



등록특허 10-2647803



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월15일  
(11) 등록번호 10-2647803  
(24) 등록일자 2024년03월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 33/00* (2006.01) *A61M 1/16* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)

(52) CPC특허분류  
*A61K 33/00* (2013.01)  
*A61M 1/1654* (2022.05)

(21) 출원번호 10-2019-7029157

(22) 출원일자(국제) 2018년03월06일  
심사청구일자 2021년03월05일

(85) 번역문제출일자 2019년10월02일

(65) 공개번호 10-2019-0130588

(43) 공개일자 2019년11월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/021053

(87) 국제공개번호 WO 2018/165098  
국제공개일자 2018년09월13일

(73) 특허권자  
호프 메디칼 엔터프라이즈스, 인크, 디비에이, 호프파마수오티칼즈  
미국 아리조나 85260 스코츠데일 엔. 92엔디 스트리트 16416 #125

(72) 발명자  
셔먼, 크레이그  
미국 애리조나주 85260 스코츠데일 노스 91에스티웨이 12565

(74) 대리인  
특허법의 괜자리애고

특허법인 광장리앤고

(30) 우선권주장  
62/468,857 2017년03월08일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문현  
JP2015003871 A\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문현

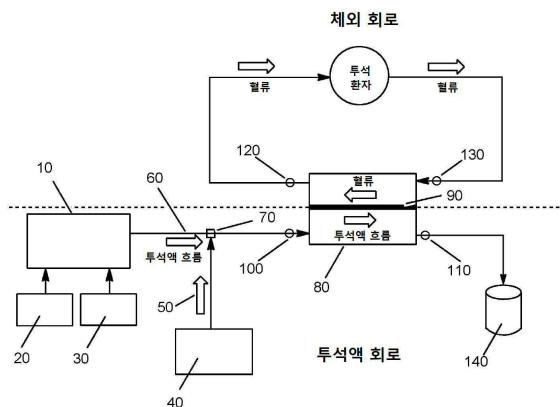
심사관 : 김범수

#### (54) 발명의 명칭 아질산나트륨의 투석중 용도

(57) 요약

본원은 혈액투석을 받고 있는 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준을 유지하기 위한 방법을 제공한다. 또한, 본원은 약학적 허용 아질산나트륨을 혈액투석을 받고 있는 대상체에게 투여하는 방법을 제공한다.

## 대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61M 1/1656* (2022.05)

*A61P 9/10* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

혈액투석을 받고 있는 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준을 유지하는 데 사용하기 위한 아질산나트륨을 포함하는 약학 조성물로서, 약학 조성물은 상기 대상체의 혈액을, 아질산염(nitrite)-혼입(spiked) 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키기 위해 제조되며, 비혼입(unspiked) 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 약학 조성물.

#### 청구항 2

혈액투석을 받고 있는 대상체에서 심근 경색을 예방하는 데 사용하기 위한 아질산나트륨을 포함하는 약학 조성물로서, 약학 조성물은 상기 대상체의 혈액을, 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키기 위해 제조되며, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 약학 조성물.

#### 청구항 3

혈액투석을 받고 있는 대상체에서 돌연 심장사를 예방하는 데 사용하기 위한 아질산나트륨을 포함하는 약학 조성물로서, 약학 조성물은 상기 대상체의 혈액을, 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키기 위해 제조되고, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 약학 조성물.

#### 청구항 4

혈액투석을 받고 있는 대상체에서 뇌졸중을 예방하는 데 사용하기 위한 아질산나트륨을 포함하는 약학 조성물로서, 약학 조성물은 상기 대상체의 혈액을, 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키기 위해 제조되고, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 약학 조성물.

#### 청구항 5

혈액투석을 받고 있는 대상체에서 협심증, 뇌혈관 연축, 과행, 중증 사지 허혈, 말초 혈관 질환, 및 겸상 세포발증(sickle cell crisis)을 포함하는 조직 허혈이 특징인 심혈관계 질환을 예방하는 데 사용하기 위한 아질산나트륨을 포함하는 약학 조성물로서, 약학 조성물은 상기 대상체의 혈액을, 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키기 위해 제조되고, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 약학 조성물.

#### 청구항 6

혈액투석을 받고 있는 대상체에서 고혈압, 폐 고혈압, 및 신장성 고혈압을 예방하는 데 사용하기 위한 아질산나트륨을 포함하는 약학 조성물로서, 약학 조성물은 상기 대상체의 혈액을, 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키기 위해 제조되고, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 약학 조성물.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준이 1 마이크로몰 이하인 약학 조성물.

**청구항 8**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준이 200 나노몰 내지 500 나노몰인 약학 조성물.

**청구항 9**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준이 300 나노몰인 약학 조성물.

**청구항 10**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 아질산염-혼입 투석액 중 아질산염의 농도가 1 마이크로몰 이하인 약학 조성물.

**청구항 11**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 아질산염-혼입 투석액 중 아질산염의 농도가 200 나노몰 내지 500 나노몰인 약학 조성물.

**청구항 12**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 아질산염-혼입 투석액 중 아질산염의 농도가 300 나노몰인 약학 조성물.

**청구항 13**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  
아질산나트륨을 포함하는 상기 수용액이 3 mg/L 이하의 아질산나트륨을 포함하는 약학 조성물.

**청구항 14**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 물이 2 mg/L 이하의 아질산염을 포함하는 약학 조성물.

**청구항 15**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  
아질산나트륨을 포함하는 상기 수용액이 투석액 배관이 투석기에 연결되기 전의 위치에서 상기 투석액 배관에 부착된 벨브를 통해 상기 비혼입 투석액에 첨가되는 약학 조성물.

**청구항 16**

제15항에 있어서,  
상기 비혼입 투석액이 500 mL/분 내지 700 mL/분의 속도로 상기 투석액 배관을 통해 흐르는 약학 조성물.

**청구항 17**

제15항에 있어서,  
상기 비혼입 투석액이 600 mL/분의 속도로 상기 투석액 배관을 통해 흐르는 약학 조성물.

**청구항 18**

제15항에 있어서,

아질산나트륨을 포함하는 상기 수용액이 100 mL/시간 내지 550 mL/시간의 속도로 상기 밸브를 통해 상기 비혼입 투석액에 첨가되는 약학 조성물.

**청구항 19**

제15항에 있어서,

아질산나트륨을 포함하는 상기 수용액이 250 mL/시간의 속도로 상기 밸브를 통해 상기 비혼입 투석액에 첨가되는 약학 조성물.

**청구항 20**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 아질산염-혼입 투석액의 pH가 7.3 내지 7.5인 약학 조성물.

**청구항 21**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 아질산염-혼입 투석액의 pH가 7.4인 약학 조성물.

**청구항 22**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 만성 신부전을 앓는 인간인 약학 조성물.

**청구항 23**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 급성 신부전을 앓는 인간인 약학 조성물.

**청구항 24**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 투석을 매주 3 내지 7 회 받는 약학 조성물.

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

교차 참조

[0001] 본 출원은 2017년 3월 8일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/468,857호의 우선권의 이익을 주장하며, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

분야

[0004] 본원은 혈액투석을 받고 있는 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준을 유지하기 위한 방법을 제공한다. 또한, 본원은 약학적 허용 아질산나트륨을 혈액투석을 받고 있는 대상체에게 투여하는 방법을 제공한다.

## 배경 기술

배경

[0006] 만성 신장 질환(chronic kidney disease)(CKD)을 앓는 환자는 대사 노폐물의 배출을 감소시키는 신장 기능의 악화를 겪는다. 대사 노폐물의 축적은 수일 내에 생명을 위협하게 될 수 있다. 잔여 신장 기능이 거의 없거나 없는 환자는 "말기 신장 질환"을 갖는 것이 특징이다. 따라서, 이러한 환자는 노폐물을 배출하여 생존하기 위한 대안적 수단이 필요하다. 투석은 혈액으로부터 나중에 폐기되는 외부 액체로의 노폐물의 이송을 포함하는 노폐물을 배출하기 위한 수단이다(*Am. J. Kidney Dis.* 2002, 39(Suppl. 1), S1-266).

[0007] 투석은 반투과성 "투석기 막"에 의해 분리되는 2 개의 액체 사이에서 용질과 물의 이동으로서 정의된다. 혈액투석에서, 혈액은 투석기 막의 일측을 가로질러 흐르는 한편, 투석액으로 지칭되는 수성 용액은 타측을 가로질러 흐른다. 투석기 막은 용질이 통과할 수 있는 기공을 함유한다. 이들 2 개의 액체에 존재하는 용질의 농도는 삼투력이 이들을 고농도 액체의 외부에서 투석기 막 기공을 통해 저농도 액체 내로 밀기 때문에 평형을 유지한다.

[0008] 투석기 막은 상이한 기공 크기로 설계되어, 혈액투석 동안 통과할 수 있는 용질을 제한한다. 혈액투석 동안, 혈액으로부터 투석기 막을 통해 확산될 수 있는 과량의 소분자 용질을 제거하는 것은 유해할 수 있다.

