(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103347566 A
(43)申请公布日 2013.10.09

(21)申请号 201280004792.9
(22)申请日 2012.01.04
(30)优先权数据
11000044.5 2011.01.05 EP
(85)PCT申请进入国家阶段日
2013.07.05
(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2012/000029 2012.01.04
(87)PCT申请的公布数据
WO2012/093087 DE 2012.07.12
(71)申请人 米夏埃尔·奇里科夫
地址 德国哈雷(萨勒)
(72)发明人 米夏埃尔·奇里科夫
(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
代理人 郭国清 穆德骏
(51)Int.Cl.
A61P 43/00(2006.01)
A61K 33/14(2006.01)
A61K 31/685(2006.01)
A61K 31/688(2006.01)

权利要求书1页 说明书16页

(54)发明名称

含有或不含磷脂且具有低氯化物含量的水性低渗组合物

(57)摘要

本发明涉及一种水性组合物，其应用于人或动物体的手术或治疗处理的方法中或者在人或动物体上实施的诊断方法中，所述组合物包含渗透活性粒子并含有低于70μl^{-1}的羊膜细胞，所述组合物的摩尔渗透压浓度在240.0mosm/l至低于308.0mosm/l的范围内，并且所述组合物中的氯离子浓度不超过130.0mmol/l。本发明还涉及应用于羊膜腔输注的水性组合物，所述组合物含有低于70μl^{-1}的羊膜细胞并包含至少一种表面活性剂。

CN 103347566 A

1. 一种水性组合物，其应用于人或动物体的手术或治疗处理的方法中或者在人或动物体上实施的诊断方法中，其中所述组合物包含渗透活性粒子并含有低于每 μl 170 个的羊膜细胞，其特征在于所述组合物的摩尔渗透压浓度在 240.0mosm/l 至低于 308.0mosm/l 的范围内，并且所述组合物中的氯离子浓度不超过 130.0mmol/l。

2. 根据权利要求 1 所述的水性组合物，其特征在于所述组合物包含至少一种磷脂。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的水性组合物，其特征在于所述组合物含有至少一种表面活性蛋白。

4. 根据前述权利要求中的至少一项所述的组合物，其应用于羊膜腔输注。

5. 一种应用于羊膜腔输注的水性组合物，其中所述组合物含有低于每 μl 170 个的羊膜细胞，其特征在于所述组合物含有至少一种表面活性剂。

6. 根据前述权利要求中的至少一项所述的组合物，其用于治疗早产胎膜早破。

7. 根据权利要求 4 或 5 所述的组合物，其应用于连续羊膜腔输注。

8. 根据前述权利要求中的至少一项所述的组合物，其特征在于所述组合物含有至少一种磷脂酰胆碱。

9. 根据权利要求 8 所述的组合物，其特征在于以所有脂类计，磷脂酰胆碱的重量分数超过 50.0 重量 %。

10. 根据前述权利要求中的至少一项所述的组合物，其特征在于所述组合物含有鞘磷脂。

11. 根据权利要求 10 所述的组合物，其特征在于所述磷脂与所述鞘磷脂的重量比大于 1.5。

12. 根据权利要求 3 或 5 所述的组合物，其特征在于以所述组合物的总重量计，所述表面活性蛋白的重量分数大于 1.0mg/l。

13. 根据权利要求 2 或 5 所述的组合物，其特征在于以所述组合物的总重量计，所有磷脂的重量分数大于 120.0mg/l。

14. 根据前述权利要求中的至少一项所述的组合物，其特征在于所述组合物的摩尔渗透压浓度在 240.0mosm/l 至 300.0mosm/l 的范围内。

15. 根据前述权利要求中的至少一项所述的组合物，其特征在于所述组合物中的钙离子浓度在 1.0mmol/l 至 2.5mmol/l 的范围内。

16. 一种组合，其以至少两个不同部分包含根据前述权利要求中的至少一项所述组合物的单独的组分。

含有或不含磷脂且具有低氯化物含量的水性低渗组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有低氯化物含量并含有或不含磷脂的水性低渗组合物，其应用于人或动物体的手术或治疗处理的方法中或者在人或动物体上实施的诊断方法中。特别强调了所述水性组合物在人体治疗处理方法中的应用的用途，尤其是作为羊水置换液，更特别是用于羊膜腔输注，优选地用于早产胎膜早破的情况下。

背景技术

[0002] 早产胎膜早破(PPROM)是围产期发病率和死亡率的主要原因之一。它发生在所有妊娠的3%中并占全部早产的三分之一(Mercer BM. 早产胎膜早破(Preterm premature rupture of the membranes)，Obstet Gynecol2003；101:178－193)。PPROM的重要风险因素是感染(Goldenberg RL，Culhane JF，Iams JD，Romero R. “早产的流行病学和原因”(Epidemiology and causes of preterm birth)，Lancet2008；371:75－84)、羊水过多(Simhan HN，Canavan TP，“早产胎膜早破：诊断、评估和管理策略”(Preterm premature rupture of membranes:diagnosis,evaluation and management strategies)，BJOG2005，112:32－37)、创伤性产前诊断(Van Kamp IL，Klumper FJ，Oepkes D等，“用于胎儿贫血的子宫内血管内输血的由母体红细胞同种异体免疫造成的并发症”(Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to material red-cell alloimmunization)，Am J Obstet Gynecol2005:192:171－177)和胎儿镜检查程序(Gratacos E，Deprest J. “当前的胎儿镜检查经验和用于胎儿镜检查程序的Eurofoetus规程”(Current experience with fetoscopy and the Eurofoetus Registry for fetoscopic procedures)，Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol2000；92:151－159)。在发生肺发育不全的情形中，围产期死亡风险约为80%。

[0003] 用于治疗PPROM的治疗措施的目的是恢复并维持羊膜腔内正常的流体体积。为了提高羊水指数(AFI)，通过羊膜腔输注连续提高羊膜腔内的流体体积(Tan LK等，“确定连续治疗性羊膜腔输注在妊娠中期胎膜早破中的适合性的羊膜腔输注试验”(Test amnioinfusion to determine suitability for serial therapeutic amnioinfusion in midtrimester premature rupture of membranes)，Fetal Diagn Ther2003；18:183－189；Tranquillli AL等，“早产胎膜早破中的经腹羊膜腔输注：随机对照试验”(Transabdominal amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes:a randomised controlled trial)，BJOG2005；112:759－763；Hsu TL等，“用于早妊娠中期羊水过少的羊膜腔输注的经验”(The experience of amnioinfusion for oligohydramnios during the early second trimester)，Taiwan J Obstet Gynecol2007；46(4))。

[0004] 为了补充羊膜腔内的流体体积，通常使用等渗盐溶液以尽可能避免对胎儿的任何损伤。试验过的等渗盐溶液包括生理盐水(0.9重量%NaCl；摩尔渗透压浓度：308mosm/l)、Ringer溶液、Ringer乳酸盐溶液和Ringer乙酸盐溶液。

