

# (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> A61K 38/42		(11) 공개번호 (43) 공개일자	특 1999-022355 1999년 03월 25일
(21) 출원번호	특 1997-708835		
(22) 출원일자	1997년 12월 04일		
번역문제출일자	1997년 12월 04일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 96/09990	(87) 국제공개번호	W0 96/40222
(86) 국제출원출원일자	1996년 06월 07일	(87) 국제공개일자	1996년 12월 19일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 케냐 EA EURASIAN특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 핀랜 드 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르 투갈 오스트리아 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아 이슬란드 일본 북한		
(30) 우선권주장	8/484, 166 1995년 06월 07일 미국 (US)		
(71) 출원인	얼라이언스 파마슈티칼 코포레이션 데오도르 디. 로쓰		
(72) 발명자	미국 92121 캘리포니아주 샌디에고 사이언스 파크 로드 3040		
	패이스폴, 니콜라스, 시몬		
	미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 코스트 볼러바드 220 스위트 3에이		
	케이퍼트, 피터, 이.		
	미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 필론 포인트 4165		
(74) 대리인	로쓰, 두안, 제이.		
	미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 코스트 볼러바드 265, 스위트 #1		
	호프킨스, 로날드, 엠.		
	미국 92029 캘리포니아주 에스콘디도 유칼립터스 애비뉴 2223		
	김영, 위혜숙		

심사청구 : 없음

## (54) 산소화 상태의 모니터링에 의해 용이해진 혈액희석

### 요약

수술 또는 기관 허혈 또는 경색과 함께 생체적합성 산소 담체를 환자의 PvO<sub>2</sub> 및 다른 산소화 지수들을 평가하면서 투여하는 단계, 및 PvO<sub>2</sub> 값에 따라 필요할 경우 PvO<sub>2</sub>를 바람직한 수준으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 추가의 산소 담체 또는 자가 혈액을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자의 혈액희석 방법이 개시되어 있다.

### 대표도

### 도5

### 명세서

### 기술분야

본 발명은 혈액희석에 관한 개선된 제제에 관한 것이다. 개선된 제제는 혼합된 산소의 정맥 부분압(PvO<sub>2</sub>) 또는 다른 조직 산소화 지수들의 연속적인 모니터링에 기초한 양의 산소 담체를 포함하고, 또한 PvO<sub>2</sub> 또는 다른 지수들을 소정의 수준으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 자가 혈액 또는 추가의 산소 담체도 포함한다.

### 배경기술

미국에서만 매년 1300만 이상의 혈액 단위가 수거되고, 이들 단위 중 약 1000만 정도가 400만 수혈자 내로 수혈된다. 수혈된 단위들 중, 약 2/3가 수술 과정 동안에 사용되고, 나머지는 주로 심각한 빈혈의

치료에 또는 응급 증상에 사용된다. 임상 연구로부터의 경험은 헤모글로빈 농도가 이전에 일반적으로 수용된 수혈에 대한 지표인 10 g/dL 이하로 떨어지지 않도록 하는 경우 수술후 회복은 단축될 수 있음을 제시한다[자우더(Zauder), Anesth. Clin. North Amer. 8:471-80(1990)]. 그러나, 이 기준은, 부분적으로는 최근의 동종간 혈액 수혈과 관련된 위험에 대한 인식의 증가 때문에 현재 재평가되고 있다[NIH Consensus Conference JAMA 260:2700-2703(1988)]. 이것은 또한 자가 혈액 수혈 기술, 구체적으로는 전(前)기증(predonation) 및 급성 정상혈액량 헤모글로빈(ANH)의 사용에 대한 새로워진 관심을 불러일으켰다.

비록 자가 혈액 수혈(즉, 환자 자신의 혈액의 재주입)은 170년 이상 전에 처음으로 사용되었지만, 이의 사용이 간염의 전염에 대한 관심의 증대 때문에 보다 널리 퍼진 것은 1970년대 초반이 되어서 이었다. 보다 최근에는, AIDS의 출현에 의해 환자 및 의사 측 모두에서의 자가 수혈에 대한 관심이 자극되어 왔다. 자가 혈액 수혈의 이점에 대한 증가된 인식 및 수용에도 불구하고, 최근의 연구는 자가 전기증의 대중적인 저이용(국가 전체로부터 모은 모든 단위들의 단지 2-5%만을 나타내는 것으로 추정됨)을 밝혀냈다.

ANH는 수술의 시작시에 환자로 부터 몇 개의 단위의 혈액을 뽑아내는 동시에 가정(假晶) 또는 교질 혈장량 증량제로 대체시키는 방법이다[스텔링(Stehling) 등, Transfusion 31:857(1991)]. 희석된 혈액의 감소된 산소 결합 용량의 대부분을 보상하는 기본 메카니즘은, 보다 낮은 헤마토크리트 수준에서 개선된 혈액의 유동성으로부터 야기되는 인자들인, 심장 혈액 박출량의 상승 및 증가된 기관 혈류이다[메스머(Messmer) 등, Eur. Surg. Res. 18:254-263(1986)]. 바이스코프(Weisskopf) [Transfusion 35(1):37-41(1995)]는 수술에 의한 혈액 손실 전의 급성 동일혈액량 혈액희석의 수학적 분석을 설명하였는데, 이것은 동종간 수혈의 잠재적인 감소의 정도를 결정하는데 사용되었다. 바이스코프는 수술 전의 동일혈액량 혈액희석이 동종간 혈액 수혈을 필요없게 하거나 또는 수혈되는 양을 감소시킬 수 있다고 결론지었다.

전기증은 전형적으로는 수술전 6주 동안에 수 개의 단위의 환자의 혈액을 뽑아내는 것을 포함한다. 과도한 빈혈을 피하기 위하여, 수술전 수주 동안에 안전하게 전기증될 수 있는 혈액의 양이 제한되고, ANH 동안에 제거될 수 있는 혈액의 양도 마찬가지이다.

ANH 및 전기증과는 별도로, 수술 동안에 동종간 혈액(즉, 다른 사람의 혈액) 대신에 사용될 수 있는 적혈구 대용품 또는 혈액 대용품이 제안되어 있다. 합성 산소 담체 또는 혈액 대용품을 사용하는 자가 혈액 사용을 용이하게 하는 방법은 미국 특허 제5,344,393호[로쓰(Roth) 등]에 기재되어 있다. 지난 20년간에 걸친 이 혈액 대용품 분야에서의 광대한 연구는 몇 개의 후보 조성물을 생성시켰다. 이들로는 퍼플루오로카본 유제, 예를 들면 FLUOSOL[일본국 소재 그린 크로스 코퍼레이션(Green Cross Corporation) 제품] 및 OXYGENT[미국 산 디에고 소재 얼라이언스 파마슈티칼 코퍼레이션(Alliance Pharmaceutical Corp.) 제품], 및 헤모글로빈 조성물, 예를 들면 사람, 동물 또는 재조합원으로부터 유도된 것을 들 수 있다.

적혈구 대용품은 동일한 목적에 사용되는 전혈의 양과 동일한 부피로 제공될 수 있다는 것이 전통적인 생각이었다. 수혈에 사용된 혈액을 대신하기 위한 대량의 상기 혈액 대용품의 사용은 초기 적용시에는 전적으로 만족스럽지 못하였다. 예를 들면, 대량의 혈액 대용품으로서 FLUOSOL을 사용한 초기의 연구는 혈액 손실 후에 FLUOSOL은 보통의 빈혈에서는 불필요하였고, 심각한 빈혈에서는 비효과적이었다는 것을 밝혀냈다[고울드(Gould) 등, New Engl. J. Med. 314:1653(1986)]. 이 연구에서, 이 약물을 이용하였을 때 동맥 산소 함량의 평균 증가는 단지 0.7 ml/dL이었다. 따라서, 혈액 대용품으로서 플루오로카본 유제의 사용은 심각한 빈혈 및 출혈 환자에게 중요한 이점을 제공하지 못할 것으로 결론내려졌다. 사실, 비록 미국 식품 위약품국은 1989년에 FLUOSOL을 경피성 루멘통과(transluminal) 관상동맥 혈관형성술(PTCA) 동안에 심근층 산소화를 향상시키기 위한 관류제로서의 사용에 대해 승인하였지만, 일반적인 용도의 대량 혈액 대용품으로서의 사용에 대한 초기 적용은 승인하지 않았다.

수술, 질환 또는 외상으로 인한 혈액 손실을 보상하기 위한 적혈구 대용품 또는 혈액 대용품으로서 플루오로카본 유제 및 헤모글로빈 조성물을 사용하는데 있어서 문제점은 생체내에서 이들 물질의 비교적 짧은 혈액 순환 반감기에 있다. 건강한 사람은 전형적으로는 혈액 손실 후에 새로운 적혈구를 제조하고 이들의 헤마토크리트를 정상 수준으로 증가시키는데 대략 2주일의 소요된다. 생체내에서 플루오로카본 유제 및 헤모글로빈 대용품의 혈관내 반감기는 전형적으로는 72시간 미만이고, 대부분은 24시간 훨씬 미만이다. 따라서, 충분한 양의 적혈구 대용품이 예를 들면 적절한 산소 전달을 제공하기 위하여 수술 동안 및(또는) 후에 투여된다 할지라도, 신체가 새로운 적혈구를 제조하여 보상받을 수 있기 훨씬 전에, 산소 운반 용량은 상당히 떨어지게 된다. 그러므로 본 발명의 한 면은 동종간 혈액 수혈의 감소 또는 제거 수단으로서 자가 혈액 보존 전략법과 함께, 일시적인 단기간의 수술전후 사용을 위한 적혈구 대용품 또는 혈액 대용품의 개선된 이용법을 정의한다.

심근 경색과 같은 관상동맥내 혈전증 증상의 치료는 일반적으로 혈전용해제, 예를 들면 조직 플라스미노겐 활성제(tPA) 또는 스트렙토키나제의 전신 투여를 포함한다. 경피성 관상동맥 혈관형성술(PTCA)을 사용하는 기계적 개입도 또한 사용된다. 현재의 처리 방법 동안에 어떤 환경 하에서도 혈액이 의도에 맞게 희석되지 않는데, 그것은 적혈구의 농도를 희석시키고 따라서 산소의 심장으로의 전달을 손상시키기 때문이다. 그러나, 혈액의 많은 세포 구성요소들은 심근 경색증의 경우에 유해하다. 예를 들면, 혈소판이 혈전 형성 과정에 필요하다는 것은 공지되어 있고, 혈소판 수의 감소는 경색증 후에 혈전 형성물의 약화를 가져온다. 또한, 특정 백혈구, 다형핵 백혈구(호중구)는 경색 부위에서 활성화되어 산소 유리 라디칼을 포함하는 세포독성 성분들을 방출시키는 것으로 알려져 있고, 이것은 협착된 동맥의 성공적인 개통시에 재관류 손상으로 알려져 있는 현상을 통해 정상 세포를 손상시키는 원인이 된다. 그러므로, 경색의 효과를 한층 격화시키는 호중구 및 혈소판 수를 감소시키기 위하여, 심근 경색증의 치료 동안 및 치료후 특정 기간 동안 혈액을 희석시키는 것이 유리할 수 있다. 그러나, 혈액희석은 심근층으로 산소를 전달시키기 위하여 높은 적혈구 수준을 유지할 필요도 있기 때문에 실시되지 않는다.

그러므로 본 발명은 또한 조직으로의 향상된 산소 전달을 제공하면서 경색과 관련된 유해한 효과들을 감소 또는 제거시키는 수단으로서 심근 경색증의 치료와 함께 일시적인 단기간의 사용을 위한 적혈구 대용

품 또는 혈액 대용품의 개선된 사용법을 정의한다.

#### 발명의 요약

본 발명은 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 바람직한 농도로 만들기 위해 충분한 양의 생체적합성 액체를 정맥내로 투여하면서 환자의 혈액의 일부분을 제거하여 저장하는 단계, 환자의 조직 산소화를 주기적으로 또는 연속적으로 평가하면서 생체적합성 액체를 정맥내로 투여하여 그 후 환자가 추가의 혈액 손실을 일으키는 단계, 및 산소화 측정치를 소정의 값으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 산소화 측정치에 따라 저장된 혈액을 환자에게 정맥내로 재투여하는 단계를 포함하는, 혈액의 손실에 직면하는 환자의 자가 혈액 사용을 용이하게 하는 방법에 사용하기 위한 조성물을 제공한다. 한 실시태양에서, 생체적합성 액체는 혈액희석제를 포함한다. 다른 실시태양에서, 혈액희석제는 산소 담체와는 별도로 투여된다. 상기 방법은 저장된 혈액을 재투여하기 전에 산소화 평가치를 소정의 값으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 산소화 평가치에 따라 추가의 산소 담체를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 산소 담체는 바람직하게는 사람, 동물, 식물 또는 재조합 헤모글로빈으로부터 유도되거나 또는 플루오로카본 유제일 수 있다.