[0009] 혈액은 소분자량 용질, 예컨대 아질산염( $\text{NO}_2^-$ )을 함유한다. 아질산염 음이온은 46 달톤(Dalton)의 분자량을 갖는다. 아질산염은 인간에서 산화질소에 대한 생리학적 저장소인 것으로 밝혀졌다(Gladwin, PCT/US2004/021985, Filing date July 9, 2004). 건강한 사람의 혈액에서 아질산염의 농도는 대략 300 나노몰이다.

[0010] 미국 의료기기협회(Association for the Advancement of Medical Instrumentation)(AAMI)는 투석에서 사용되는 수중 질산염 함량에 대한 품질 규격 한계를 수립하였다(최대 2 mg/리터, 즉 2 ppm)(#ANSI/AAMI/ISO 13959:2009). AAMI는 또한 수중 질산염 함량이 "카드뮴 환원법"을 사용하여 측정되어야 한다는 것을 명시하였다. 이 방법에서, 샘플은 과립화된 구리-카드뮴을 함유하는 칼럼을 통과하여, 질산염을 아질산염으로 환원시킨다. 아질산염은 이어서 셀파닐아마이드로 디아조화하고 *N*-(1-나프틸)-에틸렌디아민 디하이드로클로라이드와 결합하여 고도로 촉색된 아조 염료를 형성하는 것에 의해 결정되며, 이는 분광기를 이용하여 측정된다(미

국 환경보호국(U.S. Environmental Protection Agency). 국가 환경 방법 색인(National Environmental Methods Index). [www.nemi.gov/methods/method\\_summary/5121](http://www.nemi.gov/methods/method_summary/5121)에서 온라인 이용 가능함). 이 시험 방법은 질산염과 아질산염 사이를 구별하지 않는다. 대신에, 이는 실제로 질산염 및 아질산염 둘 다의 측정치이다. 따라서, 질산염에 대한 AAMI 품질 규격은 AAMI에 의해 명시된 시험 방법이 질산염과 아질산염 사이를 구별하지 않기 때문에 투석에서 사용되는 수중 질산염 및 아질산염의 합을 제한한다. 따라서, 질산염에 대한 AAMI 품질 규격은 실제로는 투석에서 사용되는 수중 질산염 및 아질산염의 합의 한계이다.

[0011] 심근 경색은 혈액 아질산염 수준 감소와 연관되어 왔다(Kehmeier *et al.*, *Free Radic. Biol. Med.* 2008, 44, 1945-1950). 심근 허혈에서, 아질산염은 산화질소로 환원된다. 산화질소는 혈관확장제이기 때문에, 아질산염의 산화질소로의 환원은 허혈 조직으로의 혈류를 증가시키는 것에 의해 심장 기능을 보호한다. 이 유익한 효과는 아질산염이 혈액에서 이용 가능하게 유지되는 한 존재한다. 아질산염 고갈은 혈관확장이 지속될 수 없을 때 조직 허혈의 경색으로의 진행에서 기여 인자일 수 있다(Landmesser *et al.*, *Curr. Opin. Cardiol.* 2005, 20, 547-551).

[0012] 심혈관계 질환은 만성 혈액투석이 필요한 환자의 모든 사망 중 반 이상을 차지한다(Go *et al.*, *N. Eng. J. Med.* 2004, 351, 1296-1305). 투석 치료가 시작된 12 시간 내에 1.7 배 증가된 돌연사 사례의 위험이 있었다. 돌연사 사례는 투석 절차 자체 동안 및 치료 후 둘 다에서 증가되었다(Bleyer *et al.*, *Kidney Int.* 2006, 12, 2268-2273).

[0013] 우연하게도, 혈장에서 아질산염의 농도는 혈액투석의 처음 1 시간 동안 60%를 초과하여 감소되고 4 시간 혈액투석 기간의 후속 시간 동안 상당히 하락된 채로 유지된다(Bryan *et al.*, *Free Radic. Biol. Med.* 2013, 58, 46-51).

[0014] 아질산나트륨은 정맥내 주사에 의해 혈액 내로 투여될 수 있으나; 이는 혈액투석 동안 급격히 제거되기 때문에 투석 환자가 갖는 생리학적 수준을 유지하는데 비효과적일 것이다. 현재, 혈액투석을 받는 환자의 혈액에서 아질산염의 생리학적 수준을 유지하기 위해 효과적인 방법은 없다. 또한, 혈액투석 동안 환자에게 아질산나트륨을 투여하기 위한 만족스러운 방법이 없다.

## 발명의 내용

### 요약

[0016] 본 발명은 혈액투석을 받고 있는 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준을 유지하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 혈액투석을 받고 있는 대상체에서 심근 경색, 돌연 심장사, 뇌졸중, 심혈관계 질환, 고혈압, 폐 고혈압, 및/또는 신장성 고혈압을 예방하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 혈액투석을 받고 있는 대상체에서 아질산나트륨을 투여하기 위한 방법을 제공한다.

[0017] 일부 실시양태에서, 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입(spiked) 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 혈액투석을 받고 있는 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준을 유지하기 위한 방법을 제공한다.

[0018] 일부 실시양태에서, 본원은 또한 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 혈액투석을 받고 있는 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준을 유지하기 위한 방법을 제공한다.

[0019] 일부 실시양태에서, 본원은 또한 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 상기 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 투석을 받고 있는 대상체에서 심근 경색을 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0020] 일부 실시양태에서, 본원은 또한 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는

수용액이 상기 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 투석을 받고 있는 대상체에서 돌연 심장사를 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0021] 일부 실시양태에서, 본원은 또한 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 상기 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 투석을 받고 있는 대상체에서 뇌졸중을 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0022] 일부 실시양태에서, 본원은 또한 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 상기 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 투석을 받고 있는 대상체에서 협심증, 뇌혈관 연축, 과행, 중증 사지 허혈, 말초 혈관 질환, 및 겸상 세포 발증(sickle cell crisis)을 포함하는 조직 허혈이 특징인 심혈관계 질환을 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0023] 일부 실시양태에서, 본원은 또한 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 상기 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 투석을 받고 있는 대상체에서 고혈압, 폐 고혈압, 및 신장성 고혈압을 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0024] 일부 실시양태에서, 본원은 또한 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 상기 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 투석을 받고 있는 대상체에게 아질산나트륨을 투여하기 위한 방법을 제공한다.

## 도면의 간단한 설명

### 도면의 간단한 설명

도 1은 투석액, 환자의 혈액, 및 아질산나트륨을 포함하는 수용액의 흐름 경로의 요소의 계통도이다. (10) 투석 장치; (20) 산 농축액; (30) 바이카보네이트 농축액; (40) 아질산나트륨을 포함하는 수용액; (50) 아질산나트륨을 포함하는 수용액의 흐름; (60) 투석액 배관; (70) 밸브; (80) 투석기; (90) 투석기 막; (100) 투석기 막 "전" 검출 지점; (110) 투석기 막 "후" 검출 지점; (120) 검출 지점 "V"; (130) 검출 지점 "A"; (140) 사용된 투석액.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### 상세한 설명

[0027] 다음 상세한 설명은 제한하는 의미로 받아들여서는 안되지만, 단지 본원에 제공된 실시양태를 예시하는 목적을 위해 이루어진다.

[0028] 본원에 기재된 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어가 하기에 정의된다.

[0029] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법 및 본원에 기재된 무기 화학, 분석 화학, 유기 화학, 의료 화학, 및 약리학에서의 실험 절차는 당업계에 잘 알려져 있으며 일반적으로 사용된다. 달리 정의되지 않는 경우, 모든 본원에 사용된 기술 및 과학 용어는 일반적으로 본 발명이 속하는 당업계의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 용어에 대해 복수의 정의가 있는 경우에, 달리 기술되지 않는 경우, 본 섹션에서의 것이 우선한다.

[0030] 용어 "대상체"는, 비제한적으로, 영장류(예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 또는 마우스를 포함한 동물을 지칭한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 예를 들어, 포유동물 대상체, 예컨대 인간 대상체와 관련하여 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 일 실시양태에서, 대상체는 본원에 제공된 질환, 장애 또는 병태를 갖거나 이에 대한 위험에 있다. 다른 실시양태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태를 갖거나 이에 대한

위험에 있되, 질환, 장애 또는 병태, 또는 이의 증상은 아질산나트륨의 투여에 의해 치료, 예방 또는 개선될 수 있다. 다른 실시양태에서, 대상체는 규칙적인 혈액투석에 처한 말기 신장 질환(end stage renal disease)(ESRD) 환자이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 혈액으로부터의 노폐물을 안전한 수준까지 감소시키기 위해 투석을 받는 일부 신장 기능을 갖거나 신장 기능이 없는 환자이다. 다른 실시양태에서, 혈액투석을 받고 있는 대상체에서 아질산염의 정상-상태 혈장 및 타액 농도는 약 3 내지 약 5 시간의 혈액투석의 결과로서 상당히 감소된다. 다른 실시양태에서, 대상체는 정상적인 생리학적 수준 미만인 아질산염의 혈장 수준을 갖는다.