[0005] Ringer输注溶液含有：

[0006] 8.60g/l（147mmol/l）NaCl

[0007] 0.30g/l（4.0mmol/l）KCl 和

[0008] 0.33g/l（2.2mmol/l）$CaCl_2$。

[0009] Ringer 乳酸盐溶液含有：

[0010] 5.9g/l－6.1g/l（125mmol/l－134mmol/l）NaCl

[0011] 0.3g/l－0.4g/l（4.0mmol/l－5.4mmol/l）KCl

[0012] 0.22g/l－0.29g/l（0.9mmol/l－2.0mmol/l）$CaCl_2*2H_2O$ 和

[0013] 2.8g/l－3.45g/l（25mmol/l－31mmol/l）$CH_3CHOHCOONa$。

[0014] 其理论摩尔渗透压浓度在 262mosm/l 至 293mosm/l 之间。

[0015] Ringer 乙酸盐溶液含有：

[0016] 6.00g/l（130mmol/l）NaCl

[0017] 0.40g/l（5.4mmol/l）KCl

[0018] 0.134g/l（0.9mmol/l）$CaCl_2*2H_2O$

[0019] 0.203g/l（1.0mmol/l）$MgCl_2*6H_2O$

[0020] 3.70g/l（27mmol/l）$CH_3COONa*3H_2O$

[0021] 其理论摩尔渗透压浓度为 276mosm/l。

[0022] 已发现，生理盐水是最有效的。

[0023] 然而，用于治疗 PPROM 的目前已知的羊膜腔输注方法不令人满意，这是因为从外部填充的流体（等渗盐溶液）又非常快速地从子宫排出，从而大大降低了羊膜腔输注的效果。已知方法涉及例如用纤维蛋白凝胶阻塞宫颈（Zamlynski J，Bodzek P，Olejek A，Grettka K，Manka G.“在具有羊水过少和未破胎膜的妊娠中羊膜腔输注的结果”（Results of amnioinfusion in pregnancies with oligohydramnios and non-ruptured fetal membranes），Med Wieku Rozwoj2003；7：187－194）或通过经宫颈导管输注流体（Machalski T，Sikora J，Bakon I，Magnucki J，Grzesiak-Kubica E，Szkodny E.“在并发羊水过少的妊娠的羊膜腔输注治疗后胎儿心率的短期和长期变化性”（Short-term and long-term fetal heart rate variability after amnioinfusion treatment of oligohydramnios complicated pregnancy），Ginekol Pol2001；72：1107－1111）。

[0024] 即使用生理盐水通过重复的经腹羊膜腔输注来治疗 PPROM，也仅在流体损失后 6 小时以内的治疗中显示出极小的优势（De Santis M，Scavo M，Noia G，Masini L，Piersigilli F，Romagnoli C，Caruso A.“在不到妊娠 26 周的早产胎膜早破中严重羊水过少的经腹羊膜腔输注治疗”（Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than26gestational weeks），Fetal Diagn Ther2003；18：412－417；Ogunyemi D，Thompson W.“在由胎膜早破造成的妊娠中期羊水过少中连续经腹羊膜腔输注的病例对照研究”（A case controlled study of serial transabdominal amnioinfusions in the management of second trimester oligohydramnios due to premature rupture of membranes），Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.2002；102：167－172）。

[0025] 针对这一背景，已经提出了利用皮下植入的羊水置换药盒系统进行生理盐水的长期羊膜腔输注以在人中治疗 PPROM。这种方法能使妊娠延长几周，同时避免肺发育不

全(Tchirikov M,Steetskamp J,Hohmann M,Koelbl H.“通过皮下植入的羊水置换药盒系统进行长期羊膜腔输注以在人中治疗 PPROM”(Long-term amnioinfusion through a subcutaneously implanted amniotic fluid replacement port system for treatment of PPROM in humans),Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.2010;152:30-33)。

[0026] 还已经发表了关于羊水组成的研究。据推测,人羊水中存在的磷脂有助于胎儿肺成熟(Lohninger A,Salzer H,Simbruner G,Husslein P,Martin G.“人羊水二棕榈酰基卵磷脂、产后呼吸系统顺应性和新生儿呼吸窘迫综合征之间的关系”(Relationship among human amniotic fluid dipalmitoyl lecithin,postpartum respiratory compliance and neonatal respiratory distress syndrome),Clin.Chem.1983;29:650-655;Almog R,Anderson-Samsonoff C,Berns DS,Saulsbery R.“用于测定磷脂的方法”(A methodology for determination of phospholipids),Analytical Biochemistry1990;188:237-242)。一段时间以来,在市场上已经可以获得用于治疗患有呼吸窘迫综合征的早产婴儿的基于牛肺来源的磷脂的相应制剂(ALVEOFACT®,SURVANTA®)。

[0027] ALVEOFACT®每 1.2ml 含有 50.76mg-60mg 的牛肺来源的磷脂级分(表面活性剂;对应 50mg 总磷脂),以及氯化钠和碳酸氢钠(RoteListe2000)。

[0028] SURVANTA®每 8ml 含有 72.8mg-211.2mg 的牛肺来源的磷脂级分、18.4mg-157.6mg 的 1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-胆碱磷酸、1.4mg-11.1mg 的棕榈酸、2.2mg-10.5mg 的三棕榈酸甘油酯(对应 50mg 总磷脂),以及氯化钠和碳酸氢钠或盐酸(Rote Liste2000)。

[0029] 已经进一步发现,在羊膜内感染的情形中表面活性蛋白的浓度变化(Chaiworapongsa T,Hong JS,Hull WM,Romero R,Whitsett JA.“羊膜内感染中羊水的表面活性蛋白浓度”(Amniotic fluid concentration of surfactant proteins in intra-amniotic infection),J Matern Fetal Neonatal Med.2008;21:663-670),并且在预产期时自然分娩的情形中下降(Chaiworapongsa T,Hong JS,Hull WM,Kim CJ,Gomez R,Mazor M,Romero R,Whitsett JA.“羊水中表面活性蛋白 A 的浓度在人的按时自然分娩中降低”(The concentration of surfactant protein-A in amniotic fluid decreases in spontaneous human parturition at term),J Matern Fetal Neonatal Med.2008;21:652-659)。

[0030] 此外,我们的研究揭示,人羊水中的摩尔渗透压浓度、即每升溶液的渗透活性粒子数量低于生理盐水(308mosm/l)的。此外,羊水中的氯离子浓度也明显低于生理盐水中的浓度。

[0031] 针对这一背景,不得不推测,目前现有技术所偏好的使用生理盐水的羊膜腔输注、更特别是长期羊膜腔输注,出于以下几种原因而对胎儿不利:

[0032] 首先,具有过高摩尔渗透压浓度的输注液的给药增加被胎儿连续饮入和排泄的羊水的摩尔渗透压浓度。特别是在输注液长期给药的情形中,这可能对胎儿的器官、特别是皮肤、眼及其消化器官、更特别是肾造成损伤。此外,有理由担心在胎儿发育过程中的变化,其可能在后来的生活中引起高血压,尽管这由于缺乏相关数据而至今尚未被证实。

[0033] 同样的争论适用于具有过高氯离子浓度的输注液的给药。它增加了被胎儿连续饮

入和排泄的羊水的氯离子浓度。特别是在输注液长期给药的情形中，这可能对胎儿的器官、特别是皮肤、眼及其消化器官、更特别是肾造成损伤。此外，有理由担心在胎儿发育过程中的变化，其可能在后来的生活中引起问题，尽管这由于缺乏相关数据而至今尚未被证实。

[0034] 此外，不含任何磷脂的输注液的给药降低了与胎儿的肺泡连续接触的羊水中的磷脂浓度。特别是在输注液长期给药的情形中，这可能导致胎儿肺泡上的磷脂被洗掉，从而减缓了胎儿的肺成熟。结果，这样的胎儿的存活机会显著降低。

