales como fosforamidona; antagonistas del receptor de tromboxano, tales como ifetrobán; abridores de los canales de potasio; inhibidores de trombina, tales como hirudina; inhibidores de factores de crecimiento, tales como moduladores de la actividad de

PDGF; antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); agentes antiplaquetarios, tales como bloqueantes de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y tirofibán), 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 renina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopeptidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina o visastatina); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares, tales como questran; niacina; agentes antiateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueadores de canales de calcio, tales como besilato de amlodipina; activadores de canales de 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, tircrinafeno, clortalidona, furosenida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona; agentes trombolíticos, tales como activador de plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa y complejo activador de estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado (APSAC); agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), tiozolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona) y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas de receptores mineralocorticoideos, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de la hormona del crecimiento; inhibidores de aP2; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo); inhibidores de proteína tirosina quinasa; antiinflamatorios; antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus), micofenolato mofetil; agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes anticancerosos y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas y triacenos); 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 farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas y antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante y acetato de octreotida; agentes disruptores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas; agentes estabilizantes de microtúbulos, tales como pacitaxel, docetaxel y epotilonas A-F; productos derivados de plantas, tales como alcaloides de vinca, epipodofilotoxinas y taxanos; e inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de 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 receptor de TNF soluble, tales como etanercept, rapamicina y leflunimida; inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; y agentes misceláneos tales como nitrito 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.

40 El tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria puede administrarse en combinación con otros solutos que están presentes de manera natural en la sangre humana, incluyendo cobre, fluoruro, yodo, hierro, manganeso, magnesio, nitrito, fósforo, selenio y zinc.

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

Ejemplos

45 Como se usan en la presente memoria, los símbolos y convenciones usados en estos experimentos, procesos, 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 (mililitros); μ l (microlitros); mM (milimolar); μ M (micromolar); nM (nanomolar); mmol (milimoles); eq. (equivalente); h o hr (horas); min (minutos).

50 Para todos los siguientes experimentos y el siguiente ejemplo, se pueden utilizar métodos estándar de procesamiento y purificación 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 ejemplificar la química aplicable a través del uso de ejemplos específicos y no son indicativas del alcance de la invención, que está delimitado por el alcance del conjunto de reivindicaciones adjunto.

Experimentos de estabilidad

55 Los resultados de los siguientes experimentos de estabilidad (Ejemplos 1 a 4) ejemplifican la inestabilidad del tiosulfato en solución acuosa cuando se añade ácido y también la inestabilidad del tiosulfato cuando se mezcla con una solución que comprende una solución concentrada de ácido y una solución concentrada de bicarbonato en la preparación de

un dializado para diálisis.

La concentración de tiosulfato en las muestras se ensayó por cromatografía iónica. El cromatógrafo iónico estaba equipado con un detector de conductividad electroquímica y una columna analítica Dionex IonPacAS12A. El contenido de tiosulfato de sodio en las muestras analizadas se calculó frente a un estándar de tiosulfato de sodio externo. El

5 Estándar de Referencia de Tiosulfato de Sodio de la USP (Número de Artículo 1615107) fue el estándar de ensayo (Farmacopea de los Estados Unidos. Rockville, Maryland).

Ejemplo 1

La hoja de datos de seguridad de material para tiosulfato de sodio indica que el producto químico se descompone al contacto con ácido (Hoja de datos de seguridad de material a la que se accede en línea en http://www.thiophate.info/downloads/sodiumthiosulfate_msds.pdf).

10 El Ejemplo 1 se realizó para determinar la estabilidad del tiosulfato de sodio en una solución acuosa cuando se añadió ácido. Se transfirió una muestra de 60 mg de tiosulfato de sodio a un matraz volumétrico de 50 ml. Se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 0,1 N al matraz. El matraz se tapó y se calentó a 80 °C durante aproximadamente 24 horas. El 15 matraz se enfrió posteriormente hasta temperatura ambiente. Se añadieron 2 ml de hidróxido sódico 0,1 N para neutralizar el ácido, y se añadió agua desionizada para llevar el volumen a 50 ml. El porcentaje de degradación de tiosulfato en esta muestra fue del 28,6 %. De manera consistente con la información publicada sobre la reacción entre ácido y tiosulfato (disponible en línea en <https://www.quora.com/Why-do-sodium-thiosulfate-react-with-hydrochloric-acid>), este resultado confirma que el tiosulfato de sodio se descompone cuando se expone a ácido.