산소 담체가 플루오로카본 유제일 때, 투여되는 산소 담체의 부피는 유리하게는 생체적합성 액체의 부피의 50% 미만이다. 플루오로카본 유제는 바람직하게는 40% 이상, 바람직하게는 50% 또는 60% w/v의 농도를 갖는다.

생체적합성 액체는 유리하게는 가정, 교질, 생체적합성 산소 담체 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 방법은 또한 상기 과정 동안에 환자에게 산소 호흡 가스를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 혈액 손실은 주로 수술과 관련된 혈액 손실이다. 별법으로는, 혈액 손실은 외상과 관련된다.

투여되는 산소 담체의 양은 일반적으로 환자의 체중을 기준으로 약 0.5 내지 10 ml/kg이다. 헤모글로빈의 바람직한 농도는 유리하게는 약 8 g/dL일 수 있다. 환자의 조직 산소화의 평가는  $PvO_2$ 를 평가함으로써, 예를 들면 폐동맥 카테테르를 사용하여 수행될 수 있다. 바람직하게는, 위에서 언급한  $PvO_2$ 의 바람직한 값은 약 40 mmHg이다.

본 발명은 기관 허혈 또는 경색의 치료가 필요한 환자의 혈액의 일부분을 제거하고, 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 바람직한 농도로 감소시키기 위해 충분한 양의 생체적합성 액체를 정맥내로 투여하는 단계, 및 환자의 조직 산소화를 소정의 수준으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 제거 단계와 함께 생체적합성 비적혈구 산소 담체를 정맥내로 투여하는 단계를 포함하는, 심근 경색증을 비롯한 기관 허혈 또는 경색의 치료 방법에 사용하기 위한 조성물도 또한 포함한다. 한 실시태양에서, 생체적합성 액체는 혈액희석제를 포함한다. 다른 실시태양에서, 혈액희석제는 산소 담체와는 별도로 투여된다. 산소 담체 및 생체적합성 액체는 동일하거나 또는 상이할 수 있으며, 상기한 바와 같은 것일 수 있다. 상기 방법은 또한 유리하게는 상기 방법 동안에 환자에게 산소 호흡 가스를 투여하는 단계를 포함한다. 투여되는 산소 담체의 양은 바람직하게는 환자의 체중을 기준으로 약 0.5 내지 10 ml/kg이다. 상기한 바와 같이, 혈액희석 후의 헤모글로빈의 한 바람직한 농도는 약 8 g/dL이다. 심근층을 포함하는 조직의 적절한 산소화를 보장하기 위하여, 상기 방법은  $PvO_2$ 의 바람직한 값을 예를 들면 약 40 mmHg의 값으로 유지시키기 위하여 상기한 바와 같이  $PvO_2$ 를 평가함으로써 환자의 조직 산소화를 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 방법의 한 변형으로, 산소 담체는 생체적합성 액체의 적어도 일부분을 구성한다.

상기한 것 외에, 본 발명은 생체적합성 산소 담체를 정맥내로 투여하면서 환자의 혈액의 일부분을 제거하여 저장하는 단계, 환자의 조직 산소화를 주기적으로 또는 연속적으로 평가하여 그 후 환자가 추가의 혈액 손실을 일으키는 단계, 및 산소화 평가치를 바람직한 값으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 산소화 평가치에 따라 추가의 산소 담체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 혈액희석 방법에 사용하기 위한 조성물을 포함한다. 상기 방법은 저장된 혈액을 환자에게 재투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 산소 담체 및 산소 담체 전달 및 산소화의 바람직한 값은 상기한 바와 같을 수 있다. 상기 방법은 또한 상기 방법 동안에 환자에게 산소 호흡 가스를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

본 발명의 또 다른 면은 생체적합성 산소 담체를 정맥내로 투여하면서 환자의 혈액의 일부분을 제거하여 저장하는 단계, 및 환자의 조직 산소화를 주기적으로 또는 연속적으로 평가하여 그 후 환자가 추가의 혈액 손실을 일으키는 단계를 포함하는, 환자의 혈액희석 방법에 사용하기 위한 조성물을 포함한다. 상기 방법은 저장된 혈액을 환자에게 재투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 산소 담체 및 산소 담체 전달 및 산소화의 바람직한 값은 상기한 바와 같을 수 있다. 상기 방법은 또한 상기 방법 동안에 환자에게 산소 호흡 가스를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

#### 도면의 간단한 설명

도 1은 수술시에 환자의 정상적인 헤모글로빈(Hb) 농도가 14 g/dL이고, 수술 중반에 10 g/dL의 농도가 필요하다고 할 때, 혈액희석, 동종혈액의 투여 또는 합성 산소 담체의 투여없이 수술 동안에 허용되는 혈액 손실을 나타내는 그래프이다. 계산된 허용되는 수혈전 혈액 손실은 1682 ml가 되기까지 필요한 양인 것으로 생각된다.

도 2는 종래의 혈액희석 방법을 사용하는 수술 동안에 허용되는 혈액 손실을 나타내는 그래프이다. 동종혈액은 제공되지 않았고, 초기 ANH는 10 gm/dL의 Hb가 되는 것으로 추정하였다. ANH 혈액의 수술 내 수혈은 8 gm/dL의 Hb에서 일어나며, 수술 중반에 10 gm/dL의 Hb가 제공된다. 계산된 허용되는 혈액 손실은 2366 ml 만큼의 양이다.

도 3은 바이스코프(Weisskopf) [Transfusion 35(1):37-41(1995)]가 설명한 동일혈액량 혈액희석 방법을 사용하는 수술 동안에 허용되는 혈액 손실을 나타내는 그래프이다. 이 방법은 2500 ml의 혈액 손실을 허용한다.

도 4는 본 발명의 방법을 사용하는 수술 동안에 허용되는 혈액 손실을 나타내는 그래프로서, 이 방법은 4000 ml의 혈액 손실을 허용한다. 본 실시예는 8 gm/dL의 헤모글로빈 농도에서 제공되는 퍼플루오카본 유제 1.8 gm/Kg을 사용한다. 이 방법은 초기 ANH가 8 gm/dL의 Hb가 되는 것으로 추정한다. 수술 혈액 손실이 시작됨에 따라, Hb를 8 gm/dL로 유지시키기 위하여 ANH 혈액이 수혈된다.

도 5는 정상 상태(헤마토크리트 = 45%) 하에서 혈액 중의 헤모글로빈으로부터의  $O_2$  전달과 심장혈액박출량 사이의 관계를 나타내는 그래프이다. 전체  $O_2$  이용(또는 소모;  $VO_2$ )은 심장혈액박출량과 동맥-정맥  $O_2$  함량 차를 곱한 값과 동일하고, 그물논의 음영을 그은 영역으로 표시된다.  $OxyHb$  해리 곡선은 윈슬로우(Winslow)[Int. J. Clin. Monitor Comp. 2:81-93(1985)]가 개발한 모델에 의해 제공되는 데이터로부터 만들었다.

## 발명의 상세한 설명

### A. 발명의 개요

하기하는 본 발명은 수술 동안에 허용되는 혈액 손실을 증가시키기 위하여 제한된 혈관내 반감기 산소 담체(혈액 대용품)의 사용과 혈액희석 방법을 합한 것이다. 허용가능한 혈액 손실의 증가는 자가 또는 동종간 혈액 수혈에 대한 필요를 감소시키고, 이에 의해 수반되는 위험 및 합병증을 감소 또는 제거시킨다. 본 발명은 또한 혈액희석 및 혈관내 산소 담체의 투여를 사용하여 심근 경색증을 비롯한 기관 허혈 또는 경색의 보조적인 치료를 제공한다.

본 발명의 한 실시태양에서, 환자로부터 혈액을 수술 과정의 개시 전에 제거하고, 제거한 혈액은 나중의 화자로의 재투여를 위해 저장한다. 적혈구 함유 헤모글로빈 농도를 소정의 수준 아래로 만들면서 정상 혈액량을 유지시키기 위하여, 제거된 혈액을 아상퀴너스(asanguineous) 유체, 일반적으로는 플루오로카본 또는 헤모글로빈(Hb) 기재 산소 담체 적혈구 대용품일 수도 있는 가정 및(또는) 교질 기재 용액으로 대체시킨다. 이 때, 산소 담체가 ANH 동안에 혈액희석제로서 이미 투여되지 않은 경우 투여된다. 혼합된 산소의 정맥 부분압( $PvO_2$ ) 또는 전체 또는 지역 조직 산소화의 다른 지수들을 모니터링하면서 환자로 부터 추가의 혈액을 제거한다. 조직 산소화는 산소 전극, NADH 형광 또는 다른 수단을 사용하여 평가할 수 있다.  $PvO_2$  또는 다른 지수가 특정의 제동(制動) 수준에 도달할 때 수술이 시작된다. 수술 과정 동안,  $PvO_2$  또는 다른 산소화 지수들이 연속적으로 또는 주기적으로 모니터링되어 산소화 수준에 따라 그 수준을 제동 수준으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 자가 혈액이 환자에게 다시 첨가된다. 별법으로는, 추가의 투여량의 산소 담체가 최대한의 내량(耐量)에 도달할 때까지 투여될 수 있다.

산소 담체는 가정 및(또는) 교질 기재 용액을 이용한 혈액희석 동안에 또는 그 후에 혈액의 산소 운반 용량을 보충하기 위하여 환자에게 투여되거나 또는 산소 담체는 혈액희석제 그 자체로서 사용될 수 있다. 이 임상적 상황에서는, 총 산소 전달을 확대시킴으로써 혈액희석된 환자에게 추가의 안전의 여유가 제공된다.

동종간 수혈을 피하기 위하여 자가 및 혈액 대용품 주입 기술의 혼합된 사용이 강조된다. 본 발명은 전기탁(predeposit) 및 바람직하게는 각종 산소 운반 혈액 대용품 제제의 1대1 부피 미만의 주입을 이용한 수술전후의 자가 기술 모두의 사용을 의도한다. 본 발명은 기재된 수술전후의 임상적 셋팅에 임상적으로 유용할 수 있는 이들의 수치 또는 크기로 이들 기술들 중의 하나 또는 모두를 사용하는 것을 포함한다.

본 발명의 다른 면은 심근 경색증을 비롯한 기관 허혈 또는 경색의 치료를 위한 조성물 또는 이의 사용법을 제공한다. 보다 유리한 보조적 치료를 위하여 혈액 산소화 및 희석 모두가 수행된다. 본 발명의 이러한 면은 기관 허혈을 앓는 환자의 일반적으로 가정 및(또는) 교질 기재 용액을 이용한 혈액희석을 포함한다. 혈액이 환자로부터 제거되어 아상퀴너스(asanguineous) 유체로 대체되고, 동시에 환자에게 산소 담체 적혈구 대용품, 예를 들면 플루오로카본 유제 또는 헤모글로빈 용액이 투여된다. 상기한 바와 같이, 가정 및(또는) 교질 기재 용액은 또한 플루오로카본 또는 헤모글로빈(Hb) 기재 산소 담체 적혈구 대용품일 수도 있다. 산소 담체의 투여는 산소의 심장 및 다른 조직으로의 적합한 전달을 보장하는 반면, 헤모글로빈은 혈소판, 호중구 및 심근 경색증의 효과를 한층 격화시키는 다른 세포성분들을 감소시킨다.  $PvO_2$  또는 다른 산소화 지수를 연속적으로 또는 주기적으로 모니터링하여 산소화 수준에 따라 그 수준을 제동 수준으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 최대한의 내량에 도달할 때까지 추가 투여량의 산소 담체를 투여한다.

산소 담체는 가정 및(또는) 교질 기재 용액을 이용한 혈액희석 동안에 혈액의 산소 운반 용량을 보충하기 위하여 환자에게 투여된다. 이 임상적 상황에서는, 총 산소 전달이 확대되면서 혈액 중의 유해한 세포의 수는 감소된다.

본 발명의 한 독특한 특징은 특히 중요하다. 수술 또는 기관 허혈 동안에 혼합된 정맥의 부분 산소압 또는 다른 산소화 지수들을 모니터링함으로써(종래의 헤모글로빈 또는 헤모크리틱관 측정을 사용하기 보다는) 및 비혈액 산소 담체를 사용함으로써, 증가된 양의 혈액이 안전하게 제거될 수 있다(수술의 경우 종래의 헤마토크리트 기재 수혈 제동 이하에서). 그러므로 본 발명은 수술 동안에 안전하게 손실될 수 있는 혈액의 양을 증가시키고 보다 정확하게는 조직의 산소화 상태를 알아봄으로써, 기존의 자가 수혈 기술의 안정한 범위를 증가시킨다. 또한, 허혈 또는 경색의 손상 효과를 더욱 격화시키는 혈액 중의 세포의 수를 감소시키면서 심근충 및 다른 기관 및 조직으로의 산소 전달의 확대를 제공한다.