[0035] 此外，不含任何表面活性蛋白的输注液的给药降低了羊水中表面活性蛋白的浓度。特别是在输注液长期给药的情形中，这可能对胎儿器官造成损伤。

[0036] 从现有技术也已知胎儿镜检查程序，其中将羊膜打开，至少部分移除羊水，对胎儿实施手术，重新封闭羊膜，并将移除的羊水至少部分返回至羊膜腔。

[0037] 出于医学和伦理原因，不可能将通过这种方式移除的羊水在其它患者中用于治疗PPROM。首先，已经实施手术的胎儿在手术之后需要羊水以提高其存活机会。此外，被移除的羊水含有组织残余和相当大量来自于已经实施手术的胎儿的DNA（J Cln Endocrinol Metab2000;85:214-8“羊水中存在大量无细胞胎儿DNA”(Large amounts of cell-free fetal DNA are present in amniotic fluid))。在1mm^{3}羊水中可以例如含有778个以及更多的胎儿细胞。这些组织残余和这种大量的DNA可能导致对遗传上异体的材料发生不期望的反应和/或在另一个胎儿或其母体中引起感染。

[0038] 出于类似原因，无需犹豫也不可将动物羊水用于治疗人的PPROM。首先，由于在这种羊水中存在动物胎儿的组织残余和大量DNA，因此有理由担心胎儿和/或母体对遗传上异体的材料的不期望的反应和/或感染。另外，存在由于遗传信息混合而形成嵌合体的可能的风险，这种遗传信息的混合在大多数国家中是被法律禁止的。

[0039] Brace R A等人在“在绵羊胎儿中羊水体积对羊水和Ringer乳酸盐溶液的羊膜输注的响应的比较”(Amniotic fluid volume responses to amnio-infusion of amniotic fluid versus lactated Ringer's solution in fetal sheep),J Soc Gynecol Investig.2004,11(6):363-368的文章中，描述了在妊娠绵羊中羊水的羊膜腔输注，所使用的羊水预先从其它绵羊胎儿获得。

[0040] 然而，当在羊膜腔输注中将来自于绵羊的羊水用于另一种哺乳动物、特别是人中时，存在着来自于动物的遗传物质例如绵羊的DNA掺入到胎儿的DNA中并形成所谓的嵌合体的相当大的风险。因此，将动物羊水使用在另一种哺乳动物、更特别是人的羊膜腔输注中是无意义的，尤其是因为在大多数国家中嵌合体的生产是可提起公诉的。

[0041] 此外，在其它哺乳动物、更特别是作为本发明焦点的人中，将来自于绵羊的羊水用于针对PPROM的长期羊膜腔输注是没有意义的。例如，人的胎儿每天饮入200ml至700ml之间的羊水，并且胎儿的皮肤以及粘膜对于周围的羊水也是部分可透过的。在PPROM的情形中，需要在几个月内每天输注约2升羊水。如果真的设想从动物获得这样大量的羊水用于这些目的，那么在某些情况下存在着感染从动物直接传播到胎儿以及孕妇的风险。有理由担心这种情况，特别是对于不能利用动物羊水的灭菌完全避免的感染例如朊病毒传播来说。

[0042] 除此之外，绵羊羊水中钠离子浓度(121.4mmol/l)和钙离子浓度(0.75mmol/l)明显低于人羊水中的浓度(Gesteland K M等，“在具有和不具有肺液体导流的胎绵羊中高

膜内吸收速率期间的膜内溶质和水通量”(Intramembranous solute and water fluxes during high intramembranous absorption rates in fetal sheep with and without lung liquid diversion),American Journal of Obstetrics&Gynecology,200985.e1-85.e6;Ross M G等,“羊水离子浓度对胎儿长期血管升压素输注的响应”(Amniotic fluid ionic concentration in response to chronic fetal vasopressin infusion),American Physiological Society1985E287-E291)。

[0043] Corpening J W等人发表的“摄取的牛羊水在大鼠中增强吗啡镇痛效应”(Ingested bovine amniotic fluid enhances morphine antinociception in rats) Physiology&Behavior2000(70)15-18涉及向大鼠施用牛的羊水。

[0044] 然而,当在羊膜腔输注中将牛的羊水用于其它哺乳动物例如大鼠时,存在着牛的遗传材料掺入到胎儿DNA中并形成所谓的嵌合体的相当大的风险。因此,在羊膜腔输注中将牛的羊水用于其它哺乳动物、更特别是人中是没有意义的,尤其是因为在大多数国家中嵌合体的生产是可提起公诉的。

[0045] Doi S等人发表的“母体水化作用对羊水过少的影响:三种体积放大方法的比较”(Effect of Maternal Hydration on Oligohydramnios:A Comparison of Three Volume Expansion Methods),Obstetrics&Gynecology1998,92(4),525-529研究了等渗流体或低渗流体静脉内给药以及口服水对女性羊水指数(AFI)的影响。所使用的低渗溶液是Ringer溶液。它具有过高的氯离子浓度以及相伴的缺点(参见上文)。

[0046] 专利申请EP1719517A1涉及摩尔渗透压浓度在260mOsm/l至320mOsm/l范围内的人造生理盐水,其优选含有不超过200mmol/l的氯离子。然而,该氯离子浓度远高于此处所需。关于过高氯离子浓度的缺点,参见上文解释。

[0047] 专利申请EP0998916A1涉及用于跨粘膜给药的医学组合物。据报道,所述组合物的摩尔渗透压浓度低于290mOsm/l。然而,摩尔渗透压浓度在此处所需范围内的唯一实例具有过高的氯离子浓度。关于过高氯离子浓度的缺点,仍参见上文解释。

发明内容

[0048] 因此,鉴于现有技术,本发明的目的是展示出用于治疗患有早产胎膜早破(PPROM)的患者的更好选择。特别地,解决当前羊膜腔输注方法的缺点和问题的方案是所希望的。例如,应该特别是展示出如何能够尽可能避免胎儿的健康风险、更特别是早产的风险。此外,为了在即使是早产的情形中也增加胎儿的存活机会,非常快速且非常有效的肺成熟是所希望的。此外,应尽可能避免对胎儿的器官、尤其是皮肤、眼以及消化器官、更特别是肾的损伤。就此而言,尽可能避免胎儿的胎儿发育过程的改变,也是重要的。最后,本发明的解决方案还应该以比较简单的方式高成本效益地实现,并从道德、伦理和法律观点来看无害。

[0049] 在本发明的第一方面中,这种目的以及从本申请中讨论的关系明显产生的其它目的,通过目前尚未知其用于医学应用并具有本发明权利要求1所有特征的水性组合物来实现。

[0050] 在本发明的另一方面中,这种目的以及从本申请中讨论的关系明显产生的其它目的,通过目前尚未知其用于羊膜腔输注并具有本发明权利要求5所有特征的水性组合物来实现。

[0051] 引用权利要求 1 或 5 的从属性权利要求项描述了所述水性组合物的特别有利的实施方式。此外，在独立的权利要求项中要求保护用于制备本发明组合物的特别有利的组合。

[0052] 不仅提供了目前尚未知其用于医学应用并包含渗透活性粒子且每 μl 含有少于 70 个羊膜细胞的水性组合物，其中所述组合物的摩尔渗透压浓度在 240.0mosm/l 至小于 308.0mosm/l 的范围内并且其中所述组合物中的氯离子浓度不超过 130.0mmol/l，而且提供了目前尚未知其用于羊膜腔输注并且每 μl 含有少于 70 个羊膜细胞以及含有至少一种表面活性剂的水性组合物，这两种水性组合物的提供允许更好地治疗患有早产胎膜早破（PPROM）的患者。