Ejemplo 2

20 El Ejemplo 2 se realizó para determinar la estabilidad del tiosulfato de sodio en una solución concentrada de bicarbonato de dializado. A temperatura ambiente, se añadieron 12.500 mg de tiosulfato de sodio (50 ml de solución de 250 mg/ml) a 7.700 ml de solución concentrada de bicarbonato de dializado. La concentración de tiosulfato de la 25 solución concentrada de bicarbonato de dializado se analizó mediante cromatografía iónica 1) antes de la adición de tiosulfato de sodio; 2) 5 minutos después de la adición de tiosulfato de sodio; y 3) 2 horas después de la adición de tiosulfato de sodio. Los resultados presentados en la Tabla 1 y la Tabla 2 muestran que el tiosulfato es estable cuando se añade a la solución concentrada de bicarbonato de dializado, ya que la concentración de tiosulfato de sodio no disminuyó con el tiempo y las concentraciones de los productos de degradación sulfato, sulfito y sulfuro no aumentaron con el tiempo.

Tabla 1: Concentración de tiosulfato de sodio en concentrado de bicarbonato de dializado

Muestra	Concentración esperada de tiosulfato de sodio	Concentración medida de tiosulfato de sodio	% de Recuperación
Solución concentrada de bicarbonato de dializado	0	Nada detectado	NA
Concentrado de bicarbonato de dializado + tiosulfato de sodio después de 5 minutos	1,61 mg/ml	1,65 mg/ml	102 %
Concentrado de bicarbonato de dializado + solución de tiosulfato de sodio después de 2 horas	1,61 mg/ml	1,65 mg/ml	102 %

30

Tabla 2: Concentraciones de sulfato, sulfuro y sulfito en el concentrado de bicarbonato de dializado + tiosulfato de sodio

Muestra	Concentración de sulfato (µg/ml)	Concentración de sulfito (µg/ml)	Concentración de sulfuro (µg/ml)
Solución concentrada de bicarbonato de dializado	3,7	4,4	< 2,5 µg/ml
Concentrado de bicarbonato de dializado + tiosulfato de sodio después de 5 minutos	4,4	5,9	< 2,5 µg/ml
Concentrado de bicarbonato de dializado + solución de tiosulfato de sodio después de 2 horas	4,3	5,4	< 2,5 µg/ml

Ejemplo 3

El Ejemplo 3 se realizó para determinar adicionalmente la estabilidad del tiosulfato en la mezcla de tiosulfato de sodio y solución concentrada de bicarbonato de dializado del Ejemplo 2 cuando se mezcló con una solución concentrada de ácido dentro de una máquina de diálisis. Una máquina de diálisis mezcló la solución concentrada de bicarbonato de dializado (con tiosulfato de sodio añadido del Ejemplo 2), una solución concentrada de ácido y agua purificada a medida que la máquina de diálisis mezcló 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 (las velocidades de dializado y ultrafiltración se ajustaron a cero) usando solución salina normal. Después del cebado, la máquina de hemodiálisis se hizo funcionar en "Modo de Terapia" con los siguientes ajustes: caudal de sangre 300 ml/minuto, caudal de dializado 600 ml/minuto, tasa 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.

Los resultados presentados en la Tabla 3 muestran que el tiosulfato en la solución concentrada de bicarbonato de dializado se descompuso casi completamente en el proceso de mezclado con una solución concentrada de ácido dentro de la máquina de diálisis.

Tabla 3: Concentración de tiosulfato en el dializado después de mezclar en la máquina de hemodiálisis

Muestra	Concentración esperada de tiosulfato	Concentración de tiosulfato mediante ensayo	% de Recuperación
Dializado mezclado + tiosulfato de sodio	0,0608 mg/l	0,001824	3 %

Ejemplo 4

El Ejemplo 4 se realizó para determinar la estabilidad del tiosulfato cuando se añade tiosulfato de sodio 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 de dializado añadiendo 1 envase de Centrisol® Polvo Concentrado de Bicarbonato de Sodio de la serie MB-330 (650 g) a 7,7 litros de agua purificada.

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 una solución concentrada de ácido, 1,72 partes de una solución concentrada de bicarbonato y 42,38 partes de agua purificada. La máquina se cebó en modo de derivación (las velocidades 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, tasa de ultrafiltración 0 ml/minuto.