### B. 물질

본 발명에 사용하기 적합한 많은 수의 물질들이 이미 당업계에 공지되어 있다. 본 발명의 영역을 제한하지 않고서, 특성의 대표적인 물질들을 아래에서 논의한다.

정맥내 산소 담체로서 작용하는 몇 개의 조성물들이 제안되거나 또는 입증되었다. 이들로는 퍼플루오로

카본 유제를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는 플루오로카본 유제가 포함된다. 상기 유제는 전형적으로는 불연속 플루오로카본상 및 연속 수성상을 갖는 수-중-플루오로카본 유제이다. 유제는 전형적으로는 유화제 및 침투제와 함께 완충제 및 전해질을 포함한다.

플루오로카본 유제는 넓은 범위의 적합한 유제로부터 선택될 수 있다. 바람직한 것은 사용된 부피 당 약 5% 내지 약 125% 중량(w/v)의 바람직한 플루오로카본 농도를 갖는 수-중-플루오로카본 유제이다.

플루오로카본은 영상화제로서 및 혈액 대용품으로서 의약 분야에 사용되어 온 불소 치환된 탄화수소이다. 롱(Long)의 미국 특허 제3,975,512호는 방사선의학적 영상화에서 콘트라스트 향상 매질로서 사용된 브롬화 퍼플루오로카본을 포함하는 플루오로카본을 기재한다. 브롬화 플루오로카본 및 다른 플루오로카본은 의약 분야에서 적절하게 사용될 때 안전한 생체적합성 물질인 것으로 알려져 있다.

산소 및 일반적으로는 가스들이 일부 플루오로카본 중에 매우 가용성인 것도 추가로 알려져 있다. 이 특성은 관찰자들이 유화된 플루오로카본을 혈액 대용품으로 개발할 수 있게 하였다. 플루오로카본의 혈액 대용품으로서의 주제에 관한 일반적인 논의사항 및 이들 주제를 달성하는데 있어서의 노력 및 문제점들의 검토를 위해서는, 문헌[Reassessment of Criteria for the Selection of Perfluorochemicals for Second-Generation Blood Substitutes: Analysis of Structure/Property Relationship, 진 리스(Jean G. Riess), Artificial Organs 8:34-56(1984)]을 참조할 수 있다.

다른 바람직한 한 실시태양에서, 플루오로카본은 퍼플루오로카본 또는 치환된 퍼플루오로카본이다. 이들 유제에 사용된 플루오로카본 분자들은 문헌[리스(Riess, J.), Artificial Organs 8:34-56(1984)]에 기재되어 있는 바와 같이 직쇄 또는 분지쇄 또는 환식 구조를 포함하는, 다양한 구조를 가질 수 있다. 이들 분자들은 또한 어느 정도의 불포화도를 가질 수도 있고, 브롬 또는 수소 원자를 함유할 수도 있으며, 이들은 아민 유도체일 수 있다. 플루오로카본은 임의의 유용한 농도로 유제 중에 존재할 수 있지만, 일반적으로는 약 5% 내지 125% w/v 범위이다. 명세서 전반에 걸쳐 사용되는 중량/부피로 정의된 농도는 그램/мл를 나타내고, % 중량/부피는 그램/100 ml를 나타내는 것임을 알 수 있다.

비록 5%만큼 낮은 농도가 사용될 수 있지만, 바람직한 실시태양에서 농도는 25% 또는 30% 이상, 바람직하게는 40%, 50%, 55%, 60%, 75% 또는 80% w/v 이상이다. 60%, 85%, 90% 및 100%의 유제가 특히 바람직하다. 바람직한 플루오로카본 유제 제제는 본 명세서에서 참고문헌으로 인용하고 있는 미국 특허 제4,865,836호 및 제4,927,623호에 기재되어 있는 것들이다.

본 발명에 사용할 수 있는 다수의 플루오로카본이 있다. 이들 플루오로카본은 비스(F-알킬) 에탄, 예를 들면  $C_4F_9CH=CH_2CF_3$  (때때로 F-44E로 명명됨),  $i-C_3F_9CH=CHCF_3$  (F-i36E) 및  $C_6F_{13}CH=CHCF_3$  (F-66E); 환식 플루오로카본, 예를 들면  $C_{10}F_{18}$  (F-데칼린, 퍼플루오로데칼린 또는 FDC), F-아다만탄(FA), F-메틸아다만탄(FMA), F-1,3-디메틸아다만탄(FDMA), F-디 또는 F-트리메틸비시클로[3,3,1]노난(노난); 퍼플루오르화 아민, 예를 들면 F-트리프로필아민(FTP) 및 F-트리-부틸아민(FTBA), F-4-메틸옥타히드로퀴놀리진(FMOQ), F-n-메틸-데카히드로이소퀴놀린(FMIQ), F-n-메틸데카히드로퀴놀린(FHQ), F-n-시클로헥실프롤리딘(FCHP) 및 F-2-부틸테트라히드로푸란(FC-75 또는 RM101)을 포함한다. 다른 적합한 플루오로카본은 브롬화 퍼플루오로카본, 예를 들면 1-브로모-헵타데카플루오로-옥탄( $C_8F_{17}Br$ , 때때로 퍼플루오로옥틸브로마이드 PFOB 또는 퍼플루브론으로 명명됨), 1-브로모-데카플루오로헵탄( $C_7F_{15}Br$ ) 및 1-브로모트리데카플루오로헥산( $C_6F_{13}Br$ , 때때로 퍼플루오로헥실브로마이드 또는 PFHB로 알려짐)으로부터 선택될 수 있다. 다른 브롬화 플루오로카본은 롱의 미국 특허 제3,975,512호에 기재되어 있다. 비불소 치환체를 갖는 플루오로카본, 예를 들면 퍼플루오로옥틸 클로라이드, 퍼플루오로옥틸 하이드라이드, 및 상이한 탄소 원자 수, 예를 들면 6-12개의 탄소 원자를 갖는 유사한 화합물도 또한 사용된다.

본 발명에 따라 사용되는 추가의 플루오로카본은 퍼플루오로알킬화 에테르 또는 폴리에테르, 예를 들면  $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_2OCF(CF_3)_2$ ,  $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_3OCF(CF_3)_2$ ,  $(CF_3)CFO(CF_2CF_2)_2F$ ,  $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_2F$ ,  $(C_6F_{13})_2O$ 를 포함한다. 또한, 플루오로카본-탄화수소 화합물, 예를 들면 화학식  $C_nF_{2n+1} \cdot C_{n'}F_{2n'+1}$ ,  $C_nF_{2n+1}OC_nF_{2n'+1}$ , 또는  $C_nF_{2n+1}CF=CHC_nF_{2n'+1}$  (여기서, n 및 n'은 동일하거나 또는 상이하며, 약 1 내지 약 10 임)을 갖는 화합물(화합물 또는 화합물을 함유하는 혼합물이 실온에서 액체인 한)을 포함한다. 상기 화합물은 예를 들면  $C_8F_{17}C_2H_5$  및  $C_6F_{13}CH=CHC_6H_{13}$ 를 포함한다. 에스테르, 티오에스테르 및 다른 다양하게 개질된 혼합 플루오로카본-탄화수소 화합물도 또한 본 발명에 사용하기 적합한 플루오로카본 물질의 광범위한 정의 내에 포함된다. 플루오로카본의 혼합물도 또한 사용된다. 여기서는 열거되지 않지만, 본 명세서에 설명된 성질을 가져 이들이 본 발명에 따라 생체내에 사용될 수 있는 추가의 플루오로카본도 또한 포함된다.

본 발명의 유제에 사용된 유화제는 화학 분야의 숙련인에게 잘 알려져 있는 바와 같은 음이온, 양이온 또는 비이온계 계면활성제 또는 이들의 조합물일 수 있거나, 또는 이들은 롱의 미국 특허 제4,073,879호에 사용된 바와 같은, 에틸렌 옥시드와 프로필렌 글리콜의 축합물인 플루로닉(Pluronic) F-68과 같은 합성 화합물의 혼합물일 수 있다. 리스 등[Int'l Symposium on Blood Substitutes, 몬트리올 (1987년 5월)]이 기재한 바와 같은 플루오로계면활성제가 특히 적합하고, 역시 사용될 수 있다. 유화제는 또한 상기한 약제들의 혼합물일 수 있다. 특히 적합한 유화제는 천연의 양친매성 화합물, 예를 들면 인지질, 특히 포스파티딜콜린을 포함할 수 있고, 여기서 혼합된 친수성 및 소수성 성질은 분자가 수성 및 플루오로카본계와 모두 접할 수 있게 만들어, 유제 액적을 형성시킨다. 글리세롤 구조 내에서의 포화 및 불포화 지방산의 다양한 짝짓기를 포함하는, 인지질 콜린과 같은, 각 인지질 군의 다양한 종류가 있다. 포스파티딜 콜린은 달걀 노른자로부터 정제될 수 있는 풍부한 천연 물질(레시틴)이거나, 또는 합성적으로 제조될 수 있다[미국 앨리조나주 팰함 소재 아반티 폴라 리피드(Avanti Polar Lipids) 제품]. 인지질 유화제, 특히 계란 노른자 인지질 및 레시틴이 특히 바람직하다.

인지질 유화제는 전형적으로 2 내지 14% w/v의 범위 내에 포함되고, 일반적으로는 플루오로카본 농도의 증가와 함께 인지질 농도도 증가된다. 75% w/v 브로모플루오로카본을 포함하는 유제에 대한 바람직한 양은 2.5 내지 5 % w/v이고, 100% w/v 브로모플루오로카본을 갖는 유제의 경우는 인지질이 3.5 내지 10%

w/v이다. 바람직한 실시태양에서, 인지질은 유제 2% w/v 이상을 구성한다.

유화는 2상의 비혼화성 계를 수성 연속상 중의 소수성 유체의 불연속 소 액적의 현탁액으로 전환시키기 위한 대량의 에너지를 필요로 한다. 플루오로카본 유화는 일반적으로 플루오로카본 덩어리를 소 액적으로 파괴시키는 에너지를 계에 제공하는 2개의 일반적인 방법들 중의 하나에 의해 수행될 수 있다. 초음파 유화에서는, 프로브를 플루오로카본, 유화제, 및 수성 상의 혼합물 내로 삽입시키고, 프로브의 선단으로부터 갑작스럽게 에너지가 방출된다. MICROFLUIDIZER 장치[미국 매사추세츠주 02164 뉴튼 소재 마이크로플루이드스(Microfluidics) 제품]에 의해 수행되는 바와 같은, 기계적 유화 방법에서는 혼합된 유제 성분들의 스트림이 장치를 통해 고속에서 고압(예를 들면, 1,021 기압 (15,000 psi)) 하에서 배향되고, 유체에 인가된 기계적 응력으로부터 발생하는 고전단력 또는 캐비테이션이 유제를 생성시킨다. 유제의 수성상은 유제의 바람직한 특성을 제공하는 성분들이 그 안에 용해되어 있을 수 있다. 예를 들면, 유제를 생리학적 등장성으로 만드는 침투제를 포함할 수 있다. 침투제는 염화나트륨일 수 있거나 또는 폴리히드록실 화합물, 예를 들면 당 또는 만니톨일 수 있다. 수성상은 또한 가용성 완충제를 함유하게 된다.

유제의 지질상은 또한 그 안에 용해되어 있는 성분들을 가질 수 있다. 예를 들면, 포스파티딜 콜린 유화제는 글리세롤, 포스파티딜 글리세롤, 다른 인지질 또는 콜레스테롤이 혼합되어 있을 수 있고, 지질 산화에 대하여 보호하기 위하여 추가로 항산화제 물질, 예를 들면 토코페롤을 추가로 함유한다.

몇 개의 플루오로카본 유제는 혈관내 산소 담체로서 사용하기 위하여 상업적으로 제조되었다. 이들은 이전에 미국 캘리포니아주 로스 앤젤레스 소재의 알파 테라퓨틱스 코포레이션(Alpha Therapeutics Corp.)이 상표 FLUOSOL 하에 시판한 혼합된 데칼린 유제 및 미국 캘리포니아주 산 디에고 소재의 얼라이언스 파마슈티칼 코포레이션이 상표 OXYGENT 하에 생산한 퍼플루브론 기재 유제가 포함된다.