[0053] 因此，特别地，克服了当前羊膜腔输注方法的缺点和问题。例如，展示了关于如何能够尽可能避免胎儿的健康风险、更特别是早产的风险的选择方案。另外，特别是在权利要求 5 中所限定的情形中，即使在早产的情况下，也确保了比较快速且有效的肺成熟，其进而明显提高了胎儿存活的机会。此外，特别是在权利要求 1 中所限定的情形中，理想地避免了对胎儿的器官、尤其是皮肤、眼以及其消化器官、更特别是肾的伤害。特别是在权利要求 1 所限定的情形中，胎儿的胎儿发育过程中改变的风险被理想地减少。最后，本发明的技术方案还能够以比较简单的方式高成本效益地实现，并从道德、伦理和法律观点来看完全无害。

[0054] 第一方面，本发明涉及一种水性组合物，其应用于人或动物体的手术或治疗处理的方法中或者在人或动物体上实施的诊断方法中。特别强调的是用于治疗处理的方法，特别是用于人体的方法。特别优选的应用领域是羊膜腔输注、特别是长期羊膜腔输注，优选在人中，更特别是用于患有早产胎膜早破（PPROM）的患者的治疗，特别是在中期妊娠（第 13 周至第 24 周）和晚期妊娠（第 25 周至第 40 周）、更特别是是第 16 至 34 周的孕妇的治疗。

[0055] 此外，在其中优选使用水性低渗组合物的所有医学应用中使用本发明的所述组合物是有利的。特别优选的应用领域包括清洗体腔，优选洗掉含脓腔，更特别是在肺中，例如在支气管肺泡灌洗的情形中，以及清洗被膜、更特别是粘膜覆盖的身体区域。在这种情形中，将本发明组合物应用于特别是 3 岁以下、优选 2 岁以下、更优选 1 岁以下、甚至更优选 6 个月以下、尤其是 3 个月以下的婴儿和幼童的治疗，是特别有利的。

[0056] 本发明的所述组合物的摩尔渗透压浓度低于生理盐水的相应浓度，因此低于 308.0mosm/l。它优选地低于 307.0mosm/l，更优选地低于 305.0mosm/l，甚至更优选地低于 303.0mosm/l，还甚至更优选地不超过 300.0mosm/l，又还甚至更优选地不超过 290.0mosm/l，尤其是不超过 280.0mosm/l。

[0057] 此外，本发明的所述组合物的摩尔渗透压浓度为至少 240.0mosm/l，优选地至少 250.0mosm/l，尤其是至少 260.0mosm/l，以尽可能避免细胞破裂。

[0058] 特别优选地，本发明的所述组合物的摩尔渗透压浓度在 240.0mosm/l 至 300.0mosm/l 的范围内，更优选地在 250.0mosm/l 至 290.0mosm/l 的范围内，尤其是在 260.0mosm/l 至 280.0mosm/l 的范围内。

[0059] 本发明的所述组合物中的氯离子浓度不超过 130.0mmol/l，因此低于生理盐水和上述 Ringer 溶液中的相应浓度。优选地，它低于 130.0mmol/l，更优选地低于 125.0mmol/l，尤其是不超过 120.0mmol/l。

[0060] 此外，本发明的所述组合物中的氯离子浓度优选为至少 90.0mmol/l，更优选至少 100.0mmol/l，尤其是至少 105.0mmol/l。

[0061] 特别优选地，本发明的所述组合物中的氯离子浓度在 100.0mmol/l 至 120.0mmol/l 的范围内，尤其是在 105.0mmol/l 至 115.0mmol/l 的范围内。

[0062] 本发明的所述组合物中的钠离子浓度优选地低于生理盐水中的相应浓度，因此优选地低于 154.0mmol/l。更优选地，它低于 150.0mmol/l，尤其是不超过 145.0mmol/l。然而，它优选地高于 125.0mmol/l，更优选至少为 130.0mmol/l，并且优选地在 130.0mmol/l 至 145.0mmol/l 的范围内，尤其是在 130.0mmol/l 至 140.0mmol/l 的范围内。

[0063] 本发明的所述组合物中的钾离子浓度优选地在 3.5mmol/l 至 5.2mmol/l 的范围内，尤其是在 3.5mmol/l 至 4.5mmol/l 的范围内。

[0064] 本发明的所述组合物中的钙离子浓度优选地低于 8.0mmol/l，更优选地低于 6.0mmol/l，甚至更优选地低于 4.0mmol/l，并且优选地在 1.0mmol/l 至 3.0mmol 的范围内，更优选地在 1.0mmol/l 至 2.5mmol/l 的范围内，尤其是在 1.5mmol/l 至低于 2.3mmol/l 的范围内。

[0065] 本发明的所述组合物中的镁离子浓度优选地在 0.0mmol/l 至 2.0mmol/l 的范围内，更优选地在 0.1mmol/l 至 1.5mmol/l 的范围内，甚至更优选地在 0.1mmol/l 至 1.0mmol/l 的范围内，尤其是在 0.1mmol/l 至低于 0.8mmol/l 的范围内。

[0066] 本发明的所述组合物中的尿素浓度优选地在 0.0mg/dl 至 10.0mg/dl 的范围内。

[0067] 本发明的所述组合物中的尿酸浓度优选地在 0.0mg/dl 至 5.0mg/dl 的范围内。

[0068] 本发明的所述组合物中的磷酸盐离子浓度优选地在 0.0mg/dl 至 8.0mg/dl 的范围内，尤其是在 0.1mg/dl 至 7.0mg/dl 的范围内。

[0069] 本发明的所述组合物中的葡萄糖浓度优选地在 0.0mg/dl 至 340.0mg/dl 的范围内。它更优选地低于 300.0mg/dl，甚至更优选地低于 200.0mg/dl，又甚至更优选地低于 100.0mg/dl，尤其是低于 60.0mg/dl。在本发明的非常特别优选的实施方式中，所述组合物含有低于 50.0mg/dl、优选地低于 25.0mg/dl、更优选地低于 10.0mg/dl、尤其是 0 的葡萄糖。

[0070] 本发明的所述组合物中的乳酸盐浓度优选地在 0.0mmol/l 至 20.0mmol/l 的范围内。

[0071] 本发明的所述组合物中柠檬酸盐的浓度优选地在 0.0mg/l 至 100.0mg/l 的范围内。

[0072] 本发明的所述组合物中碳酸氢盐离子的浓度优选地在 5.0mmol/l 至 100.0mmol/l 的范围内，更优选地在 5.0mmol/l 至 50.0mmol/l 的范围内，甚至更优选地在 5.0mmol/l 至低于 24.0mmol/l 的范围内，尤其是在 10.0mmol/l 至 20.0mmol/l 的范围内。

[0073] 本发明的所述组合物中的总蛋白浓度优选地在 0.0g/l 至 10.0g/l 的范围内。

[0074] 本发明的所述组合物中白蛋白的浓度优选地在 0.0g/dl 至 5.0g/dl 的范围内，尤其是在 0.0g/dl 至低于 2.0g/dl 的范围内。

[0075] 本发明的所述组合物中铜离子的浓度优选地在 0.0μg/dl 至 150.0μg/dl 的范围内，更优选地在 1.0μg/dl 至 100.0μg/dl 的范围内，尤其是在 5.0μg/dl 至 50.0μg/dl 的范围内。

[0076] 本发明的所述组合物中的硒离子浓度优选地在 0.0μg/dl 至 50.0μg/dl 的范围内，更优选地在 1.0μg/dl 至 25.0μg/dl 的范围内，尤其是在 2.0μg/dl 至 15.0μg/dl 的范围内。

[0077] 本发明的所述组合物中的锌离子浓度优选地在 0.0μg/dl 至 30.0μg/dl 的范围内，更优选地在 5.0μg/dl 至 25.0μg/dl 的范围内，尤其是在 10.0μg/dl 至 24.0μg/dl 的范围内。