Se preparó una solución acuosa de tiosulfato de sodio disolviendo 25 mg de tiosulfato de sodio en 1 litro de agua purificada. Esta solución de tiosulfato de sodio cumplió con la especificación de calidad AAMI para sulfato (y tiosulfato) ya que la solución de tiosulfato de sodio resultante tenía una concentración de anión tiosulfato de aproximadamente 17,72 mg/l. La solución de tiosulfato de sodio 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: no. de parte 650993) usando una Bomba de Infusión IV Alaris® (Modelo 8100, CareFusion, San Diego, CA). Esta válvula se colocó en el tubo de dializado aproximadamente veinte centímetros (ocho pulgadas) aguas arriba del dializador (prefiltro). Se colocaron dos puertos de muestreo diez centímetros (cuatro pulgadas) aguas arriba (puerto de muestreo previo al dializador) y veinticinco centímetros (diez pulgadas) aguas abajo (puerto de muestreo posterior al dializador) del dializador para recoger muestras de dializado para ensayo de nitrato mediante cromatografía iónica.

La bomba de infusión infundió la solución de tiosulfato de sodio en el tubo a través de la válvula a una velocidad de 250 ml/hora (4,16 ml/minuto).

La solución salina normal fluyó hacia el dializador a una velocidad 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 tiosulfato es estable cuando una solución de tiosulfato de sodio se mezcla con el dializado dentro del tubo de dializado cuando se infunde dentro del tubo en una ubicación que está entre la máquina de hemodiálisis y la membrana dializadora.

Tabla 4: Concentración de tiosulfato en el dializado antes y después de añadir solución de tiosulfato de sodio al dializado dentro de los tubos de dializado antes de poner en contacto el dializado con la membrana dializadora

Muestra	Concentración de tiosulfato* antes de la adición de tiosulfato de sodio (tiempo = 0 min)	Concentración de tiosulfato* después de la adición de tiosulfato de sodio (tiempo = 60 min)
Dializado + solución de tiosulfato de sodio (antes del dializador)	0	4,04 µM
Dializado + solución de tiosulfato de sodio (después del dializador)	0	2,20 µM
Solución salina (después del dializador)	0	1,62 µM

* Resultados promedio de dos muestras

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

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. Tiosulfato de sodio para su uso en un método para prevenir el infarto de miocardio, apoplejía, angina caracterizada por isquemia tisular, aterosclerosis, muerte cardiaca súbita, presión sanguínea alta, hipertensión pulmonar, hipertensión renal o enfermedad cardiovascular que se caracteriza por isquemia de tejido que incluye vasoespasmo cerebral, claudicación, isquemia crítica de extremidades, enfermedad vascular periférica y crisis de células falciformes, en un sujeto sometido a diálisis, en donde el método comprende poner en contacto intradialíticamente la sangre de dicho sujeto con una membrana dializadora que también está en contacto con un dializado enriquecido con tiosulfato, en donde una solución acuosa que comprende el tiosulfato de sodio 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 tiosulfato tiene un pH mayor de 7,0, y en donde la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato no es mayor de 100 micromolar.
2. El tiosulfato de sodio para su uso de la reivindicación 1, en donde el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto no es mayor de 10 micromolar.
3. El tiosulfato de sodio para su uso de la reivindicación 1, en donde el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto está entre 500 nanomolar y 5 micromolar, o en donde el nivel fisiológico de tiosulfato en dicho sujeto es 3 micromolar.
4. El tiosulfato de sodio para su uso de la reivindicación 1, en donde la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato no es mayor de 10 micromolar.
5. El tiosulfato de sodio para su uso de la reivindicación 1, en donde la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato está entre 500 nanomolar y 5 micromolar, o en donde la concentración de tiosulfato en dicho dializado enriquecido con tiosulfato es 3 micromolar.
6. El tiosulfato de sodio para su uso de la reivindicación 1, en donde dicha solución acuosa que comprende el tiosulfato de sodio comprende no más de 300 mg/l de tiosulfato de sodio.
7. El tiosulfato de sodio para su uso de la reivindicación 1, en donde dicha agua comprende no más de 200 mg/l de tiosulfato.
8. El tiosulfato de sodio para su uso de la reivindicación 1, en donde dicha solución acuosa que comprende el tiosulfato de sodio 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 tiosulfato de sodio para su uso de la reivindicación 8, en donde dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a una velocidad de entre 500 ml/min y 700 ml/min, o en donde dicho dializado no enriquecido fluye a través de dicho tubo de diálisis a una velocidad de 600 ml/min.
10. El tiosulfato de sodio para su uso de la reivindicación 8, en donde dicha solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio se añade a través de dicha válvula a dicho dializado no enriquecido a una velocidad de entre 100 ml/h y 550 ml/h, o en donde dicha solución acuosa que comprende tiosulfato de sodio se añade a través de dicha válvula a dicho dializado no enriquecido a una velocidad de 250 ml/h.
11. El tiosulfato de sodio para su uso de la reivindicación 1, en donde el pH de dicho dializado enriquecido con tiosulfato está entre 7,3 y 7,5, o en donde el pH de dicho dializado enriquecido con tiosulfato es 7,4.
12. El tiosulfato de sodio para su uso de 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 tiosulfato de sodio para su uso de la reivindicación 1, en donde dicho sujeto se somete a diálisis de tres a siete veces por semana.