한 예시적인 퍼플루브론 유제는 하기하는 배합비 I을 갖는 90% (w/v) 퍼플루브론 유제(미국 캘리포니아주 산 디에고 소재의 얼라이언스 파마슈티칼 코포레이션)이다:

배합비 I 퍼플루브론 유제

성분	% (w/v)
퍼플루브론	90.000
달걀 노른자 인지질	4.000
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · H <sub>2</sub> O, USP	0.052
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O, USP	0.355
NaCl, USP	0.280
EDTA, USP	0.020
d-α-토코페롤, USP	0.002
주사용수	48.400

본 발명에 사용하기 위한 헤모글로빈 조성물은 공지되어 있다. 상기 조성물은 예를 들면, 본 명세서에서 참고문헌으로 인용하고 있는 하기하는 미국 특허들에 기재되어 있다: 미국 특허 제4,911,929호; 제4,861,867호; 제4,857,636호; 제4,777,244호; 제4,698,387호; 제4,600,531호; 제4,526,715호; 제4,473,494호; 및 제4,301,144호.

각종 물질들이 혈액희석법과 관련하여 혈장 증량제로서 성공적으로 사용되었다. 이들은 공지되어 있는 가정 조성물(미국 일리노이주 디어필드 소재 박스터 헬스케어 코포레이션(Baxter Healthcare Corp.) 제품의 링거=락테이트 및 식염수(0.9%)로 예시됨) 및 교질 조성물의 범주를 포함한다. 교질 조성물은 (1) 개질된 유체 젤라틴, 예를 들면 하기하는 상표 하에 시판되는 것: PLASMAGEL[프랑스 뉴일리-서 세느 소재 알. 벨론 랩(R. Bellon Lab.) 제품], GELIFUNDOL[독일 프랑크푸르트 소재 바이오테스트(Biotest) 제품], GELOFUSINE[독일 멜순겐 소재 브라운(Braun) 제품] 및 HAEMACEL[미국 뉴저지주 섬머빌 소재 헥스트-로우셀 파마슈티칼 인크.(Hoechst-Roussel Pharmaceutical Inc.) 제품]; (2) 덱스트란 용액, 예를 들면 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재 파마시아(Pharmacia) 제품인 상표 MACRODEX(덱스트란-70) 및 RHEOMACRODEX(덱스트란-40) 하에 시판되는 것; (3) 알부민 용액, 예를 들면 상표 ALBUTEN(미국 캘리포니아주 로스 앤젤레스 소재 알파 테라퓨틱스 제품) 하에 시판되는 것 및 미국 일리노이주 노스 시카고 소재 아보트 랩스(Abbott Labs) 제품의 사람의 혈청 알부민(5%); (4) 전분 용액, 예를 들면 Hetastarch(히드록시에틸전분), HAES[독일 함부르크 소재 프레세니우스(Fresenius) 제품] 및 HESPERAN[미국 델라웨어주 월링톤 소재 듀폰트(DuPont) 제품]를 포함한다. 이들은 환자의 혈액량을 정상적인 범위로 유지하고 혈액희석 방법에 수반되는 심장혈액 박출량의 증가를 장려하기 위하여 다양한 부피로 투여된다. 일반적으로, 가정 기재 용액은 혈액 채취를 위해 2:1 또는 3:1의 부피비로 제공될 필요가 있고, 교질은 일반적으로 보다 적은 양으로 제공된다.

### C. 방법

자가 혈액 사용은 사실상 공여자와 수혈자 혈액 사이의 부적합성의 결과로 발생하는 수혈 반응 뿐만 아니라 수혈과 관련된 혈액 유래 질환을 초래할 가능성을 제거한다. 후속되는 수혈에 사용하기 위한 자가 혈액은 하기하는 것 들 중의 1개 이상을 포함하는 많은 방법으로 얻어질 수 있다: 전기탁; 수술전후의 동일혈액량 혈액희석; 및 수술내 회수.

전기탁은 의사가 실제 날짜에 앞서 잘 계획해야 할 필요가 있다. 혈액은 수술 전 수주 동안에 환자에 의해 제공되어, 후속되는 환자로의 투여를 위해 저장된다. 전형적으로는 330 내지 400 ml의 정맥절개술 이 2-7일 간격으로 수행되고, 마지막 수거는 수술 전 72시간 이상 전에 수행된다. 혈액은 전혈로서 액

체 상태로 저장될 수 있거나 또는 적혈구 및 혈장으로 나누어져 동결되어 불안정한 성분들을 보존시킬 수 있다.

수술전후의 동일혈액량 혈액회색은 충분한 부피의 가정 또는 교질 용액에 의한 대체가 수반되는 수술 과정 직전에 혈액을 수거하는 방법이다. 이 실험은 수술 동안에 혈액 정도를 감소시키고, 이에 의해 심장 혈액 박출량이 상승하도록 하고 마이크로순환성 산소 흐름 및 분포를 개선시키는 심장에 대한 작업 하중을 감소시킨다. 전형적으로는, 충분한 혈액을 제거하여 약 14 g/dL 내지 약 10 g/dL의 대표적인 정상치로부터 헤모글로빈 농도를 감소시킨다. 이 혈액은 수술 동안 또는 그 후에 환자에 재투여하기 위하여 저장된다. 혈액의 일부를 제거한 후, 또는 제거와 동시에, 가정 또는 콜로이드 혈장 증량제(또는 둘다)를 환자에 투여하여 혈액량을 바람직한 값, 전형적으로는 정상치로 유지시킨다.

수술내 혈액 회수는 수술 동안에 상처 또는 체강으로부터 혈액 손실을 수거하고, 이를 처리하고, 처리된 혈액을 동일 환자 내로 재주입시키는 것을 포함한다. 이 방법은 세균 또는 다른 병원균, 또는 악성 세포에 의한 혈액의 감염에 대한 특성의 기본적인 주의가 확실히 행해질 경우 안전하고 효과적이다. 혈액을 수거하고, 여과하고, 및 재주입시키는 자동수혈 장치가 시판되고 있다. 또한, 일부 장치는 적혈구를 분리하여 세척하고, 이에 의해 찌꺼기, 자극성 용액, 활성화된 인자, 항응혈제 및 유리 헤모글로빈에 의해 오염된 혈액의 투여를 피하게 된다. 이러한 타입의 적합한 장치는 미국 매사추세츠주 브레인트리 소재의 해모네틱스 코퍼레이션(Haemonetics Corp.) 제품인 해모네틱스 셀 세퍼레이터(Haemonetics Cell Separator) 및 셀 워셔(Cell Washer)를 예로 들 수 있다.

자가 혈액 방법 및 급성 동일혈액량 또는 정상혈액량 혈액회색에 대한 상세한 검토는 예를 들면, 본 명세서에서 참고문헌으로 인용하고 있는 문헌[스텔링 등, Transfusion 31:857(1991); 및 머큐리알리(Mercuriali) 등, Autologous Blood, Transmedica Europe Limited, 영국 이스트본 소재(1991)]에서 찾을 수 있다.

본 발명의 실행에서, 자가 혈액 방법(바람직하게는 수술전후 혈액회색)은 환자에서의 정맥 혈액 내의 부분 산소압( $PvO_2$ ) 또는 다른 산소화 지수의 모니터링과 함께, 헤모글로빈 조성물 및 보다 바람직하게는 플루오로카본 유제를 포함하는 비혈액 산소 담체의 투여와 병행된다.

비록 정맥 혈액 산소압이 정맥이 빠져나오는 조직의  $PO_2$ 를 반영하지만, 측정되지는 않는다는 것이 일반적으로 받아들여져 있지만, 개별 조직 또는 기관으로부터 나오는 정맥 혈액중의  $PO_2$ 를 모니터링하는 것은 비정상적인 환경 하에서를 제외하고는, 일반적으로 실행될 수 없다. 따라서, 혼합된 정맥  $PO_2$ ( $PvO_2$ )가 일반적으로 신체 전체에서의 산소 전달/소모 비율의 허용되는 평가제로서 취해지고, 신체 전체의 산소화 상태에 대한 가이드로서 사용된다. 그러므로 수술 과정 동안에 및 외상 경우에 혈액 수혈에 대한 필요성의 지표로서  $PvO_2$ 를 사용하는 것이 논리적이다.

수술전후의 기간 동안, 혈액 수혈은 통상적으로는 임계 헤모글로빈(Hb) 농도 또는 헤마토크리트에 도달되었을 때 투여된다. 이 수준은 전통적으로는 10 g/dL의 Hb 농도에서 이었다. 가장 낮은 허용가능한 Hb 수준 및 적합한 수혈 제동 수준을 결정하기 위하여, 혈액이 제거되고 정상혈액량이 유지될 때 혈액회색 동안에 일어나는 변화를 먼저 고려할 필요가 있다.

환자가 자가 혈액 보존 프로그램의 일부분으로 고의적으로 또는 수술 출혈 후에 혈액회색되어 정상혈액량이 유지될 때, Hb 농도 및 동맥  $O_2$  함량( $CaO_2$ )은 모두 감소된다. 적혈구 농도가 떨어짐에 따라, 전혈 정도의 감소가 일어나고, 이것은 동시에 일어나는 정맥 순환의 증가와 함께 심장혈액 박출량(CO)의 증가 및 조직으로의 총  $O_2$  수송( $PO_2$ )의 개선을 야기시킨다. 이 생리학적 보상이 일어나는 정도는 주로 적혈구 질량의 감소에 대한 CO의 반응에 의존하게 된다. 일부 권위자들은 Hb 농도의 감소와 CO 사이의 관계는 직선이라고 결론내린 반면, 다른 사람들은 곡선 관계를 따른다는 주장을 유지하였고; 발견된 곡선 정도는 매우 최소한의 것이어서 많은 연구자들이 직선 관계로 가정하는 계산을 행하게 한다.

사람에서, Hb 농도가 감소함에 따라 심장혈액 박출량이 증가하는 정도는 Hb 변화 gm 당의 분 당 0.25 리터 내지 0.70 L/분/g 사이에서 변한다. 따라서, 혈액회색에 대한 심장혈액 박출량 반응은 환자들 사이에서 상이하고, 이것은 혈액 내의 추가의 산소 운반 용량이 필요한 Hb 수준에 영향을 미치게 된다. 적혈구의 수혈에 대한 필요성은 또한 총 전신 내성에 대한 점도 기여를 변화시키게 되는 혈관 톤 및 낮은 Hb 수준에서 기능할 수 있는 심근층의 능력과 같은 인자에 의존하게 된다. 보통의 혈액회색 동안에, 심근 혈류는 총 심장혈액 박출량 이상 비례적으로 증가하고, 따라서 상당한 관상 동맥경화증 부재시에 심근 허혈이 일어나지 않는다. 그러나, 수술후의 낮은 헤마토크리트(Hct)는 일반적인 동맥경화증이 있는 환자에서의 수술후 심근 허혈과 관련될 수 있음을 보여주었다. 비록 임계 Hct 수준을 정의하기 위한 시도가 행해졌지만, 자동 수혈 제동은 피해야 하고, 적혈구 수혈은 개개의 환자에 맞게 맞추어져야 하고 환자 자신의 빈혈에 대한 반응에 의해 제동되어야 한다.

동맥 혈액이 조직을 통과할 때, 조직으로 들어가는 세동맥 과 조직 그 자체 내에서의 혈액의  $PO_2$  사이에는 부분압 구배가 존재한다. 그러므로, 산소는 적혈구 중의 헤모글로빈으로부터 및 또한 혈장 중의 용액으로부터 방출된 다음,  $O_2$ 는 조직내로 분산된다. 모세혈관 실린더의 정맥 말단으로부터 나오는 혈액의  $PO_2$ 는 모세혈관이 통과하는 조직의 (정맥)말단의  $PO_2$ 를 반영하게 되지만, 이와 동일하지는 않다. 정상적인 조건 하에서 이것은 반드시 모세혈관의 밖과 접촉하는 간질액의 값과 동일하다. 혈액과 조직 사이의 평형 정도는 모세혈관 베드를 통과하는 혈액의 속도에 의존할 수 있고 극심한 빈혈에 의해 야기되는 임계 산소 전달의 조건 하에서 조직과 혈액  $PO_2$  수준의 평형을 위한 시간이 없을 수 있고, 이것은 예상되는 혼합 정맥  $PO_2$ ( $PvO_2$ )보다 높게 될 수 있다. 그럼에도 불구하고, 임상적 상황에서는, 산소 공급과 수요 사이의 전반적인 균형을 평가하기 위한 아마도 가장 신뢰할 만한 1개의 생리학적 지표가 혼합 정맥 산소압인 것으로 일반적으로 수용되고 있다. 그러므로, 조직 산소화의 전반적인 적합성의 지표로서  $PvO_2$ 를 사용하고, 적혈구 수혈에 대한 지표로서 전통적인 10/30 규칙을 사용하기 보다 이것을 수혈 제동기로서



사용하기 쉽다.