[0078] 在本发明中，已发现向本发明水性组合物中添加至少一种表面活性剂是特别有利的，更特别是对于在羊膜腔输注中胎儿的肺成熟特别有利。

[0079] 因此，在本发明中寻求保护一种应用于羊膜腔输注中的水性组合物，其含有低于每 μl 170 个的羊膜细胞以及至少一种表面活性剂，更特别是至少一种磷脂和 / 或至少一种表面活性蛋白。关于所述组合物的优选应用领域、所述组合物的优选组分、所述组分的优选浓度和摩尔渗透压浓度，除了在这些情况下所规定的摩尔渗透压浓度和所规定的氯离子浓度不一定必须得到满足之外，上文已经叙述和下文将要叙述的在原则上适用。

[0080] 权利要求 1 中所要求保护的本发明组合物同样有利地含有至少一种表面活性剂。

[0081] 在本发明中，术语“表面活性剂”是指将在人的肺中找到的表面活性物质。它们通常由特化的肺细胞（II 型肺细胞）形成，并特别包括磷脂和表面活性蛋白。

[0082] 在本发明的第一特别优选的实施方式中，权利要求 1 中所要求保护的本发明组合物含有至少一种磷脂。在本发明的第二特别优选的实施方式中，权利要求 1 中所要求保护的本发明组合物含有至少一种表面活性蛋白。在本发明的另一种特别优选实施方式中，权利要求 1 中所要求保护的本发明组合物含有至少一种磷脂和至少一种表面活性蛋白。

[0083] 本发明特别优选的磷脂（磷脂质）包括含有两个长链脂肪酸和优选另外键合有碱的磷酸部分的脂肪类甘油三酯。非常特别优选的是在动物和植物细胞中，尤其是脑、心脏、肝脏、蛋黄和大豆中存在的那些化合物。

[0084] 为了本发明的目的，非常特别有利的磷脂包括 O- 磷脂酰乙醇胺和 O- 磷脂酰胆碱。这些化合物的立体化学不受任何特别限制。然而，使用 1-sn- 磷脂酰乙醇胺和 3-sn- 磷脂酰胆碱、更特别是 2,3- 二酰基 -sn- 甘油 -1- 磷酸乙醇胺（以前称为脑磷脂）和 1,2- 二酰基 -sn- 甘油 -3- 磷酸胆碱（以前称为卵磷脂）是特别有利的。已发现，使用 O- 磷脂酰胆碱、优选 3-sn- 磷脂酰胆碱、尤其是 1,2- 二酰基 -sn- 甘油 -3- 磷酸胆碱是非常特别有利的，其中特别优选的是二棕榈酰基磷脂酰胆碱。

[0085] 鞘脂是本发明特别优选的另一类磷脂。它们特别是包括其中甘油已被不饱和氨基醇、优选鞘氨醇代替的化合物。鞘氨醇磷酸酯通常也被称为鞘磷脂。

[0086] 在本发明的特别优选的情况中，本发明的组合物含有磷脂混合物，其除了至少一种磷脂之外，还含有一种或多种饱和或不饱和脂肪酸，特别优选为棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸和 / 或亚麻酸。

[0087] 在本发明的组合物中，磷脂与表面活性蛋白的重量比优选在 5:1 至 15:1 的范围内，更优选地在 8:1 至 12:1 的范围内，尤其是在 9:1 至 11:1 的范围内。

[0088] 为了本发明的目的，特别优选的表面活性蛋白包含生物物理学表面活性蛋白、更特别是表面活性蛋白 B 和表面活性蛋白 C，免疫学表面活性蛋白、更特别是表面活性蛋白 A 和表面活性蛋白 D，以及调节性表面活性蛋白。

[0089] 本发明的组合物中的总脂类浓度优选地在 0.0mg/l 至 2000.0mg/l 的范围内，更优选地在 1.0mg/l 至 1500.0mg/l 的范围内，甚至更优选在 25.0mg/l 至 1000.0mg/l 的范围内，尤其是在 50.0mg/l 至 500.0mg/l 的范围内。

[0090] 本发明的组合物中的磷脂酰胆碱浓度优选地在0.0mg/l至1000.0mg/l的范围内，更优选地在1.0mg/l至500.0mg/l的范围内，甚至更优选地在10.0mg/l至250.0mg/l的范围内，尤其是在50.0mg/l至150.0mg/l的范围内。以所有脂类计，磷脂酰胆碱的重量分数优选地大于50.0重量％，更优选地大于70.0重量％，并且非常特别优选地在75.0重量％至85.0重量％的范围内。

[0091] 本发明的组合物中的二棕榈酰基磷脂酰胆碱浓度优选地在0.0mg/l至600.0mg/l的范围内，更优选地在1.0mg/l至400.0mg/l的范围内，甚至更优选地在10.0mg/l至250.0mg/l的范围内，尤其是在20.0mg/l至150.0mg/l的范围内。以磷脂酰胆碱计，二棕榈酰基磷脂酰胆碱的重量分数优选地在36.0重量％至60.0重量％的范围内。

[0092] 本发明的组合物中的棕榈酰基肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱浓度优选地在0.0mg/l至200.0mg/l的范围内，更优选地在1.0mg/l至100.0mg/l的范围内，甚至更优选地在2.0mg/l至50.0mg/l的范围内，尤其是在2.5mg/l至10.0mg/l的范围内。

[0093] 本发明的组合物中的磷脂酰甘油浓度优选地在0.0mg/l至200.0mg/l的范围内，更优选地在1.0mg/l至100.0mg/l的范围内，甚至更优选地在2.0mg/l至50.0mg/l的范围内，尤其是在5.0mg/l至20.0mg/l的范围内。以磷脂酰胆碱计，磷脂酰甘油的重量分数优选地在5.0重量％至20.0重量％的范围内，尤其是在10.0重量％至15.0重量％的范围内。

[0094] 本发明的组合物中的磷脂酰乙醇胺浓度优选地在0.0mg/l至100.0mg/l的范围内，更优选地在1.0mg/l至50.0mg/l的范围内，甚至更优选地在2.0mg/l至25.0mg/l的范围内，尤其是在3.0mg/l至10.0mg/l的范围内。以磷脂酰胆碱计，磷脂酰乙醇胺的重量分数优选地在1.0重量％至10.0重量％的范围内，尤其是在3.0重量％至7.0重量％的范围内。

[0095] 本发明的组合物中的磷脂酰肌醇浓度优选地在0.0mg/l至70.0mg/l的范围内，更优选地在1.0mg/l至50.0mg/l的范围内，甚至更优选地在1.5mg/l至25.0mg/l的范围内，尤其是在2.0mg/l至10.0mg/l的范围内。以磷脂酰胆碱计，磷脂酰肌醇的重量分数优选地在1.0重量％至10.0重量％的范围内，尤其是在2.0重量％至6.0重量％的范围内。

[0096] 本发明的组合物中的磷脂酰丝氨酸浓度优选地在0.0mg/l至50.0mg/l的范围内，更优选地在0.1mg/l至25.0mg/l的范围内，甚至更优选地在0.2mg/l至10.0mg/l的范围内，尤其是在0.5mg/l至5.0mg/l的范围内。以磷脂酰胆碱计，磷脂酰丝氨酸的重量分数优选地在0.1重量％至10.0重量％的范围内，尤其是在0.5重量％至2.5重量％的范围内。