[0031] 용어 "치료하다", "치료하는 것", 및 "치료"는 장애, 질환, 또는 병태, 또는 장애, 질환, 또는 병태와 연관된 1 이상의 증상을 완화시키는 것 또는 폐지시키는 것; 또는 장애, 질환, 또는 이의 병태의 원인(들)을 완화시키는 것 또는 근절하는 것을 포함하는 것으로 의도된다.

[0032] 용어 "예방하다", "예방하는 것", 및 "예방"은 장애, 질환, 또는 병태, 및/또는 이의 수반되는 증상(들)을 지연 및/또는 불가능하게 하는 방법; 대상체가 질환을 얻는 것을 막는 방법; 또는 대상체의 장애, 질환, 또는 병태를 얻을 위험을 감소시키는 방법을 포함하는 것으로 의도된다.

[0033] 일반적으로, 종래의 투석액은 최근에 특허등록된 것들을 포함하여, 등록 상표가 붙어 있는 아니든 지금까지 알려진 임의의 제형으로서 정의된다. 이를 중 다수는 특별한 유형의 요구를 만족시키기 위해 특별하게 제형화된다. 예를 들어, 미국 특허 제6,436,969호는 AGE 억제제를 함유하는 조성물을 개시하고, 미국 특허 제5,869,444호는 삼투적으로 효과적인 켈티드의 혼합물을 함유하는 용액을 청구하며, 미국 특허 제6,306,836호 및 제6,380,163호는 삼투압 균형을 달성하기 위해 아미노산을 이용하는 복막 투석액을 개시한다.

[0034] 용어 "바이카보네이트 농축액"은 바이카보네이트 염을 포함하는 수용액 또는 바이카보네이트 염과 ANSI/AAMI/ISO #13959:2009에서 열거된 바와 같은 현재 혈액투석용수 품질 표준을 충족하거나 초과하는 물(이하에서는 "정제수"로 지칭함)의 혼합물을 지칭한다. Minntech Renal Systems in Minneapolis, Minnesota는 Centrisol® 바이카보네이트 농축 분말 MB-330을 공급한다. Centrisol® 바이카보네이트 농축 분말 45X MB-330의 각각의 봉투는 약 650 그램의 소듐 바이카보네이트를 함유한다. 봉투의 내용물은 정제수와 혼합되어 약 8 리터의 투석액 바이카보네이트 농축액을 제조한다.

[0035] 용어 "산 농축액"은 산을 포함하는 수용액 또는 산과 정제수의 혼합물을 지칭한다. 산의 대표적인 예는, 비제한적으로, 염산, 아세트산, 시트르산, 및 과산화아세트산을 포함한다. Minntech Renal Systems in Minneapolis, Minnesota는 Centrisol® 산 농축액 45X SB-111을 공급한다. Centrisol® 산 농축 분말 45X의 각각의 봉투는 아세테이트, 바이카보네이트, 칼슘, 클로라이드, 엑스트로오스, 마그네슘, 및 칼륨을 함유한다. 45 부피부(volume part)의 투석액을 제조하기 위해 1 부피부의 산 농축액은 1.72 부피부의 적절하게 혼합된 MB-330 시리즈 소듐 바이카보네이트 농축액 및 42.28 부피부의 정제수와 혼합되어야 한다.

[0036] 용어 "투석 장치"는 체외 회로 및 투석액 회로를 포함하는 장치이다. 체외 회로는 배관, 혈액 펌프, 혈관관 펌프, 신장, 및 혈류, 혈압, 및 기포에 대한 모니터를 추가로 포함한다. 투석액 회로는 투석액 배관, 투석액 펌프, 및 투석액 흐름, 투석액 압력, 및 기포에 대한 모니터를 추가로 포함한다. 현재, 투석 장치는 자동 배분 시스템을 사용하여 산 농축액, 바이카보네이트 농축액 및 정제수를 일반적인 투석액에 대한 특정 비율로 혼합한다. 투석액 농축액(산 및 바이카보네이트)은 보통 큰 저장소에서 정제수에 첨가되는 사전혼합된 분말로서(바이카보네이트 분말로서) 또는 사용 준비된 용액으로서(산 농축액으로서) 제조업자에 의해 공급된다. 투석액 농축액은 투석 장치의 챔버 내로 펌핑되고 이들은 정제수와 혼합되어 투석액을 제조한다.

[0037] 용어 "투석액 배관"은 투석 장치 및 투석기를 연결하는 배관을 지칭한다.

[0038] 용어 "투석기"는, 비제한적으로, 셀룰로오스 아세테이트, 쿠프라판(cuprophane), 폴리아크릴로니트릴, 폴리메틸 메타크릴레이트, 또는 폴리설폰을 포함한 화학 물질로 이루어진 합성 또는 반-합성 반투과성 막(이하에서는 "투석기 막"으로 지칭됨)을 포함하는 인공 신장을 포함하는 것으로 의도된다. 막의 일측 상의 혈액 및 타측 상의 투석액의 일정한 흐름은 혈액에서 노폐물을 제거하게 한다. 인공 신장은 혈액투석을 수행하기 위해 사용될 수 있으며, 혈액투석 동안 확산이 용질 제거를 위한 주요 메커니즘이다. 반면에, 혈액여과(혈액투석여과 및 여과작용(diafiltration)으로도 지칭됨)는 고 공극률 반투과성 막을 거쳐 용질을 이동시키기 위해 확산보다는 한외여과 및 대류성 이동에 의지한다.

[0039] 용어 "아질산염-혼입 투석액"은 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 밸브를 통해 투석액 배관에 첨가된 후의 투석액 배관 내의 투석액을 지칭한다.

[0040] 용어 "치료적 유효량"은 투여될 때, 치료되는 장애, 질환, 또는 병태의 발달을 예방하거나, 이의 1 이상의 증상을 다소 완화하기에 충분한 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "치료적 유효량"은 또한 세포, 조직, 시스템, 동물, 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하기에 충분한 화합물의 양을 지칭하며, 이는 연구원, 수의사, 의사, 또는 임상의에 의해 구해진다. 일부 실시양태에서, 치료적 유효량은 대상체의 아질산염 혈액 수준을 생리학적 수준 근처로 유지하기에 충분한 양이다.

[0041] 용어 "약" 또는 "대량"은 당업자에 의해 결정되는 바와 같은 특별한 값에 대한 허용 가능한 오차를 의미하며, 이는 부분적으로 어떻게 값이 측정되거나 결정되는지에 의존한다. 일부 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대량"은 1, 2, 3, 또는 4 표준 편차 이내를 의미한다. 일부 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대량"은 주어진 값 또는 범위의 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.05% 이내를 의미한다. 일부 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대량"이 앞에 오는 값은 정확한 것으로 고려된다.

[0042] 용어 아질산염의 "정상 생리학적 수준"은 건강한 성인 대상체에서 발생하는 아질산염의 수준을 의미한다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 아질산염의 정상 생리학적 수준은 약 300 나노몰이다.

[0043] **아질산나트륨**

[0044] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 아질산의 모노소듐 염으로서도 알려진 아질산나트륨( $\text{NaNO}_2$ )의 정제된 형태의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원은 약학적 허용 아질산나트륨을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본원은 약학적 용도를 위한 아질산나트륨에 대한 1, 1 초과, 또는 모든 FDA 표준을 충족하는 아질산나트륨의 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학적 허용 아질산나트륨은 그 전체가 본원에 참고로 포함되는, 2010년 2월 10일자로 출원된 미국 특허 공개 제2010/0203172호에 개시된 것이다.

[0045] 일부 실시양태에서, 약학적 허용 아질산나트륨은 백색 내지 황백색 고체이다.

[0046] 일부 실시양태에서, 약학적 허용 아질산나트륨은 USP XXXII (2009)에서의 방법 <191>에 따라 결정된 나트륨에 대한 양성 확인 시험을 갖는다.

[0047] 일부 실시양태에서, 약학적 허용 아질산나트륨은 USP XXXII (2009)에서의 방법 <191>에 따라 결정된 아질산염에 대한 양성 확인 시험을 갖는다.

[0048] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 97 중량% 이상 및/또는 약 101 중량% 이하의 아질산나트륨을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 아질산나트륨의 양은 USP 비색 어세이 (colorimetric assay)(USP XXXII (2009))에 따라 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 아질산나트륨의 양은 이온 크로마토그래피에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 아질산나트륨의 양은 본원에 기재된 바와 같은 억제된 전도성 검출과 결합된 이온 크로마토그래피에 의해 결정된다.

[0049] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 25°C의 10% 용액 중에서 측정되었을 때 약 7 내지 약 9의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨의 pH는 pH 미터를 사용하여 측정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨의 pH는 USP XXXII (2009)에서의 방법 791에 따라 결정된다.

[0050] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 0.25 중량% 이하의 건조 감량(loss on drying)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨의 건조 감량은 USP XXXII (2009)에서의 방법 731에 따라 정량화된다.