PvO<sub>2</sub>가 환자 안전의 합리적인 지시제로서 허용되는 경우, 이 파라미터의 어느 정도가 안전한 수준으로 생각될 수 있는지에 대한 문제가 발생된다. 비록 동물에서의 임계 산소 전달 수준에 대한 많은 자료가 있지만, 임상적 상황에서 임계 PvO<sub>2</sub>일 수 있는 것을 나타내는 것은 거의 없다. 이용가능한 자료는 수준이 극히 가변적임을 나타낸다. 예를 들면, 심장 폐동맥 바이패스를 행하려고 하는 환자에서, 임계 PvO<sub>2</sub>는 약 30 mmHg 내지 45 mmHg 사이에서 변하고, 후자의 값은 정상의 발작 환자에서 발견되는 값의 범위 내이다. 또한, 이 조직에서 혈액의 분류는 패혈병 속 상태에 있는 환자에서 발견되는 바와 같은 상승된 PvO<sub>2</sub> 수준을 일으키게 되고, O<sub>2</sub> 공급 의존성을 야기시키게 된다.

35 mmHg 또는 그 이상의 PvO<sub>2</sub> 값은 전반적인 조직 산소가 적합함을 나타내는 것으로 생각될 수 있지만, 무상 및 기능하는 혈관운동계에 대한 추정을 함축한다. 이 PvO<sub>2</sub> 수준은 양호한 심장폐동맥 기능을 갖는 환자에서 약 4 g/dL의 Hb에서 이르게 되고, 증가된 분할 흡입된 O<sub>2</sub> 농도(FiO<sub>2</sub>s)가 사용될 때 일부 환자에서는 더욱 더 낮은 PvO<sub>2</sub> 수준이 허용된다. 각 상황에서, 양호한 안전의 한계를 유지할 필요가 있고, 산소 동역학과 관련되는 한 환자가 양호한 상태에 있게 되는 PvO<sub>2</sub> 수혈 제동을 선택하는 것이 최상이다.

산소화 파라미터의 측정 및 계산에 관한 생리학 및 임상학적 연구는 일반적으로 스완-간즈(Swan-Ganz) 카테테르와 같은 폐동맥 카테테르를 사용하는 열희석에 의해 얻어지는 심장혈액 박출량 측정치를 사용하여 수행한다. 이어서 산소전달 및 산소 소모(VO<sub>2</sub>)를 획(Fick) 방정식을 사용하여 혼합 정맥 산소 함량 및 측정된 또는 계산된 동맥 산소 함량으로부터 유도한다. 획 방정식은 동맥과 정맥의 산소 함량의 차이에 심장혈액 박출량을 곱한 것에 기초하여 산소 소모를 결정할 수 있게 한다. 방정식은 다음과 같다:

$$VO_2 = (C_aO_2 \cdot C_vO_2) \times CO$$

상기 식 중, VO<sub>2</sub> = 산소 소모, C<sub>a</sub>O<sub>2</sub> = 동맥 산소 함량, C<sub>v</sub>O<sub>2</sub> = 정맥 산소 함량, 및 CO = 심장혈액 박출량이다.

따라서, 본 발명의 한 실시태양은 환자의 혈액의 일부의 제거 및 환자의 헤모글로빈 농도를 약 14 g/dL의 정상적인 수준으로부터 제1 제동 값으로 감소시키기 위한 정맥내 유체의 투여를 포함한다. 정맥내 유체는 바람직하게는 혈장 증량제, 예를 들면 산소 담체 적혈구 대용품 또는 Hb 또는 PFC 기재 혈액 대용품일 수 있는 가정 또는 교질 용액을 포함한다. 비록 본 발명이 외상 희생자 또는 다른 불수의 혈액 손실을 갖는 환자의 경우에도 사용될 수는 있지만, 이 혈액 제거는 일반적으로 고의적인 것이다. 의도적인 제거의 경우, 혈액은 나중에 환자로의 재투여를 위해 저장된다.

헤모글로빈 수준이 제1 제동 값에 이를 때, 산소 담체를 이미 ANH 과정의 일부로서 행해지지 않은 경우 정맥내로 투여한다. 이어서 추가의 혈액을 제거하고, PvO<sub>2</sub> 및 다른 조직 산소화 지표를 예를 들면 폐동맥 카테테르를 사용하여 산소화가 제2 제동 값에 도달할 때까지 연속적으로 또는 주기적으로 모니터한다. 그 때, 자가 혈액을 환자에 투여하여 산소화를 제2 제동 값으로 또는 그 이상으로 유지시키거나 또는 최대한의 내량에 이를 때까지 추가 투여량의 산소 담체가 제공될 수 있다. 일부 경우에, 환자는 산소 담체의 초기 투여량이 산소화를 제2 제동 값 이상으로 유지하기 충분하기 때문에, 제2 제동 값에 이르지 않게 되어, 추가의 산소 담체 또는 자가 혈액이 투여될 필요가 없다.

사용된 산소 담체는 적혈구 이외의 것, 바람직하게는 상기한 타입의 생체적합성 플루오로카본 유제이지만, 헤모글로빈 조성물도 또한 의도되고, 다른 산소 담체도 마찬가지이다.

본 발명의 다른 면은 심근 경색을 포함하는 기관 허혈 또는 경색의 보조 치료로서 혈액희석과 산소 담체의 투여의 조합의 사용을 제공한다. 주로, 흡입된 산소를 보다 높은 농도를 심근경색을 앓는 환자에게 제공하여 적혈구 중의 헤모글로빈의 최대한의 포화를 보장하고, 이에 의해 손상된 및 잠재적으로 손상될 수 있는 심근 조직으로의 산소의 최대한의 전달을 보장한다. 그러나, 이것이 적혈구의 농도 및 혈액이 산소를 심장으로 운반하는 능력을 희석시키게 되기 때문에 어떤 경우에서든, 의도에 맞게 혈액 희석되지 않는다. 이것은 비록 혈액의 다른 세포 구성요소들이 유해함이 공지되어 있다 할지라도 심근 경색에 의해 야기되는 손상에 기여하는 것이다. 예를 들면 혈소판은 혈전 형성 과정에 필수적이다. 호중구는 경색 부위에서 활성화되어 유리 라디칼을 포함하는 세포독성 성분들을 방출시키고, 이것은 정상 세포의 손상의 원인이 된다.

따라서, 심근증 및 다른 조직에 적합한 산소 전달이 유지될 수 있는 한, 심근 경색의 효과를 한층 격화시키는 혈소판 및 호중구의 수를 감소시키기 위하여, 심근 경색의 치료 동안 및 치료 후 일정 기간 동안 혈액을 희석시키는 것이 유리하다.

본 발명은 가정 또는 교질 기재 혈액희석제를 사용하고 헤모글로빈 조성물 또는 플루오로카본 유제와 같은 비혈액 산소 담체를 정맥내로 투여하는, 기관 허혈 또는 경색으로 고생하는 환자의 혈액희석을 제공한다. 별법으로는, 혈액희석제는 산소 담체일 수 있다. 혈액희석 및 산소 담체의 투여 동안, 환자의 PvO<sub>2</sub> 또는 다른 산소화 지수들을 모니터하여, PvO<sub>2</sub> 또는 다른 산소화 지수들을 소정의 수준으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 산소 담체를 투여한다.

본 발명의 이 실시태양은 기관 허혈 또는 경색의 치료 동안 및 치료 동안의 특정 시간 동안 환자의 혈액의 일부를 제거하고, 환자의 헤모글로빈 농도를 약 14 g/dL의 정상 수준으로부터 제1 제동 값으로 감소시키기 위하여 정맥내 유체를 투여하는 것을 포함한다. 정맥내 유체는 바람직하게는 혈장 증량제, 예를 들면 산소 담체 적혈구 대용품 또는 Hb 또는 PFC 기재 혈액 대용품일 수도 있는 가정 또는 교질 용액을 포함한다. 혈액은 나중의 환자로의 선택적 재투여를 위하여 저장된다. 한 실시태양에서는, 정맥내 유체가 산소 담체를 함유하는 경우, 추가의 혈액희석이 행해지지 않고 본 발명의 혈액희석 과정이 완료된다. 이 방법은 순환하는 혈소판 및 호중구의 양을 감소시키고, 혈액의 점도를 감소시키고, 첨가된 산소



담체의 존재에 기인한 조직의 적합한 관류를 보장한다.

본 발명의 기관 허혈 또는 경색 치료의 한 실시태양에서, 헤모글로빈 수준이 제1 제동 값에 이를 때, 산소 담체가 ANH 과정의 일부로서 이미 시행되지 않은 경우 투여된다. 이어서 추가의 혈액을 제거하고,  $PvO_2$  및 조직 산소화의 다른 지수들을 예를 들면 폐동맥 카테테르를 사용하여 산소화가 제2 제동 값에 이를 때까지 연속적으로 또는 주기적으로 모니터링한다. 그 때, 산소화를 제2 제동 값으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 최대한의 내량이 달성될 때까지 추가 투여량의 산소 담체가 제공될 수 있거나 또는 자가 혈액이 환자에 투여될 수 있다.

수술과 관련된 혈액희석 또는 기관 허혈 또는 경색의 치료와 관련된 혈액희석에서, 환자에 투여되는 정맥내 유체의 부피는 환자로부터 제거된 혈액의 부피의 약 75% 이상, 바람직하게는 100% 이상이다. 보다 바람직하게는, 정맥내 유체의 부피는 유체가 주로 교질 또는 가정인지의 여부에 따라 및 유체가 산소 담체로 이루어지거나 또는 이를 함유하는지 여부에 따라 제거된 혈액의 부피의 약 150% 내지 300%이다. 별법으로는, 환자에 투여되는 정맥내 유체의 부피는 환자의 헤모글로빈 농도를 상기한 제동 수준으로 감소시키는데 적합하다.

본 발명의 한 실시태양에서, 정맥내 유체는 대부분의 혈장 증량제 및 적은 부분의 산소 담체를 포함한다. 투여된 증량제 대 산소 담체의 비는 유체가 가정 또는 교질인지의 여부, 및 산소 담체의 조성, 산소 담체의 농도,  $PO_2$  및 심장혈액 박출량에 따라 0:1 내지 10:1 이상이게 된다. 이들 범위는 약 40% 이상, 바람직하게는 약 50% 이상 또는 60% w/v 플루오로카본을 갖는 고농도 플루오로카본 유체를 사용할 때 가장 바람직하다.

한 바람직한 실시태양에서, 퍼플루브론 기재 유체와 같은 플루오로카본 유체가 산소 담체로서 사용되는 경우, 환자에 투여되는 실제적인 퍼플루오로카본의 총량은 유리하게는 환자의 체중을 기준으로 약 0.5 g/kg 내지 약 10 g/kg, 바람직하게는 1 내지 6 g/kg이다. 90% w/v 또는 100% w/v 플루오로카본 유체가 사용될 때, 바람직한 투여량을 전달하는데 필요한 유체의 부피는 약 0.25 또는 0.255 ml/kg 내지 약 10 또는 11 ml/kg, 바람직하게는 약 1 내지 6 ml/kg이다. 상이한 플루오로카본 농도가 사용될 때 간단한 계산으로 바람직한 유체 부피를 제공한다.

혈액희석된 환자는 바람직하게는 산소가 풍부한 호흡 가스, 바람직하게는 50-60% 이상, 가장 바람직하게는 75% 또는 100% 산소를 투여한다. 풍부한 호흡 가스, 혈액희석에 기인한 증가된 심장혈액 박출량, 산소 담체 및 순환하는 혈관내 유체 및 혈장의 수성상 중에 용해된 산소의 효과들이 모두 합하여 증가된 산소 수준을 환자에 공급한다. 환자 내의 산소 전달에 대한 이들 인자들의 총괄적인 기여는 하기 D 섹션에서 보다 상세하게 논의된다.

수술 과정 또는 혈액 손실을 초래하는 다른 상태 동안 또는 후에, 또는 기관 허혈 또는 경색의 치료 후에, 환자로부터 제거된 자가 혈액(또는 이들의 적혈구 부분)은  $PvO_2$  및 다른 산소화 지수들을 제2 제동 값으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 환자에게 투여될 수 있다. 그런데, 산소 담체는 비교적 단 시간에 순환으로부터 깨끗해지고, 그의 산소 운반 기능은 필요할 경우 적혈구의 자가 수혈에 의해 보충된다.