[0097] 本发明的组合物中的鞘磷脂浓度优选地在0.0mg/l至1000.0mg/l的范围内，更优选地在1.0mg/l至500.0mg/l的范围内，甚至更优选地在5.0mg/l至100.0mg/l的范围内，尤其是在10.0mg/l至40.0mg/l的范围内。有利地，它适应于胎儿的年龄，与天然羊水类似，其中为较早期胎儿选择较低浓度，为较晚期胎儿选择较高浓度。

[0098] 本发明的组合物中的溶血磷脂浓度优选地在0.0mg/l至10.0mg/l的范围内，更优选地在0.1mg/l至5.0mg/l的范围内，甚至更优选地在0.2mg/l至2.5mg/l的范围内，尤其是在0.3mg/l至1.0mg/l的范围内。以磷脂酰胆碱计，溶血磷脂的重量分数优选地在0.1重量％至5.0重量％的范围内，更优选地低于1.0重量％。

[0099] 本发明的组合物中卵磷脂与鞘磷脂的重量比优选地大于1.5；更优选地大于1.75；尤其是大于2.0。

[0100] 本发明的组合物中的胆固醇浓度优选地在 0.0mg/l 至 100.0mg/l 的范围内，更优选地在 1.0mg/l 至 50.0mg/l 的范围内，甚至更优选地在 2.0mg/l 至 25.0mg/l 的范围内，尤其是在 3.0mg/l 至 10.0mg/l 的范围内。以所有脂类计，胆固醇的重量分数优选地在 1.0 重量％至 20.0 重量％的范围内，尤其是在 5.0 重量％至 10.0 重量％的范围内。

[0101] 本发明的组合物中的表面活性蛋白 A 浓度优选地在 0.0mg/l 至 500.0mg/l 的范围内，更优选地在 1.0mg/l 至 100.0mg/l 的范围内，甚至更优选地在 2.0mg/l 至 50.0mg/l 的范围内，尤其是在 3.0mg/l 至 10.0mg/l 的范围内。

[0102] 本发明的组合物中的表面活性蛋白 B 浓度优选地在 0.0mg/l 至 100.0mg/l 的范围内，更优选地在 0.1mg/l 至 50.0mg/l 的范围内，甚至更优选地在 0.2mg/l 至 10.0mg/l 的范围内，尤其是在 0.3mg/l 至 2.0mg/l 的范围内。

[0103] 本发明的组合物中的表面活性蛋白 D 浓度优选地在 0.0μg/l 至 1000.0μg/l 的范围内，更优选地在 1.0mg/l 至 500.0mg/l 的范围内，甚至更优选地在 2.0mg/l 至 100.0mg/l 的范围内，尤其是在 3.0mg/l 至 25.0mg/l 的范围内。

[0104] 在 20℃下测量的本发明组合物的 pH 优选地在 6.5 至 9.0 的范围内，更优选地在 7.0 至 8.6 的范围内，尤其是在 7.5 至 8.5 的范围内。

[0105] 本发明的组合物中的载脂蛋白 B 浓度优选地在 0.0g/l 至 1.0g/l 的范围内，更优选地在 0.01g/l 至 0.5g/l 的范围内，甚至更优选地在 0.02g/l 至 0.3g/l 的范围内，尤其是在 0.05g/l 至 0.2g/l 的范围内。

[0106] 本发明的组合物中的脂蛋白浓度优选地在 0.0mg/l 至 1000.0mg/l 的范围内，更优选地在 1.0mg/l 至 500.0mg/l 的范围内，甚至更优选地在 5.0mg/l 至 250.0mg/l 的范围内，尤其是在 50.0mg/l 至 125.0mg/l 的范围内。

[0107] 在特别优选的情况中，使用本发明组合物以加速胎儿的肺成熟，以便进一步提高其存活机会，更特别是在早产的情况下。为此目的，增加羊水中至少一种表面活性剂、优选为至少一种磷脂和 / 或至少一种表面活性蛋白、更特别是至少一种磷脂的浓度。这特别是能够通过与天然羊水相比其中至少一种表面活性剂浓度更高的水性组合物的羊膜腔输注来实现。

[0108] 就此而言，已发现特别有利的是所有磷脂的总脂类分数大于 120.0mg/l、优选地大于 140.0mg/l、更优选地大于 160.0mg/l、甚至更优选地大于 175.0mg/l、还甚至更优选地大于 200.0mg/l、又还甚至更优选地大于 250.0mg/l、尤其是大于 400.0mg/l 的组合物。

[0109] 优选组合物的磷脂酰胆碱浓度优选地大于 120.0mg/l，更优选地大于 140.0mg/l，甚至更优选地大于 160.0mg/l，还甚至更优选地大于 175.0mg/l，又还甚至更优选地大于 200.0mg/l，非常优选地大于 250.0mg/l，尤其是大于 400.0mg/l。

[0110] 优选组合物的二棕榈酰基磷脂酰胆碱浓度优选地大于 50.0mg/l，更优选地大于 60.0mg/l，甚至更优选地大于 75.0mg/l，还甚至更优选地大于 100.0mg/l，又还甚至更优选地大于 125.0mg/l，非常优选地大于 150.0mg/l，尤其是大于 200.0mg/l。

[0111] 优选组合物的棕榈酰基肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱浓度优选地大于 7.0mg/l，更优选地大于 10.0mg/l，甚至更优选地大于 15.0mg/l，还甚至更优选地大于 20.0mg/l，又还甚至更优选地大于 25.0mg/l，尤其是大于 30.0mg/l。

[0112] 优选组合物的磷脂酰甘油浓度优选地大于 12.0mg/l，更优选地大于 15.0mg/l，

甚至更优选地大于 20.0mg/l，还甚至更优选地大于 25.0mg/l，又还甚至更优选地大于 30.0mg/l，非常优选地大于 40.0mg/l，尤其是大于 50.0mg/l。

[0113] 优选组合物的磷脂酰乙醇胺浓度优选地大于 6.0mg/l，更优选地大于 8.0mg/l，甚至更优选地大于 10.0mg/l，还甚至更优选地大于 12.5mg/l，又还甚至更优选地大于 15.0mg/l，非常优选地大于 17.5mg/l，尤其是大于 20.0mg/l。

[0114] 优选组合物的磷脂酰肌醇浓度优选地大于 6.0mg/l，更优选地大于 8.0mg/l，甚至更优选地大于 10.0mg/l，还甚至更优选地大于 12.5mg/l，又还甚至更优选地大于 15.0mg/l，非常优选地大于 17.5mg/l，尤其是至少 20.0mg/l。

[0115] 优选组合物的磷脂酰丝氨酸浓度优选地大于 1.5mg/l，更优选地大于 1.75mg/l，甚至更优选地大于 2.0mg/l，还甚至更优选地大于 3.0mg/l，又还甚至更优选地大于 4.0mg/l，非常优选地大于 5.0mg/l，尤其是大于 6.0mg/l。

[0116] 优选组合物的鞘磷脂浓度优选地大于 10.0mg/l，更优选地大于 25.0mg/l，甚至更优选地大于 40.0mg/l，还甚至更优选地大于 50.0mg/l，又还甚至更优选地大于 60.0mg/l，非常优选地大于 75.0mg/l，尤其是大于 400mg/l。

[0117] 优选组合物的溶血磷脂浓度优选地大于 0.6mg/l，更优选地大于 0.8mg/l，甚至更优选地大于 1.0mg/l，还甚至更优选地大于 1.25mg/l，又还甚至更优选地大于 1.5mg/l，非常优选地大于 1.75mg/l，尤其是大于 2.0mg/l。

[0118] 优选组合物的胆固醇浓度优选地大于 6.0mg/l，更优选地大于 8.0mg/l，甚至更优选地大于 10.0mg/l，还甚至更优选地大于 12.5mg/l，又还甚至更优选地大于 15.0mg/l，非常优选地大于 20.0mg/l，尤其是至少 25.0mg/l。