[0051] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 0.5 중량% 이하의 수분 함량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 수분 함량은 칼-피셔법(Karl Fischer method)에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 수분 함량은 USP XXXII (2009)에서의 방법 921에 따라 정량화된다.

[0052] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 중금속 함량은 약 10 ppm 이하의 중금속이다. 본원에 제공된 아질산나트륨 중 중금속 함량은 USP XXXII (2009)에서의 방법 231에 따라 결정된다.

[0053] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 0.4 중량% 이하의 질산나트륨을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 질산나트륨의 양은 본원에 기재된 바와 같은 억제된 전도성 검출과 결합된 이온 크로마토그래피법에 의해 결정된다.

[0054] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 0.02 중량% 이하의 탄산나트륨을 함유한다. 일부 실시

양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 탄산나트륨의 양은 샘플을 산과 혼합하여 카보네이트를 이산화탄소로 전환하는 것 및 이산화탄소를 측정을 위한 비-분산 적외선 검출기로 배기시키는 것에 의해 결정된다.

[0055] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 0.005 중량% 이하의 불용성 물질을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 불용성 물질의 양은 본원에 제공된 아질산나트륨 10 그램을 물 100 mL에 용해시키는 것에 의해 결정되며, 용액은 끓이기 위해 1 시간 동안 가열되고, 용액은 여과되며, 온수로 세척되고, 건조되며, 데시케이터에서 냉각되고, 청량된다.

[0056] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 0.005 중량% 이하의 클로라이드를 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 클로라이드 함량은 USP XXXII (2009)에서의 방법 221에 따라 결정된다.

[0057] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 0.01 중량% 이하의 설페이트를 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 설페이트 함량은 USP XXXII (2009)에서의 방법 221에 따라 결정된다.

[0058] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 0.001 중량% 이하의 철을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 철 함량은 유도 결합 플라즈마 질량 분석기(inductively coupled plasma mass spectrometry)(ICP-MS)를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 철 함량은 유도 결합 플라즈마-광학 발광 분석기(ICP-OES)를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 철 함량은 USP XXXII (2009)에서의 방법 241에 따라 결정된다.

[0059] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 0.01 중량% 이하의 칼슘을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 칼슘 함량은 ICP-MS를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 칼슘 함량은 불꽃 방출 분광법(FES)을 사용하여 결정된다.

[0060] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 0.005 중량% 이하의 칼륨을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 칼륨 함량은 ICP-MS를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 칼륨 함량은 FES를 사용하여 결정된다.

[0061] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 10 ppm 이하, 약 100 ppm 이하, 약 500 ppm 이하, 약 1000 ppm 이하, 또는 5000 ppm 이하의 에탄올을 함유한다. 일부 실시양태에서, 유기 휘발성 불순물의 함량은 USP XXXII (2009)에서의 방법 467에 따라 결정된다.

[0062] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 10 ppm 이하, 약 100 ppm 이하, 약 500 ppm 이하, 약 1000 ppm 이하, 또는 3000 ppm 이하의 메탄올을 함유한다. 일부 실시양태에서, 유기 휘발성 불순물의 함량은 USP XXXII (2009)에서의 방법 467에 따라 결정된다.

[0063] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 2.5 ppm 이하, 약 6 ppm 이하, 약 8 ppm 이하, 약 10 ppm 이하, 약 20 ppm 이하, 약 25 ppm 이하, 또는 약 50 ppm 이하의 총 비-휘발성 유기 탄소를 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 10 ppm 이하의 총 비-휘발성 유기 탄소(NVOC) 또는 등가의 비-폐지성 유기 탄소(non-purgeable organic carbon)(NPOC)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 7.9 ppm 이하의 총 비-휘발성 유기 탄소를 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 5.6 ppm 이하의 총 비-휘발성 유기 탄소를 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 총 비-휘발성 유기 탄소는 본원에 기재된 방법을 사용하여 결정된다.

[0064] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 0.05 ppm 이하의 수은을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 수은 함량은 ICP-MS를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 수은 함량은 ICP-OES를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 수은 함량은 USP XXXII (2009)에서의 방법 261에 따라 결정된다.

[0065] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 2 ppm 이하의 알루미늄을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 0.2 ppm 이하의 알루미늄을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 알루미늄 함량은 ICP-MS를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 알루미늄 함량은 ICP-OES를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 알루미늄 함량은 USP XXXII (2009)에서의 방법 206에 따라 결정된다.

[0066] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 3 ppm 이하의 비소를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 1 ppm 이하의 비소를 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제

공된 아질산나트륨 중 비소 함량은 ICP-MS를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 비소 함량은 ICP-OES를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 비소 함량은 USP XXXII (2009)에서의 방법 211에 따라 결정된다.

[0067] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 10 ppm(0.001 중량%) 이하의 케이킹 방지제(anti-caking agent)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 케이킹 방지제는 소듐 알킬-나프탈렌 설포네이트이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 소듐 알킬-나프탈렌 설포네이트의 양은 본원에 기재된 바와 같은 질량 분석법 및 액체 크로마토그래피법을 사용하여 정량화된다.

[0068] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 0.003 중량% 이하의 셀레늄을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 셀레늄 함량은 ICP-MS를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 셀레늄 함량은 ICP-OES를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 셀레늄 함량은 USP XXXII (2009)에서의 방법 291에 따라 결정된다.

[0069] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 미생물 로드(microbial load)의 총 호기성 수는 약 100 CFU/g 이하이다. 본원에 제공된 아질산나트륨 중 미생물 로드의 총 호기성 수는 USP XXXII (2009)에서의 방법 61에 따라 정량화된다.

[0070] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨 중 총 효모 및 곰팡이 수는 약 20 CFU/g 이하이다. 본원에 제공된 아질산나트륨 중 총 효모 및 곰팡이 수는 USP XXXII (2009)에서의 방법 61에 따라 정량화된다.

[0071] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 약 0.25 EU/mg 이하의 세균 내독소를 함유한다. 본원에 제공된 아질산나트륨 중 세균 내독소의 양은 USP XXXII (2009)에서의 방법 85에 따라 정량화된다.

[0072] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 다음 중 1 이상이 특징이다:

[0073] USP 비색 어세이(USP XXXII (2009))에 따른 약 97 중량% 이상 및/또는 약 101 중량% 이하의 아질산나트륨을 함유하는 것;

[0074] 나트륨에 대한 양성 확인 시험을 갖는 것;

[0075] 아질산염에 대한 양성 확인 시험을 갖는 것;

[0076] 25°C의 10% 용액 중에서 측정되었을 때 약 7 내지 약 9의 pH를 갖는 것;

[0077] 약 0.25 중량% 이하의 건조 감량을 갖는 것;

[0078] 약 0.5 중량% 이하의 수분 함량을 갖는 것;

[0079] 약 10 ppm 이하의 중금속 함량을 갖는 것;

[0080] 약 0.4 중량% 이하의 질산나트륨을 함유하는 것;

[0081] 약 0.02 중량% 이하의 탄산나트륨을 함유하는 것;

[0082] 약 0.005 중량% 이하의 불용성 물질을 함유하는 것;

[0083] 약 0.005 중량% 이하의 클로라이드를 함유하는 것;

[0084] 약 0.01 중량% 이하의 설파이트를 함유하는 것;

[0085] 약 0.001 중량% 이하의 철을 함유하는 것;

[0086] 약 0.01 중량% 이하의 칼슘을 함유하는 것;

[0087] 약 0.005 중량% 이하의 칼륨을 함유하는 것;

[0088] 약 0.1 중량% 이하의 에탄올 또는 약 10 ppm 이하, 약 100 ppm 이하, 약 500 ppm 이하, 약 1000 ppm 이하, 또는 5000 ppm 이하의 에탄올을 함유하는 것;

[0089] 약 10 ppm 이하, 약 100 ppm 이하, 약 500 ppm 이하, 약 1000 ppm 이하, 또는 3000 ppm 이하의 메탄올을 함유하는 것;

[0090] 약 2.5 ppm 이하, 약 5.6 ppm 이하, 약 6 ppm 이하, 약 7.9 ppm 이하, 약 8 ppm 이하, 약 10 ppm 이하, 약 20 ppm 이하, 약 25 ppm 이하, 또는 약 50 ppm 이하; 및 일 실시양태에서 약 10 ppm 이하의 총 비-휘발성 유기 탄

소 또는 등가물을 갖는 것;

[0091] 약 0.05 ppm 이하의 수은을 함유하는 것;

[0092] 약 2 ppm 이하의 알루미늄을 함유하는 것;

[0093] 약 3 ppm 이하의 비소를 함유하는 것;

[0094] 약 10 ppm 이하의 케이킹 방지제를 함유하는 것;

[0095] 약 0.003% 이하의 셀레늄(ICP-OES 또는 등가물)을 함유하는 것;

[0096] 약 100 CFU/g 이하의 미생물 로드의 총 호기성 수를 갖는 것;

[0097] 약 20 CFU/g 이하의 총 효모 및 곰팡이 수를 갖는 것;

[0098] 약 0.25 EU/mg 이하의 세균 내독소를 함유하는 것.