따라서, 본 발명의 사용에 중요한 다양한 제동 값이 있다. 하나는 ANH 동안에 이미 투여되지 않은 경우 산소 담체가 주입되는 헤모글로빈 또는  $PvO_2$  값이다. 다른 것은 산소 담체의 추가의 투여 또는 자가 혈액을 이용한 수혈이 개시되는  $PvO_2$  값이다. 임의의 특정 경우에 또는 특정 타입의 방법에 적절한 값은 연령, 성별, 체중, 심장 상태, 질환 상태 등과 같은 변수들을 고려하여 결정되게 된다. 그러나 일반적으로, 제1 제동 값은 혈액희석 동안에 약 7 내지 10 g/dL, 대표적으로는 약 8 g/dL의 헤모글로빈 수준에서 일어나게 된다(별법으로는, 약 35 mmHg 내지 약 45 mmHg, 바람직하게는 약 40 mmHg의  $PvO_2$  값에서 일어날 수 있다). 제2 제동 값은 약 30 mmHg 내지 약 50 mmHg, 바람직하게는 약 40 mmHg의  $PvO_2$  값에서 일어날 수 있다.

종래의 방법을 사용하였을 때와 본 발명을 사용하였을 때 허용가능한 혈액 손실 수준에 대한 비교는 도 1 내지 4에 나타나 있다.

도 1은 수술시에 환자의 정상적인 헤모글로빈 농도가 14 g/dL이고, 수술 종반에 10 g/dL의 농도가 필요하다고 할 때, 혈액희석, 동종간 혈액의 투여 또는 합성 산소 담체의 투여없이 수술 동안에 허용되는 혈액 손실을 나타내는 그래프이다. 헤모글로빈 농도는 일반적으로 수술 후에 약 10 g/dL 이하로 떨어지지 않아야 한다. 이것은 수혈이 필요하다고 생각되기 전에 1682 ml의 혈액 손실을 허용한다.

도 2는 종래의 혈액희석 방법을 사용하는 수술 동안에 허용되는 혈액 손실을 나타내는 그래프로서, 여기서 헤모글로빈 농도는 약 8 gm/dL의 수준으로 떨어진다. 이것은 약 2366 ml 까지의 혈액 손실을 허용한다.

도 3은 바이스코프 (Weisskopf) [Transfusion 35(1):37-41(1995)]가 설명한 수학적 분석을 사용하는, 수술 동안에 허용되는 혈액 손실을 나타내는 그래프이다. 수술 혈액 손실이 시작되기 전에 혈액희석이 완료되고, 제거된 혈액의 수혈이 수술 혈액 손실이 시작될 때 시작되고, 손실된 혈액을 표적 헤마토크릿을 유지하는 속도로 대체된다고 추정할 때, 이 방법은 2500 ml의 혈액 손실을 허용한다.

도 4는 본 발명의 방법을 사용하는, 수술 동안에 허용되는 혈액 손실을 나타내는 그래프이다.  $PvO_2$  수준 또는 다른 조직 산소화 지수를 모니터링하고 헤모글로빈 또는 헤마토크릿 측정치 보다는 이들을 환자의 전반적인 산소화 상태의 지시제로서 사용하고, 산소 담체를 투여함으로써, 혈액 손실은 4000 ml로 안전하게 증가하였다. 본 실시예는 8 gm/dL의 헤모글로빈 농도에서 제공되는 퍼플루브론 유제 1.8 gm/Kg을 사용한다. 이 방법은 초기 ANH가 8 gm/dL의 Hb가 되는 것으로 추정한다. 수술 혈액 손실이 시작됨에 따라, Hb를 8 gm/dL로 유지시키기 위하여 ANH 혈액이 수혈된다.

#### D. 조직으로의 산소 전달

임의의 특정 작동 이론으로 형성되길 바라지는 않지만, 하기하는 논의사항은 본 발명의 기능에 공헌하는 물리적 및 생리학적 메카니즘을 이해하기 위한 구조작업을 제공한다.

조직으로의 산소 수송은 2가지 방법을 통해 일어나는 것으로 생각될 수 있다. 첫번째는 산소의 조직으로의 대류(벌크) 전달이고, 두번째는 확산 과정을 통한 산소의 조직으로의 전달이다.

##### (1) 대류 산소 전달

제1 방법, 대류  $O_2$  전달은 획 방정식에 의해 설명된다:

$$VO_2 = (C_aO_2 - C_vO_2) \times CO$$

비록 획 방정식이 꽤 직선적이지만, 중요한 많은 생리학적 변수들이 그 안에 포함되어 있다. 예를 들면, 산소 함량의 동맥-정맥 차이  $C_aO_2 - C_vO_2$ 는 동맥( $C_aO_2$ ) 및 정맥( $C_vO_2$ ) 혈액 모두의 각각의  $O_2$  함량에 의해 결정되고, 이것은 헤모글로빈(hb) 농도 및 혈장에서의  $O_2$  포화 및  $O_2$ 의 점착과 직접적으로 관계있다. 산소 포화는  $PO_2$ 에 의해 및 oxyHb(Hb의 산소화된 형태) 해리 곡선의 위치로부터 결정된다.  $PO_2$ 는 흡입된 공기 중의  $O_2$ 압 및 폐동맥 모세혈관 혈액을 산소화시키는 폐의 용량에 의해 결정된다. 최종적으로, oxyHb 해리 곡선의 위치는 동맥 및 정맥 혈액 및 온도 사이에서 상이한, 2,3-디포스포글리세레이트(2,3-DPG) 뿐만 아니라 pH 및  $pCO_2$ 에 의해 결정된다.

유사하게, 심장혈액 박출량(CO)은 심박율, 좌심실 충전 부피 및 방출율(즉, 스트로크 부피) 및 조직에서의  $O_2$ 에 대한 수요(즉, 산소 소모,  $VO_2$ )를 포함하는 많은 인자들에 의해 조절된다. 일정한 혈액 부피 및 안정한 혈액동력학적 상태하라고 추정할 때, 좌심실 충전 부피는 혈액 점도에 비례하고, 이것은 다시 정상적인 사람에 있어서는 주로 헤마토크릿(혈액 중의 적혈구 %)의 함수이다.

이들 복잡한 관계식 중의 일부는 그래프로 나타낼 수 있다(도 5 참조). 도 5에서는,  $O_2$  함량을  $O_2$ 압,  $PO_2$ 에 대하여 플롯팅하였다. 도 5는 14.4 g/dl의 헤모글로빈 농도(헤마토크릿 = 45%)를 갖는 휴식 상태의 정상적인 70 kg 남성에게 대한 데이터가 제공된다. 이들의 그래프도를 만들기 위하여 사용된 oxyHb 해리 곡선에 대한 데이터는 원슬로우(1985년)가 개발한 모델에 의해 생성되었고, 이것은 헤모글로빈에 결합되어 있고 및 혈장 중에 용해되어 있는 전체  $O_2$  함량을 계산한다. 각각 100 및 40 토르의 동맥 및 정맥  $PO_2$ 의 경우, 동맥과 정맥 산소 함량 차이( $C_aO_2 - C_vO_2$ )는 5 mL/dL이다. 5 L/분의 정상적인 심장혈액 박출량에서,  $O_2$  소모( $VO_2$ , 그물논의 음영을 그은 영역으로 표시됨)는 약 250 mL/분 또는 5 mL/kg/분이다.

정상적으로는, 보다 많은  $O_2$ 가 사용되기 보다는 조직에 전달되어, 안전의 한계를 제공한다.  $O_2$ 의 대류(벌크) 전달이 특정 임계점 이하로 감소할 때, 조직 기능은 조정되어, 조직 저산소증, 락트산의 생산, 경색, 괴사 등과 같은 다양한 결과가 나온다. 일단 이 임계 산소 전달 수준에 도달되면(즉,  $O_2$  전달이 심하게 제한되면),  $VO_2$ (산소 소모)는 공급 제한되게 된다. 임계 산소 전달 수준에 대한 실제적인 값은 이들이 상이한 기관 또는 상이한 모세혈관 베드에 대한 상이한 값을 갖기 쉽기 때문에 명시하기 매우 어렵다.

$O_2$  소모가 공급 제한되지 않을 때, 동맥 혈액 중에서의  $O_2$  함량의 변화는 다른 정상적인 생리학적 메카니즘에 의해 보상될 수 있다. 예를 들면, 빈혈에서는, 심장혈액 박출량이 상승하게 되고(하기 참조), 적혈구 2,3-DPG의 수분도 마찬가지이다. 후자는 oxyHb 해리 곡선을 오른쪽으로(감소된 친화성, 증가된  $P_{50}$ [헤모글로빈이  $O_2$ 로 50% 포화되었을 때의  $PO_2$ ]) 이동시킨다.

유사한 보상 메카니즘(심장혈액 박출량에 관하여)이 실제적인 정상혈액량 혈액희석 동안에 일어난다[메스머(Messmer) 등, Res. Exp. Med. 159:152-56(1986)]. 혈액희석 동안에 헤마토크릿가 감소함에 따라, 혈액 점도도 또한 상당히 감소하고, 이것은 심장혈액 박출량을 심장에 대한 작업 하중의 상당한 변화없이 증가시킨다. 이러한 방식으로, 총 산소 수송( $DO_2$ )가 유지될 수 있다.

구이톤(Guyton) 등[Cardiac Output and its Regulation, 제2판, 필라델피아 사운더스 (1973)]에 의한 연구는 넓은 범위에 걸쳐, 심장혈액 박출량이 헤마토크릿과는 역으로 변화한다는 것을 보여주었다. 정상 휴식중인 사람의 경우 약 40 내지 45%의 범위 내의 헤마토크릿가 가장 적절한 것으로 생각된다. 헤마토크릿값이 45%를 넘을 때, 혈액 점도는 증가된 수의 순환하는 적혈구의 추가의  $O_2$  운반 용량으로부터 유리한 효과가 거의 없도록 심장혈액 박출량을 제한한다. 헤마토크릿가 약 40% 미만일 때, 보다 낮은 점도가 정상적인 산소 전달을 유지하기 위하여 심장혈액 박출량을 증가시키는 혈류에 대한 전체 말초 내성의 감소를 초래한다.

무세포 산소 담체의 투여에 의한 확대된  $O_2$  수송은 몇가지 중요한 방식에 있어서 간단한 수혈과는 상이하다. 낮은 투여량의 세포 혈액 대용품의 값을 이해하는데 있어서의 중심점은 혈액의 수혈의 경우와 마찬가지로, 적혈구  $O_2$  보다는 혈장  $O_2$ 가 증가된다는 것이다. 적혈구의 수혈은 벌크 혈액 점도를 증가시키게 되고, 이것은 심장혈액 박출량의 감소를 야기시키고, 따라서 벌크  $O_2$  전달을 증가시키지 않을 수 있다.

무세포  $O_2$  담체의 첨가는 한 편으로는 혈장의  $O_2$  함량을 증가시키고, 심장혈액 박출량을 잠재적으로 증가 시킴으로써(전체적인 혈액 점도는 감소됨) 벌크  $O_2$  전달을 증가시키게 된다.  $DO_2$ 에 대한 이 추가의 기여는 주로 혈장 격실 중에 용해된  $O_2$ 의 증가된 양에 기인한다.  $DO_2$ 는 훨씬 더 큰 안전 한계를 제공하는 이들 조건 하에서 퍼플루브론 유제 또는 다른 산소 담체의 투여량의 첨가에 의해 추가로 증가될 수 있다.

그 결과, 헤마토크릿 및 헤모글로빈 측정치가 산소 담체에 의해 운반되고 첨가된 액체 부피에 의해 운

반된 산소를 적절하게 반영하지 않기 때문에, 헤마토크리트 및 헤모글로빈 수준이 선행 기술의 방법과 비거하였을 때 상당히 감소될 수 있다. 이들은 또한 혈액희석에 뒤따르는 증가된 심장혈액 박출량을 설명하지도 못한다. 그러므로,  $PvO_2$  측정치가 환자의 산소화 상태의 보다 양호한 지시제이다.

## (2) 확산 산소 전달

조직으로의 산소 수송은 또한 확산을 통해 일어난다. 적혈구로부터 조직으로 가는 중에  $O_2$ 가 반드시 통과해야 하는 일련의 확산 경계가 있다. 확의 확산의 법칙은 한 격실로부터 다른 격실로의 가스의 확산 속도는 확산 구배, 2개의 격실 내에서의 가스 농도 사이의 차( $P_1-P_2$ ) 및 경계층, 온도 등의 성질을 포함하는 많은 인자들의 총괄적 합계를 반영하는 확산 상수,  $K_d$ 에 의해 지배됨을 말한다

$$\frac{d(O_2)}{dt} = K_d (P_c - P_t)$$

$O_2$  확산 과정은 보다 높은 상승 저장조 및 보다 낮은 수준의 저장조를 분리시키는 벽 중의 홀을 통한 물의 이동을 생각함으로써 간단하게 예시될 수 있다. 물은 처음 한 위치( $P_1$ )에 공급되어 제2의 보다 낮은 위치( $P_2$ )로 흐른다. 이 이동을 일으키는 수압은 2개의 저장조 사이의 높이의 수직적 차이이다. 전체 물 이동 속도는 또한 격실 1로부터 2로의 흐름에 대한 저항을 제공하는 장벽 중의 홀의 횡단면 면적에 의해 제한된다. 이 논리에서, 상기한 확의 확산의 법칙 중의 2개의  $O_2$  압력에 대응하는 2개의 물 위치( $P_1$  및  $P_2$ ) 및 장벽(이를 통해 물이 흐름) 중의 홀의 횡단면적은 확산 상수,  $K_d$ 로 나타낼 수 있다.