[0119] 优选组合物的表面活性蛋白 A 浓度优选地大于 6.0mg/l，更优选地大于 8.0mg/l，甚至更优选地大于 10.0mg/l，还甚至更优选地大于 12.5mg/l，又还甚至更优选地大于 15.0mg/l，非常优选地大于 20.0mg/l，尤其是大于 25.0mg/l。

[0120] 优选组合物的表面活性蛋白 B 浓度优选地大于 0.6mg/l，更优选地大于 0.8mg/l，甚至更优选地大于 1.0mg/l，还甚至更优选地大于 1.25mg/l，又还甚至更优选地大于 1.5mg/l，非常优选地大于 2.0mg/l，尤其是大于 2.5mg/l。

[0121] 优选组合物的表面活性蛋白 D 浓度优选地大于 12.0mg/l，更优选地大于 15.0mg/l，甚至更优选地大于 20.0mg/l，还甚至更优选地大于 25.0mg/l，又还甚至更优选地大于 30.0mg/l，非常优选地大于 40.0mg/l，尤其是大于 50.0mg/l。

[0122] 优选组合物的载脂蛋白 B 浓度优选地大于 0.15mg/l，更优选地大于 0.175mg/l，甚至更优选地大于 0.20mg/l，还甚至更优选地大于 0.25mg/l，又还甚至更优选地大于 0.30mg/l，非常优选地大于 0.40mg/l，尤其是大于 0.55mg/l。

[0123] 优选组合物的脂蛋白浓度优选地大于 85.0mg/l，更优选地大于 90.0mg/l，甚至更优选地大于 100.0mg/l，还甚至更优选地大于 125.0mg/l，又还甚至更优选地大于 175.0mg/l，非常优选地大于 250.0mg/l，尤其是大于 400.0mg/l。

[0124] 此外，本发明的组合物含有水。其分数在每种情况下以所述组合物的总重量计优选地为至少 50.0 重量 %，更优选地至少 70.0 重量 %，尤其是至少 90.0 重量 %。在本发明的特别优选的情况中，本发明的组合物不含任何其它溶剂。

[0125] 在本申请中明确提到的必要成分和任选成分之外的组分的分数，在每种情况下以

所述组合物的总重量计，优选地低于 5.0 重量 %，更优选地低于 2.5 重量 %，甚至更优选地低于 1.0 重量 %，尤其是低于 0.5 重量 %。在本发明的特别优选的情况中，本发明的组合物仅仅由本申请中明确提到的必要组分和任选组分构成。

[0126] 在本发明中，所述组合物含有低于每 μl 170 个的羊膜细胞，优选地低于每 μl 150 个，更优选地低于每 μl 125 个，甚至更优选地低于每 μl 110 个，还甚至更优选地低于每 μl 15.0 个，又还甚至更优选地低于每 μl 11.0 个，尤其是不含羊膜细胞。

[0127] 此外，本发明的组合物含有的胎儿细胞优选地低于每 μl 1750 个，优选地低于每 μl 1500 个，更优选地低于每 μl 1250 个，甚至更优选地低于每 μl 1100 个，还甚至更优选地低于每 μl 150.0 个，又还甚至更优选地低于每 μl 125.0 个，非常优选地低于每 μl 110.0 个，非常特别优选地低于每 μl 11.0 个，尤其是不含胎儿细胞。

[0128] 此外，本发明的组合物含有的滋养层细胞优选地低于每 μl 170 个，更优选地低于每 μl 150 个，甚至更优选地低于每 μl 125 个，还甚至更优选地低于每 μl 110 个，又还甚至更优选地低于每 μl 15.0 个，非常优选地低于每 μl 11.0 个，尤其是不含滋养层细胞。

[0129] 此外，本发明的组合物含有的活细胞优选地低于每 μl 170 个，更优选地低于每 μl 150 个，甚至更优选地低于每 μl 125 个，还甚至更优选地低于每 μl 110 个，又还甚至更优选地低于每 μl 15.0 个，非常优选地低于每 μl 11.0 个，尤其是不含活细胞。

[0130] 此外，本发明的组合物含有的干细胞优选地低于每 μl 170 个，更优选地低于每 μl 150 个，甚至更优选地低于每 μl 125 个，还甚至更优选地低于每 μl 110 个，又还甚至更优选地低于每 μl 15.0 个，非常优选地低于每 μl 11.0 个，尤其是不含干细胞。

[0131] 此外，本发明的组合物含有的无细胞胎儿 DNA 优选地低于 100ng/l，更优选地低于 50ng/l，甚至更优选地低于 1ng/l，还甚至更优选地低于 500pg/l，又还甚至更优选地低于 100pg/l，非常优选地低于 30pg/l，尤其是不含无细胞胎儿 DNA。

[0132] 在本发明的非常特别优选的情况中，所述组合物不含任何人的组织残余，并且优选地也不含任何动物组织残余，更特别是没有传染性成分并且没有人或动物 DNA。特别优选地，它们也不含任何传染性动物成分和动物 DNA。

[0133] 此外，本发明的组合物优选地是无菌的，并且优选地不含任何可繁殖的病原体，更特别是没有微生物或病毒。这可以通过常规灭菌方法来实现或确保。

[0134] 此外，本发明的组合物优选地无热原。被描述为“热原性”的物质是具有炎性效应的那些物质。它们特别包括在肠胃外给药的情况下能够产生发热的物质，更特别是源自于革兰氏阴性细菌的内毒素、革兰氏阳性细菌的成分、病毒热原、作为真菌成分的热原、非生物来源的热原。

[0135] 本发明的组合物可以以本身已知的方式，通过将所述组分以分别的待使用量混合来制备。可选地，也可以设想以所需量比率将含有所需组分的组合物溶解在水中，或将水性浓缩物稀释至所需浓度。

[0136] 另外，应该小心地在极端无菌条件下制备所述水性组合物，以便即使在长期储存例如一年或更久以后，得到的组合物也几乎不含可繁殖热原，更特别是微生物和病毒。

[0137] 本发明的水性组合物可以一次性、定期或以其它方式连续给药，并且本发明的优势可以在特别是连续给药的情况下观察到。

[0138] 另外，给药可以以本身已知的方式进行。就此而言，为了避免重复，可以参见已知

的羊膜腔输注方法(使用等渗盐溶液,更特别是生理盐水),更特别是参见在开始时引用的文献。

[0139] 对于连续羊膜腔输注来说,推荐使用药盒系统,更特别是皮下植入的羊水置换药盒系统。相关的药盒系统描述在文献中(Tchirikov M, Steetskamp J, Hohmann M, Koelbl H.“通过皮下植入的羊水置换药盒系统进行长期羊膜腔输注以在人中治疗 PPROM”(Long-term amnioinfusion through a subcutaneously implanted amniotic fluid replacement port system for treatment of PPROM in humans),Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.2010 ;152:30 - 33 ;以及 WO2011154128),在此处通过参考明确引入其公开内容。

[0140] 在连续羊膜腔输注中,输注速率优选地大于 1.0ml/ 小时,更优选地大于 10.0ml/ 小时,甚至更优选地大于 50.0ml/ 小时,尤其是大于 75.0ml/ 小时。此外,它优选地小于 1000.0ml/ 小时,更优选地小于 500.0ml/ 小时,甚至更优选地小于 250ml/ 小时,尤其是小于 125.0ml/ 小时。