[0099] 일 실시양태에서, 본원은 본원에 언급된 특정 중 1 이상을 갖는 아질산나트륨을 제공한다.

#### 아질산염의 생리학적 수준을 유지하는 방법

[0101] 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비 혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 혈액투석을 받고 있는 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준을 유지하기 위한 방법을 제공한다.

[0102] 또한, 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 혈액투석을 받고 있는 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준을 유지하기 위한 방법을 제공한다.

[0103] 일 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0104] 일 실시양태에서, 상기 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준은 약 1 마이크로몰 이하이다. 다른 실시양태에서, 상기 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준은 약 100 나노몰 내지 약 700 나노몰이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준은 약 200 나노몰 내지 약 500 나노몰이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준은 약 250 나노몰 내지 약 400 나노몰이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준은 약 300 나노몰이다.

[0105] 일 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액 중 아질산염의 농도는 약 1 마이크로몰 이하이다. 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액 중 아질산염의 농도는 약 100 나노몰 내지 약 700 나노몰이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액 중 아질산염의 농도는 약 200 나노몰 내지 약 500 나노몰이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액 중 아질산염의 농도는 약 250 나노몰 내지 약 400 나노몰이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액 중 아질산염의 농도는 약 300 나노몰이다.

[0106] 일부 실시양태에서, 아질산나트륨을 포함하는 수용액은 약 1 mg/L, 약 2 mg/L, 약 3 mg/L, 약 4 mg/L, 약 5 mg/L, 약 6 mg/L, 약 7 mg/L, 약 8 mg/L, 약 9 mg/L, 또는 약 10 mg/L 이하의 아질산나트륨을 포함한다.

[0107] 일부 실시양태에서, 물은 약 1 mg/L, 약 2 mg/L, 약 3 mg/L, 약 4 mg/L, 약 5 mg/L, 약 6 mg/L, 약 7 mg/L, 약 8 mg/L, 약 9 mg/L 또는 약 10 mg/L 이하의 아질산염을 포함한다.

[0108] 일 실시양태에서, 아질산나트륨을 포함하는 수용액은 투석액 배관이 투석기에 연결되기 전의 위치에서 상기 배관에 부착된 밸브를 통해 상기 비혼입 투석액에 첨가된다. 다른 실시양태에서, 상기 비혼입 투석액은 약 200 mL/분 내지 약 1000 mL/분의 속도로 상기 투석 배관을 통해 흐른다. 또 다른 실시양태에서, 상기 비혼입 투석액은 약 300 mL/분 내지 약 900 mL/분의 속도로 상기 투석 배관을 통해 흐른다. 또 다른 실시양태에서, 상기 비혼입 투석액은 약 400 mL/분 내지 약 800 mL/분의 속도로 상기 투석 배관을 통해 흐른다. 또 다른 실시양태에서, 상기 비혼입 투석액은 약 500 mL/분 내지 약 700 mL/분의 속도로 상기 투석 배관을 통해 흐른다. 또 다른 실시양태에서, 상기 비혼입 투석액은 약 600 mL/분의 속도로 상기 투석 배관을 통해 흐른다.

[0109] 일 실시양태에서, 아질산나트륨을 포함하는 수용액은 약 0 mL/시간 내지 약 750 mL/시간의 속도, 약 50 mL/시간 내지 약 650 mL/시간의 속도, 약 100 mL/시간 내지 약 550 mL/시간의 속도, 약 150 mL/시간 내지 약 450 mL/시간의 속도, 또는 약 200 mL/시간 내지 약 350 mL/시간의 속도로 밸브를 통해 비혼입 투석액에 첨가된다. 다른 실시양태에서, 아질산나트륨을 포함하는 수용액은 약 250 mL/시간의 속도로 밸브를 통해 비혼입 투석액에 첨가된다.

[0110] 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액의 pH는 약 7.0 내지 약 8.0이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액의 pH는 약 7.1 내지 약 8.0이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액의 pH는 약 7.3 내지 약 8.0이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액의 pH는 약 7.3 내지 약 7.5이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액의 pH는 약 7.4이다.

[0111] 또 다른 실시양태에서, 상기 대상체는 만성 신부전을 앓는 인간이다. 다른 실시양태에서, 상기 대상체는 급성 신부전을 앓는 인간이다.

[0112] 또 다른 실시양태에서, 상기 대상체는 혈액투석을 매주 1 내지 10 회 받는다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상체는 혈액투석을 매주 3 내지 7 회 받는다.

[0113] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 대상체의 아질산염 혈장 수준을 정상 생리학적 수준으로 되돌리고/되돌리거나 유지한다.

[0114] **예방 방법**

[0115] 1. 심근 경색을 예방하는 방법

[0116] 일부 실시양태에서, 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 투석을 받고 있는 대상체에서 심근 경색을 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0117] 일부 실시양태에서, 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 혈액투석을 받고 있는 대상체에서 심근 경색을 예방하기 위한 방법을 추가로 제공한다.

[0118] 일 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0119] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 대상체의 아질산염 혈장 수준을 정상 생리학적 수준으로 되돌리고/되돌리거나 유지한다.

[0120] 2. 돌연 심장사를 예방하는 방법

[0121] 일부 실시양태에서, 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 상기 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 투석을 받고 있는 대상체에서 돌연 심장사를 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0122] 일부 실시양태에서, 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 혈액투석을 받고 있는 대상체에서 돌연 심장사를 예방하기 위한 방법을 추가로 제공한다.

[0123] 일 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0124] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 대상체의 아질산염 혈장 수준을 정상 생리학적 수준으로 되돌리고/되돌리거나 유지한다.

## [0125] 3. 뇌졸중을 예방하는 방법

일부 실시양태에서, 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 상기 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 투석을 받고 있는 대상체에서 뇌졸중을 예방하기 위한 방법을 제공한다.

일부 실시양태에서, 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 혈액투석을 받고 있는 대상체에서 뇌졸중을 예방하기 위한 방법을 추가로 제공한다.

일 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 대상체의 아질산염 혈장 수준을 정상 생리학적 수준으로 되돌리고/되돌리거나 유지한다.

## [0130] 4. 심혈관계 질환을 예방하는 방법

일부 실시양태에서, 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 상기 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 투석을 받고 있는 대상체에서 협심증, 뇌혈관 연축, 과행, 중증 사지 허혈, 말초 혈관 질환, 및 겸상 세포 발증을 포함하는 조직 허혈이 특징인 심혈관계 질환을 예방하기 위한 방법을 제공한다.

일부 실시양태에서, 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 투석을 받고 있는 대상체에서 협심증, 뇌혈관 연축, 과행, 중증 사지 허혈, 말초 혈관 질환, 및 겸상 세포 발증을 포함하는 조직 허혈이 특징인 심혈관계 질환을 예방하기 위한 방법을 추가로 제공한다.

일 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 대상체의 아질산염 혈장 수준을 정상 생리학적 수준으로 되돌리고/되돌리거나 유지한다.

## [0135] 5. 고혈압, 폐 고혈압, 및 신장성 고혈압을 예방하는 방법

일부 실시양태에서, 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 상기 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 투석을 받고 있는 대상체에서 고혈압, 폐 고혈압, 및 신장성 고혈압을 예방하기 위한 방법을 제공한다.

일부 실시양태에서, 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 투석을 받고 있는 대상체에서 고혈압, 폐 고혈압, 및 신장성 고혈압을 예방하기 위한 방법을 추가로 제공한다.

일부 실시양태에서, 폐 고혈압은 신생아 폐 고혈압, 원발성 폐 고혈압, 또는 2 차 폐 고혈압이다.

일 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 대상체의 아질산염 혈장 수준을 정상 생리학적 수준으로 되돌리고/되

돌리거나 유지한다.

[0141] 특정 실시양태에서, 단락 [0141]-[0150]에서의 실시양태는 본원에 제공된 모든 방법에 대해 적용된다.

[0142] 일 실시양태에서, 상기 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준은 약 1 마이크로몰 이하이다. 다른 실시양태에서, 상기 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준은 약 100 나노몰 내지 약 700 나노몰이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준은 약 200 나노몰 내지 약 500 나노몰이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준은 약 250 나노몰 내지 약 400 나노몰이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상체에서 아질산염의 생리학적 수준은 약 300 나노몰이다.

[0143] 일 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액 중 아질산염의 농도는 약 1 마이크로몰 이하이다. 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액 중 아질산염의 농도는 약 100 나노몰 내지 약 700 나노몰이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액 중 아질산염의 농도는 약 200 나노몰 내지 약 500 나노몰이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액 중 아질산염의 농도는 약 250 나노몰 내지 약 400 나노몰이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액 중 아질산염의 농도는 약 300 나노몰이다.

[0144] 일부 실시양태에서, 아질산나트륨을 포함하는 수용액은 약 1 mg/L, 약 2 mg/L, 약 3 mg/L, 약 4 mg/L, 약 5 mg/L, 약 6 mg/L, 약 7 mg/L, 약 8 mg/L, 약 9 mg/L, 또는 약 10 mg/L 이하의 아질산염을 포함한다.