실험적 작업은 적혈구로부터 조직으로의  $O_2$ 의 확산에 대한 2개의 장벽이 있음을 보여주었다: 즉 적혈구를 둘러싸고 있는 교반되지 않은 혈장층 및 인접하는 조직의 세포 사이토졸로부터 혈장 공간을 분리시키는 수거 막. 혈장 내에서의  $PO_2$ 의 상승은 혈장이 선행 논리에서 중간 수준의 저장조를 나타내기 때문에 조직으로의 확산 속도 증가의 효과를 갖게 된다. 사실상, 적혈구 중의  $O_2$ 의 공급이 제한되지 않는다면, 혈장으로부터 조직으로의  $O_2$ 의 이동 속도는 이 혈장 저장조에 비례하게 된다. 이것은 동종간 혈액 수혈에 대한 필요성을 감소시키기 위한 저 투여량의  $O_2$  담체 사용 제시의 본질을 나타낸다.

제시된 메카니즘은 이용가능한  $O_2$ 의 저장조의 작은 감소(예를 들면, 혈액희석)는 혈장과 조직 사이토졸 사이의 막에 나타내어지는 확산에 대한 장벽이 속도 제한적인 것으로 추정되기 때문에 확산의 전체적인 속도를 인식가능하게 변화시키지는 않을 것이다. 이 추정을 지지하는 실험적 증거가 존재한다.

$O_2$ 의 조직으로의 확산에 의한 전달의 증가는 때때로 확산 용이화로 불려지고,  $O_2$  전달이 다른 방식으로 공급 제한되는 조건 하에서 조직으로의  $O_2$  전달을 증가시킬 수 있다. 달리 말하면, 용해된(혈장)  $O_2$  농도의 증가는 임계  $O_2$  전달이 일어나 조직 저산소증의 예방 차원에서 안전 한계를 증가시키는 수준을 감소시킬 것으로 예상된다. 실험상의 증거는 이것이 사실상 서간임을 제시한다. 페이스풀(Faithful) 및 카인(Cain)에 의한 연구[J. Crit. Care 3:14-18(1988)]에서, 개를 먼저 6% 덱스트란(평균 분자량 70,000, 티로드 용액 중) 또는 퍼플루오로카본 유제, FLUOSOL로 혈액희석시킨 다음 임계  $O_2$  추출 비율을 결정하기 위하여 점진적으로 출혈시켰다. FLUOSOL 처리된 개는 임계  $O_2$  전달 지점에서 보다 낮은 혼합 정맥  $PvO_2$  수준 및 보다 높은  $O_2$  추출 비율을 가졌다. 이것은 FLUOSOL 중의 퍼플루오로화합물질이  $O_2$ 의 조직 내로의 확산을 촉진시켰음을 나타내었다. 이들 개가 FLUOSOL 유제의 단지 1 내지 2 ml의 주사 직후에 개에서 일어나는 심각한 모세혈관 흐름 비균질성에 기인한 조정된 마이크로순환을 갖기 쉽기 때문에, 이 효과는 이들 FLUOSOL 연구에서 매우 명백하였다[페이스풀 등, Microvasc. Res. 33:183-93(1987)].

적혈구의 수혈이 상기한 바와 동일한 방식으로  $O_2$  확산에 영향을 미치지 않음을 주목해야 한다. 사실상, 페더스필(Federspiel) 등[Microvasc. Res. 32:164-89(1986)]이 설명하는 추가의 생리학적 효과는 정상의 모세혈관 베드 중에서 적혈구가 이들이 개별적으로 모세혈관 그물망을 횡단함에 따라 상당한 거리만큼 분리된다.  $O_2$ 는 적혈구가 혈관과 선을 이루는 상피세포와 밀접하게 접촉하고 있는 면적을 가로질러 우세적으로 적혈구를 조직으로 이동시키는 것으로 예측된다. 무세포  $O_2$  담체의 첨가는 간단히 보다  $O_2$ 가 많은 상피 세포와 접촉하게 된다는 것을 근거로 하여  $O_2$  전달의 속도를 증가시킬 수 있다.

일반적으로, 혈액희석에 의한 혈액 유동성의 개선은 각종 기관 내의 평균 조직  $PO_2$ 를 증가시킴을 보여주었다[메스머 등, Res. Exp. Med. 159:152-56(1986)]. 조직  $PO_2$ 의 증가는 미세순환 수준에서 보다 균일한 흐름 분포에 기인하였고, 개선된 조직 산소화로 번역된다. 한편, 호머(Homer)[Microvasc. Res. 22:308-23(1981)]은 급성 빈혈에서는, 적혈구  $PO_2$ 와 혈장  $PO_2$  사이에 큰 차이가 있을 수 있다고 주장하였다. 이것은 적혈구로부터의  $O_2$  확산이 혈장(매우 낮은  $O_2$  용해도 특성)의 통과에 의해 느려진 결과로 일어난다. 혈액희석으로, 조직 모세혈관 내의 적혈구들 사이에서 이격은 적혈구로부터의 바깥쪽에서의  $O_2$ 의 확산이 혈장의 증가된 확산 장벽에 의해 추가로 느려지도록 증가된다.  $PO_2$ 에 대해 생성된 구배는 단시간 동안에 해결되지 않을 수 있고(즉, 모든 산소들이 방출될 시간을 갖지는 않는다), 적혈구는 모세관 중에 거주하고,  $O_2$  추출은 이에 따라 감소될 수 있다.

혈장 중의 추가의  $O_2$  담체, 예를 들면 퍼플루오로화합물질의 존재는 혈액의 혈장 격실 내에서의 총  $O_2$  함량을 증가시키게 되고, 적혈구로부터 조직으로의  $O_2$ 의 확산을 용이하게 할 수 있다. 진한 90% w/v 퍼플루브론 유제의 비교적 소량의 투여량(3 mL(2.7 g 퍼플루브론/kg BW)의 첨가는 혈장에서의 총  $O_2$  함량의

상당한 증가를 야기시키게 된다. 100%  $O_2$ 를 이용한 호흡을 수행하는 동안에 급성 정상혈액량 혈액희석(헤마토크리트 25% 까지) 존재하에 수행하였을 때, 순수한 결과는 이용가능한 산소의 증가를 나타낸다. 정상인 산소 소모는 퍼플루브론 및 혈장으로 부터 우선적으로 오는데, 그것은 이  $O_2$ 가 물리적으로 용해되어 있어서, 용이하게(헤모글로빈에 리간드로서 화학적으로 결합되어 있는  $O_2$ 와 비교하였을 때) 이용할 수 있다. 그러므로 적혈구에 의해 운반되는 나머지  $O_2$ 는 특정의 감응성 조직이 임계  $O_2$  전달 수준에 도달하지 않도록 하기 위하여, 필요시에 추가의 산소를 공급하는 여분의  $O_2$ 의 이용가능한 저장조를 나타낸다.

그러므로 저 투여량의 무세포 산소 담체는 조직 산소화의 면에서 추가의 적혈구 수혈보다 우수하다. 이러한 산소 담체는 수술의 급한 상태 동안에 또는 기관 허혈 또는 경색 후에 산소 전달의 일시적인 향상을 위해 사용된다. 현재 이용가능한 산소 담체들 중 어느 것도 효과적인 혈액 대용품을 생각될 수 없는 데, 그 이유는 적혈구(수 개월)와 비교하였을 때 순환중인 이들의 짧은 보유 시간(수 시간) 때문이다. 특히 급성 정상혈액량 혈액희석 과정과 혼합된 복잡하지 않은 방출 수술에서 통상적인 사용으로, 수혈 제동이 감소될 수 있다.  $PvO_2$  또는 다른 조직 산소화 지수들이 연속적으로 또는 주기적으로 모니터링되고 자가 혈액 또는 추가의 산소 담체가  $PvO_2$  수준에 따라 환자에 투여되는 본 발명의 경우, 수혈 제동이 훨씬 추가로 감소될 수 있다. 이것은 많은 경우 동종간 적혈구 수혈의 필요를 제거하여, 수혈 유래 질환 및 수혈 반응의 위험을 상당히 감소시킬 수 있다. 본 발명은 또한 허혈 및 경색의 효과를 한층 격화시키는 것으로 알려진 세포의 수를 감소시키면서 산소의 조직으로의 적절한 전달을 유지시킴으로써, 기관 허혈 또는 경색의 보조 치료로서의 혈액희석도 제공한다.

## 실시예

### 실시예 1

퍼플루오로카본 유제에 의한  $O_2$  전달의 향상

수술을 행하기 직전에, 환자에게 수술전후의 동일혈액량 혈액희석을 하였다. 제거된 혈액은 나중에 사용하기 위하여 저장하였다. 혈액은 수반되는 가정 용액으로의 정맥내 대치와 함께 제거되었다. 이 기간 동안, 환자의 분할 흡입된 산소 농도( $FiO_2$ )는 1로 증가하였다. 헤모글로빈 농도가 8 gm/dL에 이를 때까지 환자를 혈액희석시키고, 제거된 혈액의 각 분취액을 3 부피의 링거-락테이트로 대체시켰다. 배합비 1의 조성을 갖는 90% w/v 퍼플루브론 유제를 1.8 gm/kg 체중의 총 투여량으로 정맥내 투여하고, 이 동안 환자의  $PvO_2$ 를 스완-간즈 카테테르를 사용하여 모니터링하였다. 퍼플루브론 유제의 혈액희석 및 투여는  $PvO_2$ 가 40 mmHg(헤모글로빈 수준은 2 gm/dL임)에 이를 때까지 계속한다. 이어서 수술을 개시하여 수반되는 혈액 손실은 최대 3 리터이었다. 이어서 자가 혈액을 환자에 재투여하여  $PvO_2$ 를 40 mmHg로 또는 그 이상으로 유지시켰다.

본 발명을 특정의 바람직한 실시태양을 참고로 하여 설명하였지만, 본 발명의 영역은 하기하는 특허 청구의 범위에 의해 정의되고, 합리적인 등가물을 포함하는 것으로 간주되어야 한다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1

생체적합성 액체가 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 바람직한 농도로 만드는데 적합한 양의 정맥내 투여에 적합한 형태이고, 생체적합성 산소 담체가 환자의 조직을 바람직한 조직 산소화 수준으로 만드는데 적합한 양의 정맥내 투여에 적합한 형태이고, 상기 환자로부터 제거하여 저장된 혈액이 산소화 평가치를 바람직한 값으로 또는 그 이상으로 유지시키는데 적합한 양의 정맥내 투여에 적합한 형태인, 혈액의 손실에 처한 환자의 자가 혈액 사용을 용이하게 하는 의학의 제조에 사용되는 상기 생체적합성 액체, 생체적합성 산소 담체 및 환자로부터 제거하여 저장된 혈액의 용도.

### 청구항 2

생체적합성 액체가 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 바람직한 농도로 감소시키는데 적합한 양의 정맥내 투여에 적합한 형태이고, 생체적합성 비적혈구 산소 담체가 환자로부터의 혈액 제거와 함께 상기 환자의 조직의 산소화를 소정의 수준으로 또는 그 이상으로 유지시키는데 적합한 양의 정맥내 투여에 적합한 형태인, 환자의 기관 허혈 또는 경색 치료용 의학의 제조에 사용되는 상기 생체적합성 액체 및 생체적합성 비적혈구 산소 담체의 용도.

### 청구항 3

생체적합성 산소 담체가 환자로부터의 혈액 제거와 함께 상기 환자의 조직의 산소화를 소정의 수준으로 또는 그 이상으로 유지시키는데 적합한 양의 정맥내 투여에 적합한 형태인, 환자 혈액의 혈액희석용 의학의 제조에 사용되는 상기 생체적합성 산소 담체의 용도.

### 청구항 4

생체적합성 액체가 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 바람직한 농도로 만드는데 충분한 양으로 정맥내 투여되는 동안에 환자의 혈액의 일부가 제거되어 저장되고, 생체적합성 산소 담체가 환자의 조직 산소화를 평가하면서 정맥내 투여되고, 그 후 환자가 추가의 혈액 손실을 겪고, 저장된 혈액이 상기 산소화 평가치에 따라 산소화 평가치를 바람직한 값으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위해 환자에 정맥내 투여되는, 혈액의 손실에 처한 환자의 자가 혈액 사용을 용이하게 하는 의학의 제조에 사용되는 상기 생체적합성 액체의 용도.