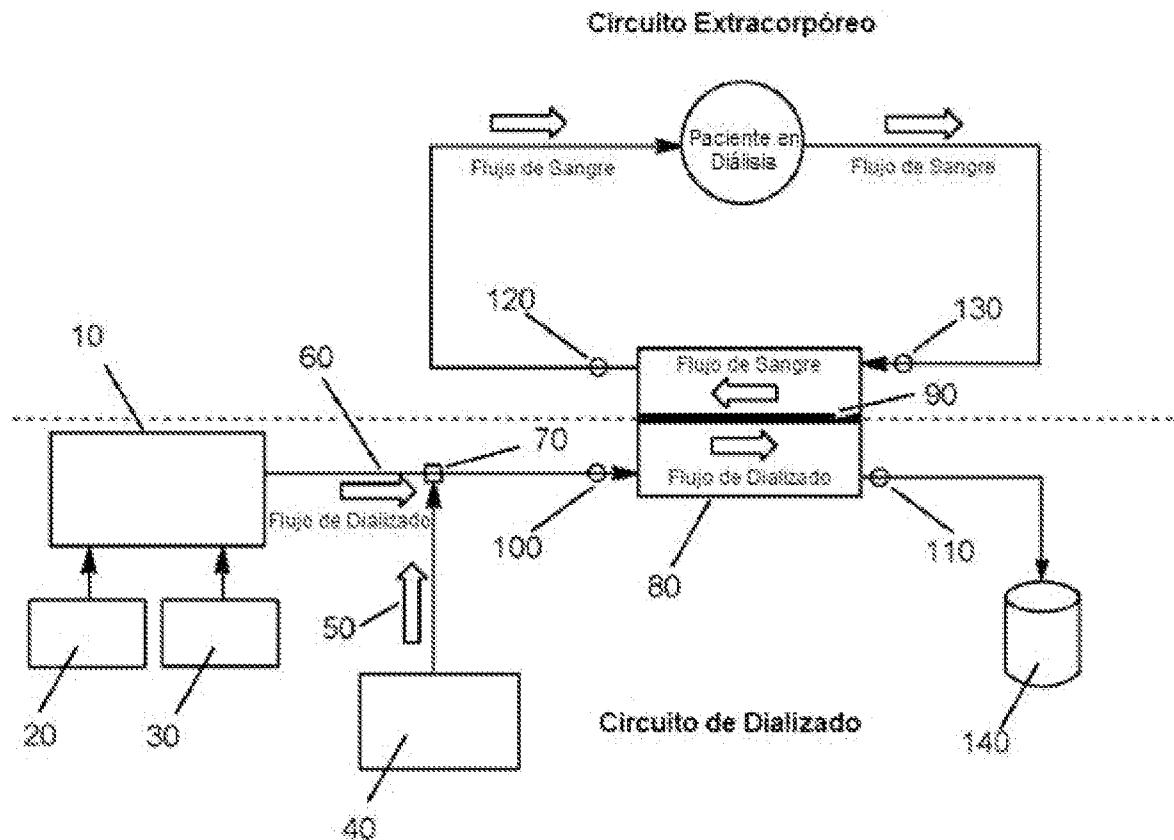


Fig. 1