[0145] 일부 실시양태에서, 물은 약 1 mg/L, 약 2 mg/L, 약 3 mg/L, 약 4 mg/L, 약 5 mg/L, 약 6 mg/L, 약 7 mg/L, 약 8 mg/L, 약 9 mg/L 또는 약 10 mg/L 이하의 아질산염을 포함한다.

[0146] 일 실시양태에서, 아질산나트륨을 포함하는 수용액은 투석액 배관이 투석기에 연결되기 전의 위치에서 상기 배관에 부착된 밸브를 통해 상기 비혼입 투석액에 첨가된다. 다른 실시양태에서, 상기 비혼입 투석액은 약 200 mL/분 내지 약 1000 mL/분의 속도로 상기 투석 배관을 통해 흐른다. 또 다른 실시양태에서, 상기 비혼입 투석액은 약 300 mL/분 내지 약 900 mL/분의 속도로 상기 투석 배관을 통해 흐른다. 또 다른 실시양태에서, 상기 비혼입 투석액은 약 400 mL/분 내지 약 800 mL/분의 속도로 상기 투석 배관을 통해 흐른다. 또 다른 실시양태에서, 상기 비혼입 투석액은 약 500 mL/분 내지 약 700 mL/분의 속도로 상기 투석 배관을 통해 흐른다. 또 다른 실시양태에서, 상기 비혼입 투석액은 약 600 mL/분의 속도로 상기 투석 배관을 통해 흐른다.

[0147] 일 실시양태에서, 아질산나트륨을 포함하는 수용액은 약 0 mL/시간 내지 약 750 mL/시간의 속도, 약 50 mL/시간 내지 약 650 mL/시간의 속도, 약 100 mL/시간 내지 약 550 mL/시간의 속도, 약 150 mL/시간 내지 약 450 mL/시간의 속도, 또는 약 200 mL/시간 내지 약 350 mL/시간의 속도로 밸브를 통해 비혼입 투석액에 첨가된다. 다른 실시양태에서, 아질산나트륨을 포함하는 수용액은 약 250 mL/시간의 속도로 밸브를 통해 비혼입 투석액에 첨가된다.

[0148] 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액의 pH는 약 7.0 내지 약 8.0이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액의 pH는 약 7.1 내지 약 8.0이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액의 pH는 약 7.3 내지 약 8.0이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액의 pH는 약 7.3 내지 약 7.5이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 아질산염-혼입 투석액의 pH는 약 7.4이다.

[0149] 또 다른 실시양태에서, 상기 대상체는 만성 신부전을 앓는 인간이다. 다른 실시양태에서, 상기 대상체는 급성 신부전을 앓는 인간이다.

[0150] 또 다른 실시양태에서, 상기 대상체는 혈액투석을 매주 1 내지 10 회 받는다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상체는 혈액투석을 매주 3 내지 7 회 받는다.

[0151] 일 실시양태에서, 아질산염-혼입 투석액은 "전" 검출 지점(100) 또는 "후" 검출 지점(110)으로부터 얻어진 샘플에서 측정된 질산염 함량에 의해 반영된 바와 같이 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 약 0.4%, 또는 약 0.1% 미만의 아질산염의 분해를 갖는다.

## 투여 방법

[0153] 일부 실시양태에서, 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과도 접촉하는 투석기 막과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 상기 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 투석을 받고 있는 대상체에게 아질산나트륨을 투여하기 위한 방법을 제공한다.

[0154] 일부 실시양태에서, 본원은 대상체의 혈액을 아질산염-혼입 투석액과 투석중 접촉시키는 것을 포함하되, 비혼입 투석액이 투석 장치로부터 투석기 막으로 흐르는 동안 아질산나트륨을 포함하는 수용액이 비혼입 투석액에 첨가되고, 상기 비혼입 투석액이 물, 산 농축액, 및 바이카보네이트 농축액의 혼합물을 포함하며, 상기 아질산염-혼입 투석액이 약 7.0을 초과하는 pH를 갖는, 혈액투석을 받고 있는 대상체에게 아질산나트륨을 투여하기 위한 방법을 추가로 제공한다.

[0155] 일 실시양태에서, 아질산염-혼입 투석액은 "전" 검출 지점(100) 또는 "후" 검출 지점(110)으로부터 얻어진 샘플에서 측정된 질산염 함량에 의해 반영된 바와 같이 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 약 0.4%, 또는 약 0.1% 미만의 아질산염의 분해를 갖는다.

[0156] **병용 요법**

[0157] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 아질산나트륨은 또한 본원에 제공된 질환 및 병태의 치료 및/또는 예방에서 유용한 다른 치료제와 조합될 수 있거나 조합되어 사용될 수 있다.

[0158] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조합된"은 하나를 초과하는 요법(예를 들어, 1 이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 포함한다. 그러나, 용어 "조합된"의 사용은 요법(예를 들어, 예방제 및/또는 치료제)이 질환 또는 장애를 앓는 대상체에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 제1 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제, 예컨대 본원에 제공된 화합물)은 제2 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 투여 전에(예를 들어, 약 5 분, 약 15 분, 약 30 분, 약 45 분, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 48 시간, 약 72 시간, 약 96 시간, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 8 주, 또는 약 12 주 전에), 그와 동시에, 또는 그 후에(예를 들어, 약 5 분, 약 15 분, 약 30 분, 약 45 분, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 48 시간, 약 72 시간, 약 96 시간, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 8 주, 또는 약 12 주 후에) 대상체에게 투여될 수 있다. 삼중 요법이 또한 본원에서 고려된다.

[0159] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "상승작용"은 본원에 제공된 아질산나트륨 및 질환 또는 장애를 치료, 예방, 또는 관리하기 위해 사용되었거나 최근에 사용되고 있는 다른 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 조합을 포함하며, 이는 요법의 상가 효과에 비해 더욱 효과적이다. 병용 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제의 조합)의 상승작용 효과는 장애를 앓는 대상체에 대한 1 이상의 요법의 낮은 투여량의 사용 및/또는 상기 요법의 덜 빈번한 투여를 허용한다. 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 낮은 투여량을 사용하는 능력 및/또는 상기 요법을 덜 빈번하게 투여하는 능력은, 장애의 예방 또는 치료에서 상기 요법의 효능을 감소시키지 않으면서 대상체에 대한 상기 요법의 투여와 연관된 독성을 감소시킨다. 또한, 상승작용 효과는 장애의 예방 또는 치료에서 약제의 효능 개선을 야기할 수 있다. 마지막으로, 요법의 조합(예를 들어, 예방제 또는 치료제의 조합)의 상승작용 효과는 요법 단독의 사용과 연관된 유해하거나 원치 않는 부작용을 회피하거나 감소시킬 수 있다.

[0160] 본원에 제공된 아질산나트륨은 다른 치료제와 조합되거나 교대로 투여될 수 있다. 병용 요법에서, 2 이상의 약제의 효과적인 투여량은 함께 투여되는 반면에, 교대 또는 순차-단계 요법에서 각각의 약제의 효과적 투여량은 연속으로 또는 순차적으로 투여된다. 주어진 투여량은 약물의 흡수, 비활성화 및 배설률뿐 아니라, 당업자에게 알려진 다른 인자에 의존할 것이다. 투여량 값은 또한 완화될 병태의 중증도에 따라 달라질 것이라는 것을 주의해야 한다. 임의의 특별한 대상체에 대해, 특정 투여 요법 및 스케줄은 개인의 필요 및 조성물을 투여하거나 조성물의 투여를 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 한다는 것을 추가로 이해해야 한다.

[0161] 본원에 제공된 아질산나트륨은, 비제한적으로, 엔도텔린 전환 효소(endothelin converting enzyme)(ECE) 억제제, 예컨대 포스포라미돈; 트롬복산 수용체 길항제, 예컨대 이페트로반; 칼륨 채널 오프너(potassium channel opener); 트롬빈 억제제, 예컨대 히루딘; 성장 인자 억제제, 예컨대 PDGF 활성의 조절제; 혈소판 활성 인자(platelet activating factor)(PAF) 길항제; 항-혈소판제, 예컨대 GPIIb/IIIa 차단제(예를 들어, 암식시맙, 엠티피바타이드, 및 티로피반), P2Y(AC) 길항제(예를 들어, 클로피도그렐, 티클로피딘 및 CS-747), 및 아스피린; 항응혈제, 예컨대 와파린; 저분자량 혜파린, 예컨대 에녹사파린; 인자 VIIa 억제제 및 인자 Xa 억제제; 레닌 억제제; 중성 엔도펩티다아제(neutral endopeptidase)(NEP) 억제제; 바소펩티다아제 억제제(이중 NEP-ACE 억제제), 예컨대 오마파트릴라트 및 게모파트릴라트; HMG CoA 환원효소 억제제, 예컨대 프라바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 심바스타틴, NK-104(이타바스타틴, 니스바스타틴(nisvastatin), 또는 니스바스타틴(nisbastatin)으로도 알려짐), 및 ZD-4522(로수바스타틴, 아타바스타틴, 또는 비사스타틴으로도 알려짐); 스쿠알렌 합성효소 억제제; 피브레이트; 담즙산 격리제, 예컨대 퀘스트란; 니아신; 항-아테롬성 동맥경화증제, 예