[0141] 连续羊膜腔输注的持续时间原则上不受任何特别限制。然而,本发明的优点特别是在本发明组合物长期给药的情况下得以实现。对于本发明的连续羊膜腔输注程序来说,特别有利的是至少 30 分钟、优选地至少 1 小时、优选地至少 2 小时、更优选地至少 4 小时、甚至更优选地至少 12 小时、还甚至更优选地至少 24 小时、又还甚至更优选地至少 3 天、非常优选地至少一周、非常特别优选地至少 3 周、尤其是至少 6 周的持续时间。在这种情况下,连续给药的偶然中断是可能的。然而,它们有利地应该从最后一次中断起持续不超过所述时间的 100%,优选地不超过所述时间的 50%。

[0142] 如果本发明的组合物不完全均匀,并且例如作为水性悬液或乳液存在,则它们尽可能新鲜地、即就在其使用之前即刻制备。因此,在本发明中同样寻求保护以至少两个不同部分包含本发明水性组合物的单独组分的组合。

[0143] 在本发明的特别优选的情况中,在所述组合物的优选连续的给药期间,其成分的浓度随时间变化,以便将胎儿的特定年龄考虑在内。例如,如果需要,为了加速肺成熟,可以提高表面活性剂浓度、更特别是磷脂浓度。此外,为了促进肺成熟,可以提高一种或多种表面活性蛋白的浓度。

[0144] 根据本发明的第一方面,所述组合物并不是仅能够有利地使用在羊膜腔输注中。本发明的所述组合物的其它应用领域特别是包括在其中使用含有磷脂的优选低渗水性组合物的所有医学应用。特别优选的应用领域包括清洗体腔,优选地洗掉含脓腔,更特别是在肺中,例如在支气管肺泡灌洗的情形中,以及清洗被膜、更特别是粘膜覆盖的身体区域。

具体实施方式

[0145] 现在将利用实施例和对比例对本发明进行进一步示例,但并不希望由此限制本发明的概念。

[0146] 实施例 1、2、3 和 4

[0147] 表 1 示出了用于羊膜腔输注、更特别是用于连续羊膜腔输注的水性组合物的实施例,其特别适合于本发明的目的。

[0148] 表 1 :用于羊膜腔输注的水性组合物

[0149]

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4
摩尔渗透压浓度 [mosm/l]	240 - 300	271	271	271
钠 [mmol/l]	130 - 145	134.8	134.8	134.8
钾 [mmol/l]	3.5 - 4.5	3.9	3.9	3.9
钙 [mmol/l]	1 - 2.5	1.9	1.9	1.9
镁 [mmol/l]	0 - 2	0.57	0.57	0.57
氯化物 [mmol/l]	100 - 120	109.5	109.5	109.5
尿素 [mg/dl]	0 - 10	10	10	10
尿酸 [mg/dl]	0 - 5	3.5	3.5	3.5
磷酸盐 [mg/dl]	0 - 8	3.3	3.3	3.3
葡萄糖 [mg/dl]	0 - 340	<60.0	<60.0	<60.0
乳酸盐 [mmol/l]	0 - 20	9.1	9.1	9.1
柠檬酸盐 [mg/l]	0 - 100	66.5	66.5	66.5
碳酸氢盐 [mmol/l]	5 - 100	16.9	16.9	16.9
总蛋白 [g/l]	0 - 10	3	3	3
白蛋白 [g/dl]	0 - 5	<2	<2	<2
铜 [μg/dl]	0 - 150	16	16	16
硒 [μg/dl]	0 - 50	<13.3	<13.3	<13.3
锌 [μg/dl]	0 - 30	10 - 24	10 - 24	10 - 24

[0150] 表 1（续）

[0151]

表面活性剂部分				
总脂类[mg/l]	0–2000	100–339	100–339	500–1695
磷脂酰胆碱（PC）[mg/l]（优选地为总脂类的 80%）	0–1000	93	93	465
二棕榈酰基磷脂酰胆碱[mg/l]（优选地为 PC 的 36%–60%）	0–600	47	47	235
棕榈酰基肉豆蔻酰基-磷脂酰胆碱 [mg/l]	0–200	6.2	6.2	31
磷脂酰甘油[mg/l]（优选地为 PC 的 12%）	0–200	11	11	55
磷脂酰乙醇胺[mg/l]（优选地为 PC 的 5%）	0–100	4.5	4.5	22.5
磷脂酰肌醇[mg/l]（优选地为 PC 的 4%）	0–70	4	4	20
磷脂酰丝氨酸[mg/l]（优选地为 PC 的 1.5%）	0–50	1.4	1.4	7
鞘磷脂[mg/l]（优选地为 PC 的 1%）	0–1000	1	10–40	50–100
溶血磷脂[mg/l]（优选地小于 PC 的 1%）	0–10	0.5	0.5	2.5
L/S 比率	> 1.5	> 2.0	> 2.0	> 2.0
胆固醇[mg/l]（优选地为总脂类的 5%–10%）	0–100	5	5	25
表面活性蛋白 A [mg/l]	0–500	5.6	5.6	28
表面活性蛋白 B [mg/l]	0–100	0.54	0.54	2.7
表面活性蛋白 D [μg/l]	0–1000	11.8	11.8	59
载脂蛋白 B g/l	0–1	0.12	0.12	0.6
脂蛋白 mg/l	0–1000	84.53	84.53	422

[0152]

水	余量	余量	余量	余量
pH	7–8.6	8.35	8.35	8.35
羊膜细胞 [μl]	0.0	0.0	0.0	0.0
胎儿细胞 [μl]	0.0	0.0	0.0	0.0
滋养层细胞 [μl]	0.0	0.0	0.0	0.0
活细胞 [μl]	0.0	0.0	0.0	0.0
干细胞 [μl]	0.0	0.0	0.0	0.0
胎儿 DNA [pg/l]	0.0	0.0	0.0	0.0
非胎儿 DNA [pg/l]	<30	<30	<30	<30

[0153] 本发明实施例中的葡萄糖浓度优选地在 0.0mg/dl 至 340.0mg/dl 的范围内。它更优选地低于 300.0mg/dl，甚至更优选地低于 200.0mg/dl，还甚至更优选地低于 100.0mg/dl，尤其是低于 60.0mg/dl。在本发明的非常特别优选的实施方式中，所述实施例含有低于 50.0mg/dl、优选地低于 25.0mg/dl、更优选地低于 10.0mg/dl、尤其是 0 的葡萄糖。

[0154] 对比例 1

[0155] 在 PPROM 的情况下，在通过药盒系统连续羊膜腔输注 2000ml 生理盐水 /24 小时后，出现了如下事件；健康患者发生高血压，其需要使用强静脉内（i.v.）药物进行急性治疗。据推测，这种现象由胎儿 RAAS 系统被 NaCl 溶液中存在的盐激活所引起的血管紧张素 II 升高而造成。母亲通过胎盘受到胎儿血管活性物质的不利影响。

[0156] 对比例 2

[0157] 在通过药盒系统进行 2000ml/24 小时的连续 Sterofundin 羊膜腔输注的情形中，母亲经历显著增加的多尿。胎儿饮入流体，其通过胎盘传送到母亲，并通过母亲的肾脏排泄。在 Sterofundin 溶液的子宫内给药的情形中，这显著降低了灌洗在 PPROM 中的效果。

[0158] 实施例 5

[0159] 2000ml 实施例 4/24 的连续羊膜腔输注的进行没有任何问题。所述溶液被非常好地耐受并且没有并发症。通过这种方式，可以显著延长妊娠并因此显著降低早产的风险。没有观察到对胎儿的器官，特别是其皮肤、眼和消化器官，更特别是对胎儿的肾的损伤。