컨대 ACAT 억제제; MTP 억제제; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀 베실레이트; 칼륨 채널 활성제; 알파-아드레날린제; 베타-아드레날린제, 예컨대 카르베딜롤 및 메토프롤롤; 항부정맥제; 이뇨제, 예컨대 클로로티아지드, 하이드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 하이드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤조티아지드, 에타크린산, 티크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세니드(furosenide), 무졸리민, 부메타니드, 트리암테렌, 아밀로라이드, 및 스피로노락톤; 혈전용해제, 예컨대 조직 플라스미노겐 활성제(tissue plasminogen activator)(tPA), 재조합 tPA, 스트렙토카니아제, 우로카니아제, 프로우로카니아제, 및 아니소일레이트화된 플라스미노겐 스트렙토카니아제 활성제 복합체(anisoylated plasminogen streptokinase activator complex)(APSAC); 항-당뇨제, 예컨대 비구아니드(예를 들어, 매트포르민), 글루코시다아제 억제제(예를 들어, 아카보즈), 인슐린, 메글리티나이드(예를 들어, 레파글리니드), 설포닐우레아(예를 들어, 글리메피리드, 글리부리드, 및 글리피지드), 티오졸리딘디온(예를 들어, 트로글리타존, 로시글리타존, 및 피오글리타존), 및 PPAR-감마 작용제; 무기질코르티코이드 수용체 길항제, 예컨대 스피로노락톤 및 에플레레논; 성장 호르몬 분비촉진제; aP2 억제제; 포스포디에스테라아제 억제제, 예컨대 PDE III 억제제(예를 들어, 실로스타졸) 및 PDE V 억제제(예를 들어, 실데나필, 타달라필, 및 바데나필); 단백질 터로신 키나아제 억제제; 항염증제; 항증식제, 예컨대 메토트렉세이트, FK506(타크롤리무스), 미코페놀레이트 모페틸; 화학요법제; 면역억제제; 항암제 및 세포독성제(예를 들어, 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드, 알킬 설포네이트, 니트로소우레아, 에틸렌이민, 및 트리아젠); 대사길항물질, 예컨대 엽산 길항제, 푸린 유사체, 및 피리미딘 유사체; 항생제, 예컨대 안트라사이클린, 블레오마이신, 미토마이신, 닥티노마이신, 및 폴리카마이신; 효소, 예컨대 L-아스파라기나아제; 파네실-단백질 트랜스퍼라아제 억제제; 호르몬제, 예컨대 글루코코르티코이드(예를 들어, 코르티손), 에스트로겐/항에스트로겐, 안드로겐/항안드로겐, 프로게스틴, 및 황체형성 호르몬-방출호르몬 길항제, 및 옥트레오티드 아세테이트; 미세소판-교란제(disruptor agent), 예컨대 엑테이나시딘; 미세소판-안정제, 예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 에포ти론 A-F; 식물-유래 생성물, 예컨대 빈카 알칼로이드, 에피포도필로토신, 및 탁산; 및 토포이소마라아제 억제제; 프레닐-단백질 트랜스퍼라아제 억제제; 및 사이클로스포린; 스테로이드, 예컨대 프레드니손 및 텍사메타손; 세포독성 약물, 예컨대 아자티오프린 및 사이클로포스파미드; TNF-알파 억제제, 예컨대 테니펩; 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 예컨대 에타너셉트, 라파마이신, 및 레플룬이미드; 사이클로옥시제나아제-2(COX-2) 억제제, 예컨대 셀레콕시브 및 로페콕시브; 및 미셀라니우스제(miscellaneous agent), 예컨대 소듐 티오설레이트, 하이드록시우레아, 프로카바진, 미토테인, 헥사메틸멜라민, 금 화합물, 저분자량 약, 저분자량 비타민, 및 백금 배위결합 복합체, 예컨대 시스플라틴, 사트라플라틴, 및 카보플라틴을 포함하는 다른 종류의 화합물과 조합되어 투여될 수 있다.

[0162] 본원에 제공된 아질산나트륨은 구리, 불소, 요오드, 철, 망간, 마그네슘, 인, 셀레늄, 티오설레이트, 및 아연을 포함하여 인간 혈액에 천연적으로 존재하는 다른 용질과 조합되어 투여될 수 있다.

[0163] 본 발명은 다음 비제한적 실시예에 의해 더욱 이해될 것이다.

#### 실시예

[0165] 본원에 사용된 바와 같이, 이를 실험, 과정, 계획 및 실시예에서 사용된 부호 및 규약은 특별한 약어가 구체적으로 정의되어 있는지 여부와 관계없이, 동시대의 과학 문헌, 예를 들어 Journal of the American Chemical Society 또는 Journal of Biological Chemistry에서 사용된 것과 일치한다. 구체적으로, 비제한적으로, 다음 약어는 실시예에서 및 명세서 전체에 걸쳐 사용될 수 있다: g(그램); mg(밀리그램); mL(밀리리터);  $\mu$ L(마이크로리터); mM(밀리몰);  $\mu$ M(마이크로몰); nM(나노몰); mmol(밀리몰); eq.(당량); 시간 또는 시간들(시간); 분(분).

[0166] 다음 실험 및 다음 실시예 모두에 대해, 당업자에게 알려진 표준 워크-업(work-up) 및 정제 방법이 사용될 수 있다. 달리 나타내지 않는 경우, 모든 온도는 °C(섭씨 온도)로 표현된다. 모든 반응은 달리 언급되지 않는 경우, 실온에서 수행하였다. 다음 실시예에서 예시된 방법론은 특정 실시예의 사용에 걸쳐 적용 가능한 화학을 예시하기 위한 것으로 의도되며 본 발명의 범위를 나타내는 것은 아니다.

#### 안정성 실험

[0168] 다음 안정성 실험(실시예 1 내지 4)의 결과는 산이 침가될 때 수용액에서 아질산염의 불안정성 및 투석을 위한 투석액의 제조시 산 농축액 및 바이카보네이트 농축액을 포함하는 용액과 혼합될 때 아질산염의 불안정성을 예시한다.

[0169] 샘플에서 아질산염의 농도를 이온 크로마토그래피에 의해 분석하였다. 이온 크로마토그래프에는 전도성 검출기,

자가-재생 억제 시스템, 용리제 생성기, 및 Dionex IonPacAS19 분석 칼럼을 장착하였다. 샘플에서 아질산염 농도는 외부 아질산나트륨 표준에 대해 측정 및 계산하였다. USP 아질산나트륨 표준 시료(Sodium Nitrite Reference Standard)(품목 번호 1614454)가 시험 표준(United States Pharmacopeia. Rockville, Maryland)이었다.

[0170] 실시예 1

[0171] 아질산나트륨에 대한 국제 화학물질 안전성 카드(International Chemical Safety Card)는 화학물질이 산과 접촉 시 분해되어 산화질소의 유독 가스를 생산한다는 것을 나타낸다 ([www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_card\\_id-1120](http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_card_id-1120)에서 온라인 접속되는 화학물질 안전성에 대한 국제 프로그램(International Programme on Chemical Safety)).

[0172] 실시예 1은 산이 첨가될 때 수용액에서 아질산나트륨의 안정성을 결정하기 위해 수행하였다. 30 mg/mL 농도를 갖는 100 mL 아질산나트륨 용액 샘플을 산화질소 가스( $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}_2\text{O}_3$ , 및  $\text{N}_2\text{O}_4$ )의 존재에 대해 Orion Model 95-46 산화질소( $\text{NO}_x$ ) 전극 및 pH 미터를 사용하여 시험하였다. 지속적인 교반과 함께,  $\text{NO}_x$  전극을 이용한 mV 관독 및 pH 전극을 이용한 pH 관독을 100  $\mu\text{L}$ 의 0.02 N 또는 1 N 염산의 연속 첨가 후에 기록하였다. 아질산나트륨 용액의 초기 pH는 8.73이었다. 아질산나트륨 용액의 pH가 염산의 연속 첨가와 함께 6.7까지 감소될 때, 산화질소를 검출하였다(1 ppm  $\text{NO}_x$ 의 검출 한계). 아질산나트륨 용액의 pH가 6.7에서 4.9로 감소될 때, 산화질소 전극의 반응은 8.0 mV에서 99.5 mV로 증가하였다. 이들 결과는 아질산나트륨이 산에 노출될 때 분해되며 분해의 정도가 일반적으로 pH에 반비례한다는 것을 입증한다.

[0173] 실시예 2

[0174] 실시예 2는 투석액 바이카보네이트 농축액에서 아질산나트륨의 안정성을 결정하기 위해 수행하였다. 실온에서, 300 mg 아질산나트륨을 7,700 mL의 투석액 바이카보네이트 농축액에 첨가하였다. 투석액 바이카보네이트 농축액의 아질산염 농도를 1) 아질산나트륨의 첨가 전; 2) 아질산나트륨의 첨가 5 분 후; 및 3) 아질산나트륨의 첨가 2 시간 후에 이온 크로마토그래피에 의해 분석하였다. 표 1에 제시된 결과는 아질산염이 안정적이고 투석액 바이카보네이트 농축액에 첨가되었을 때 질산염을 형성하기 위해 분해되지 않는다는 것을 나타낸다.

## 표 1

표 1: 투석액 바이카보네이트 농축액 중 아질산염 농도

샘플	예상된 아질산염 농도	여세이에 의한 아질산염 농도	% 회수	질산염 농도
투석액 바이카보네이트 농축액	0	검출 없음	없음	검출 없음
5 분 후 투석액 바이카보네이트 농축액 + 아질산나트륨	38.1 mg/L	38.0 mg/L	100%	검출 없음
2 시간 후 투석액 바이카보네이트 농축액 + 아질산나트륨 용액	38.1 mg/L	38.5 mg/L	101%	검출 없음

[0175]

[0176] 실시예 3

[0177] 실시예 3은 투석 장치 내에서 산 농축액과 혼합되었을 때 실시예 2로부터의 아질산나트륨 및 투석액 바이카보네이트 농축액의 혼합물에서 아질산염의 안정성을 추가로 결정하기 위해 수행하였다.

[0178] 투석 장치가 임상 실습에서 투석액을 혼합하는 동안 투석 장치는 투석액 바이카보네이트 농축액(실시예 2로부터 첨가된 아질산나트륨을 가짐), 산 농축액 및 정제수를 산 농축액 1 부, 바이카보네이트 농축액 1.72 부, 및 정제수 42.38 부의 회석 비로 혼합하였다. 본 실험을 위해 사용된 투석 장치는 Fresenius 2008K 혈액투석 장치(Fresenius Medical Care, Waltham, MA)였다. 장치는 생리식염수를 사용하는 바이페스 모드(투석액 및 한외여과 속도를 0으로 설정함)로 준비시켰다. 준비 후에, 혈액투석 장치는 다음 설정을 갖는 "치료 모드"로 작동시켰다: 혈류 속도 300 mL/분, 투석액 흐름 속도 600 mL/분, 한외여과 속도 0 mL/분, 및 한외여과 시간 25 분. 혼합된 투석액의 샘플은 그것이 투석 장치에서 나가는 동안 수집하였으며 이온 크로마토그래피에 의해 분석하였다.

[0179] 표 2에 제시된 결과는 투석액 바이카보네이트 농축액 중 아질산염이 투석 장치 내에서 산 농축액과 혼합되는 과

정에서 완전히 분해되었다는 것을 나타낸다.

## 표 2

표 2: 혈액투석 장치 내에서의 혼합 후 투석액 중 아질산염 농도

샘플	예상된 아질산염 농도	어세이에 의한 아질산염 농도	% 회수
혼합된 투석액 + 아질산나트륨	1.46 mg/L	검출 없음	0%

[0180]

실시예 4

[0182]

실시예 4는 투석액을 실험실에서 제조한 후에, 아질산나트륨을 투석액에 첨가할 때 아질산염의 안정성을 결정하기 위해 수행하였다. 산 농축액 1 부, 바이카보네이트 농축액 1.72 부, 및 정제수 42.38 부의 희석 비를 사용하여, 38.22 mL의 바이카보네이트 농축액 및 22.22 mL의 산 농축액을 938.56 mL의 정제수에 첨가하는 것에 의해 1 리터의 투석액을 실험실에서 제조하였다. 투석액의 pH는 24.9°C에서 7.34였다. 3 mg/mL 아질산나트륨 용액 1 mL를 사전혼합된 1L 투석액에 첨가하였다. 아질산나트륨 용액의 첨가 후에, 투석액의 pH는 24.4°C에서 7.32였다. 아질산나트륨이 첨가된 투석액의 샘플을 아질산염 농도에 대해 분석하였다. 표 3에 제시된 결과는 아질산염이 사전-혼합된 투석액에 대한 첨가 후에 부분적으로 분해되었다는 것을 나타낸다.

## 표 3

표 3: 실험실에서 사전-혼합된 투석액 중 아질산염 농도

샘플	예상된 아질산염 농도	어세이에 의한 아질산염 농도	% 회수
혼합된 투석액 + 아질산나트륨	2.997 mg/L	1.149 mg/L	38%

[0183]

실시예 5

[0185]

실시예 5는 투석액을 Fresenius 2008K 혈액투석 장치(Fresenius Medical Care, Waltham, MA) 내에서 제조한 후에, 아질산나트륨을 투석액에 첨가할 때 아질산염의 안정성을 결정하기 위해 수행하였다. 투석액 바이카보네이트 농축액은 1 패키지의 Centrisol® MB-330 시리즈 소듐 바이카보네이트 농축 분말(650 g)을 7.7 리터의 정제수에 첨가하는 것에 의해 제조하였다.

[0186]

혈액투석 장치는 바이카보네이트 농축액 및 산 농축액을 산 농축액 1 부, 바이카보네이트 농축액 1.72 부, 및 정제수 42.38 부의 희석 비로 혼합하였다. 장치는 생리식염수를 사용하는 바이패스 모드(투석액 및 한외여과 속도를 0으로 설정함)로 준비시켰다. 준비 후에, 혈액투석 장치는 다음 설정을 갖는 "치료 모드"로 작동시켰다: 혈류 속도 300 mL/분, 투석액 흐름 속도 600 mL/분, 한외여과 속도 0 mL/분.

[0187]

아질산나트륨의 수용액은 1 리터의 정제수에 3 mg의 아질산나트륨을 용해시키는 것에 의해 제조하였다. 이 아질산나트륨 용액은 생성된 아질산나트륨 용액이 대략 2 mg/L의 아질산염 음이온 농도를 가졌기 때문에 질산염(및 아질산염)에 대한 AAMI 품질 규격을 준수하였다. Alaris® IV 주입 펌프(Model 8100, CareFusion, San Diego, CA)를 사용하여 벨브(Fresenius 투석액 샘플 벨브: 부품 # 650993)를 통해 혈액투석 장치와 투석기 사이의 투석액 배관 내로 아질산나트륨 용액을 직접 주입하였다. 이 벨브는 투석기의 대략 8 인치 상류(필터-전)의 투석액 배관 내에 위치시켰다. 2 개의 샘플링 포트는 투석기로부터 4 인치 상류(투석기-전 샘플링 포트) 및 10 인치 하류(투석기-후 샘플링 포트)에 위치시켜, 이온 크로마토그래피에 의한 질산염 어세이를 위한 투석액의 샘플을 수집하였다.

[0188] 주입 펌프는 250 mL/시간(4.16 mL/분)의 속도로 밸브를 통해 배관 내로 아질산나트륨 용액을 주입하였다.

[0189] 생리식염수는 동맥 라인(Arterial line)으로부터 300 mL/분의 속도로 투석기 내로 흐르고 정맥 라인(Venous line)을 통해 투석기를 나갔다. 생리식염수의 샘플을 투석기의 정맥 측으로부터 수집하였다.

[0190] 표 4에 제시된 결과는 아질산나트륨 용액이 혈액투석 장치와 투석기 막 사이의 위치에서 투석액 배관 내로 주입 시 배관 내에서 투석액과 혼합되었을 때 아질산염이 안정적이라는 것을 나타낸다.

표 4

표 4: 투석액이 투석기 막과 접촉하기 전에 투석액 배관 내의 투석액에 아질산나트륨 용액이 첨가되기 전 및 후의 투석액 중 아질산염 농도

샘플	아질산나트륨의 첨가 전의 아질산염 농도* (시간=0 분)	아질산나트륨의 첨가 후의 아질산염 농도* (시간 = 60 분)
투석액+아질산나트륨 용액 (투석기 전)	0	451 nM
투석액+아질산나트륨 용액 (투석기 후)	0	235 nM
생리식염수 용액 (투석기 후)	0	183 nM

\*2 개의 샘플로부터의 평균 결과

[0191]

[0192] 표 4에 제시된 결과는 아질산염이 혈액투석 장치와 투석기 막 사이의 위치에서 혈액투석 장치로부터의 비혼합 투석액에 첨가되는 경우, 아질산염이 투석기를 따라 통과하거나 이를 관통해 통과할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0193]

상기 기재된 실시예는 청구된 실시양태를 어떻게 제조하고 사용하는지의 완전한 개시 및 기재를 당업자에게 제공하기 위해 제공되며 본 발명에 개시된 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 당업자에게 명백한 변형은 다음 청구항의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본 명세서에서 인용된 모든 간행물, 특히, 및 특히 출원은 각각의 이러한 간행물, 특히 또는 특히 출원이 본원에 참고로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 나타내는 바와 같이 본원에 참고로 포함된다.

## 도면

## 도면1