**청구항 5**

기관 허혈 또는 경색의 치료를 필요로 하는 환자의 혈액의 일부분을 제거하고, 생체적합성 액체가 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 바람직한 농도로 감소시키는데 충분한 양으로 정맥내 투여되고, 생체적합성 비적혈구 산소 담체가 상기 혈액 제거와 함께 환자의 조직의 산소화를 소정의 수준으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 투여되는, 기관 허혈 또는 경색 치료용 의약의 제조에 사용되는 상기 생체적합성 액체의 용도.

**청구항 6**

생체적합성 산소 담체가 정맥내 투여되고 환자의 조직 산소화가 평가되는 동안에 환자의 혈액의 일부분이 제거되어 저장되고, 그 후 환자가 추가의 혈액 손실을 겪는, 환자의 혈액회석용 의약의 제조에 사용되는 상기 생체적합성 산소 담체의 용도.

**청구항 7**

제3항에 있어서, 추가의 산소 담체가 산소화 평가치에 따라 상기 산소화 평가치를 바람직한 값으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 환자에 투여되는, 환자의 혈액회석용 의약의 제조에 사용되는 생체적합성 산소 담체의 용도.

**청구항 8**

생체적합성 액체가 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 바람직한 농도로 만드는데 적합한 양의 정맥내 투여에 적합한 형태이고, 생체적합성 산소 담체가 환자의 조직을 바람직한 조직 산소화 수준으로 만드는데 적합한 양의 정맥내 투여에 적합한 형태이고, 저장된 혈액이 산소화 평가치를 바람직한 값으로 또는 그 이상으로 유지시키는데 적합한 양의 정맥내 투여에 적합한 형태인, 혈액의 손실에 처한 환자의 자가 혈액 사용을 용이하게 하는데 사용되는 상기 생체적합성 액체, 생체적합성 산소 담체 및 환자로부터 제거하여 저장된 혈액의 용도.

**청구항 9**

생체적합성 액체가 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 바람직한 농도로 감소시키는데 적합한 양의 정맥내 투여에 적합한 형태이고, 생체적합성 비적혈구 산소 담체가 환자로부터의 혈액 제거와 함께 상기 환자의 조직의 산소화를 소정의 수준으로 또는 그 이상으로 유지시키는데 적합한 양의 정맥내 투여에 적합한 형태인, 환자의 기관 허혈 또는 경색 치료에 사용되는 상기 생체적합성 액체 및 생체적합성 비적혈구 산소 담체의 용도.

**청구항 10**

생체적합성 산소 담체가 환자로부터의 혈액 제거와 함께 상기 환자의 조직의 산소화를 소정의 수준으로 또는 그 이상으로 유지시키는데 적합한 양의 정맥내 투여에 적합한 형태인, 환자 혈액의 혈액회석에 사용되는 상기 생체적합성 산소 담체의 용도.

**청구항 11**

생체적합성 액체가 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 바람직한 농도로 만드는데 충분한 양으로 정맥내 투여되는 동안에 환자의 혈액의 일부가 제거되어 저장되고, 생체적합성 산소 담체가 환자의 조직 산소화를 평가하면서 정맥내 투여되고, 그 후 환자가 추가의 혈액 손실을 겪고, 저장된 혈액이 상기 산소화 평가치에 따라 산소화 평가치를 바람직한 값으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위해 환자에 정맥내 투여되는, 혈액의 손실에 처한 환자의 자가 혈액 사용을 용이하게 하는데 사용되는 상기 생체적합성 액체의 용도.

**청구항 12**

기관 허혈 또는 경색의 치료를 필요로 하는 환자의 혈액의 일부분을 제거하고, 생체적합성 액체가 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 바람직한 농도로 감소시키는데 충분한 양으로 정맥내 투여되고, 생체적합성 비적혈구 산소 담체가 상기 혈액 제거와 함께 환자의 조직의 산소화를 소정의 수준으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 투여되는, 기관 허혈 또는 경색 치료에 사용되는 상기 생체적합성 액체의 용도.

**청구항 13**

생체적합성 산소 담체가 정맥내 투여되고 환자의 조직 산소화가 평가되는 동안에 환자의 혈액의 일부분이 제거되어 저장되고, 그 후 환자가 추가의 혈액 손실을 겪는, 환자의 혈액회석에 사용되는 상기 생체적합성 산소 담체의 용도.

**청구항 14**

제6항에 있어서, 추가의 산소 담체가 산소화 평가치에 따라 상기 산소화 평가치를 바람직한 값으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 환자에 투여되는, 환자의 혈액회석에 사용되는 생체적합성 산소 담체의 용도.

**청구항 15**

제1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 또는 12항에 있어서, 상기 생체적합성 액체가 혈액회석제를 더 포함하는 것인 용도.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 혈액희석제가 상기 산소 담체와는 별도로 투여되는 용도.

#### 청구항 17

제1, 4, 8 또는 11항에 있어서, 상기 추가의 산소 담체가 상기 저장된 혈액의 재투여 전에 상기 산소화 평가치에 따라 상기 산소화 평가치를 바람직한 값으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 투여되는 용도.

#### 청구항 18

제1 내지 14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산소 담체가 사람, 동물, 식물 또는 재조합 헤모글로빈으로부터 유도된 것인 용도.

#### 청구항 19

제1 내지 14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산소 담체가 플루오로카본 유제인 용도.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 상기 플루오로카본 유제의 농도가 40% w/v 이상인 용도.

#### 청구항 21

제19항에 있어서, 상기 플루오로카본 유제의 농도가 60% w/v 이상인 용도.

#### 청구항 22

제1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 또는 12항에 있어서, 상기 산소 담체가 플루오로카본 유제이고, 상기 투여된 산소 담체의 부피가 상기 생체적합성 액체의 부피의 50% 미만인 용도.

#### 청구항 23

제1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 또는 12항에 있어서, 상기 생체적합성 액체가 적어도 가정, 교질 및 생체적합성 산소 담체 중의 1종인 용도.

#### 청구항 24

제1 내지 14항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 동안에 산소 호흡 가스가 환자에 투여되는 용도.

#### 청구항 25

제1, 4, 8 또는 11항에 있어서, 상기 혈액이 수술과 관련된 용도.

#### 청구항 26

제1, 4, 8 또는 11항에 있어서, 상기 혈액 손실이 외상과 관련된 용도.

#### 청구항 27

제1 내지 14항 중 어느 한 항에 있어서, 투여되는 산소 담체의 양이 환자의 체중을 기준하여, 약 0.5 내지 10 ml/kg인 용도.

#### 청구항 28

제1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 또는 12항에 있어서, 상기 헤모글로빈의 바람직한 농도가 약 9 g/dL인 용도.

#### 청구항 29

제1, 3, 4, 6, 7, 11, 13 또는 14항에 있어서, 상기 환자의 조직 산소화의 평가가  $PvO_2$ 를 평가함으로써 수행되는 용도.

#### 청구항 30

제2, 5, 9 또는 12항에 있어서, 상기 환자의 조직 산소화가  $PvO_2$ 를 평가함으로써 평가되는 용도.

#### 청구항 31

제29항에 있어서, 상기 환자의  $PvO_2$ 의 평가가 폐동맥 카테테르를 사용하여 수행되는 용도.

#### 청구항 32

제29 또는 30항에 있어서, 상기 바람직한  $PvO_2$  값이 약 40 mmHg인 용도.

#### 청구항 33

제1, 3, 4, 6, 8, 10, 11 또는 13항에 있어서, 상기 환자의 조직 산소화의 평가가 주기적으로 수행되는 용도.

#### 청구항 34

제1, 3, 4, 6, 8, 10, 11 또는 13항에 있어서, 상기 환자의 조직 산소화의 평가가 연속적으로 수행되는

용도.

#### 청구항 35

제2, 5, 9 또는 12항에 있어서, 상기 산소 담체가 생체적합성 액체의 적어도 일부분을 구성하는 용도.

#### 청구항 36

제2, 5, 9 또는 12항에 있어서, 상기 경색이 심근 경색인 용도.

#### 청구항 37

환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 바람직한 농도로 만들기에 충분한 양의 생체적합성 액체를 정맥내 투여 하면서 환자의 혈액을 제거하여 저장하는 단계,

환자의 조직 산소화를 평가하면서 생체적합성 산소 담체를 정맥내 투여하고, 그 후 환자가 추가의 혈액 손실을 겪는 단계, 및

산소화 평가치에 따라 산소화 평가치를 바람직한 값으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 저장된 혈액을 환자에게 정맥내 투여하는 단계

를 포함하는, 혈액의 손실에 처한 환자의 자가 혈액 사용을 용이하게 하는 방법.

#### 청구항 38

기관 허혈 또는 경색의 치료가 필요한 환자의 혈액을 제거하는 단계,

환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 바람직한 농도로 감소시키기에 충분한 양의 생체적합성 액체를 정맥내 투여하는 단계, 및

환자의 조직 산소화를 소정의 수준으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 혈액의 제거와 함께 생체적합성 비적혈구 산소 담체를 투여하는 단계

를 포함하는, 기관 허혈 또는 경색의 치료 방법.

#### 청구항 39

환자의 혈액의 일부분을 제거하여 그 혈액을 저장하는 단계,

혈액 산소 담체를 정맥내 투여하는 단계, 및

환자의 조직 산소화를 평가하고, 그 후 환자가 추가의 혈액 손실을 겪는 단계

를 포함하는, 환자의 혈액회색 방법.

#### 청구항 40

제39항에 있어서, 상기 추가의 산소 담체가 상기 산소화 평가치에 따라 상기 산소화 평가치를 바람직한 값으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 환자에게 투여되는 방법.

#### 청구항 41

제37, 38 또는 40항에 있어서, 상기 생체적합성 액체가 혈액회색제를 더 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 42

제41항에 있어서, 상기 혈액회색제가 상기 산소 담체와는 별도로 투여되는 방법.

#### 청구항 43

제37 또는 40항에 있어서, 상기 추가의 산소 담체가 상기 저장된 혈액의 재투여 전에 상기 산소화 평가치에 따라 상기 산소화 평가치를 바람직한 값으로 또는 그 이상으로 유지시키기 위하여 투여되는 방법.

#### 청구항 44

제37 내지 40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산소 담체가 사람, 동물, 식물 또는 재조합 헤모글로빈으로부터 유도된 것인 방법.

#### 청구항 45

제37 내지 40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산소 담체가 플루오로카본 유제인 방법.

#### 청구항 46

제45항에 있어서, 상기 플루오로카본 유제의 농도가 40% w/v 이상인 방법.

#### 청구항 47

제45항에 있어서, 상기 플루오로카본 유제의 농도가 60% w/v 이상인 방법.

#### 청구항 48

제37, 38 또는 40항에 있어서, 상기 산소 담체가 플루오로카본 유제이고, 상기 투여된 산소 담체의 부피가 상기 생체적합성 액체의 부피의 50% 미만인 방법.



#### 청구항 49

제37, 38 또는 40항에 있어서, 상기 생체적합성 액체가 적어도 가정, 교질 및 생체적합성 산소 담체 중의 1종인 방법.

#### 청구항 50

제37 내지 40항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 동안에 산소 호흡 가스가 환자에 투여되는 방법.

#### 청구항 51

제37 또는 40항에 있어서, 상기 혈액이 수술과 관련된 방법.

#### 청구항 52

제37 또는 40항에 있어서, 상기 혈액 손실이 외상과 관련된 방법.

#### 청구항 53

제37 내지 40항 중 어느 한 항에 있어서, 투여되는 산소 담체의 양이 환자의 체중을 기준하여, 약 0.5 내지 10 ml/kg인 방법.

#### 청구항 54

제37, 38 또는 40항에 있어서, 상기 헤모글로빈의 바람직한 농도가 약 9 g/dL인 방법.

#### 청구항 55

제37, 39 또는 40항에 있어서, 상기 환자의 조직 산소화의 평가가  $PvO_2$ 를 평가함으로써 수행되는 방법.

#### 청구항 56

제38항에 있어서, 상기 환자의 조직 산소화가  $PvO_2$ 를 평가함으로써 평가되는 방법.

#### 청구항 57

제55항에 있어서, 상기 환자의  $PvO_2$ 의 평가가 폐동맥 카테테르를 사용하여 수행되는 방법.

#### 청구항 58

제55 또는 56항에 있어서, 상기 바람직한  $PvO_2$  값이 약 40 mmHg인 방법.

#### 청구항 59

제37, 39 또는 40항에 있어서, 상기 환자의 조직 산소화의 평가가 주기적으로 수행되는 방법.

#### 청구항 60

제37, 39 또는 40항에 있어서, 상기 환자의 조직 산소화의 평가가 연속적으로 수행되는 방법.

#### 청구항 61

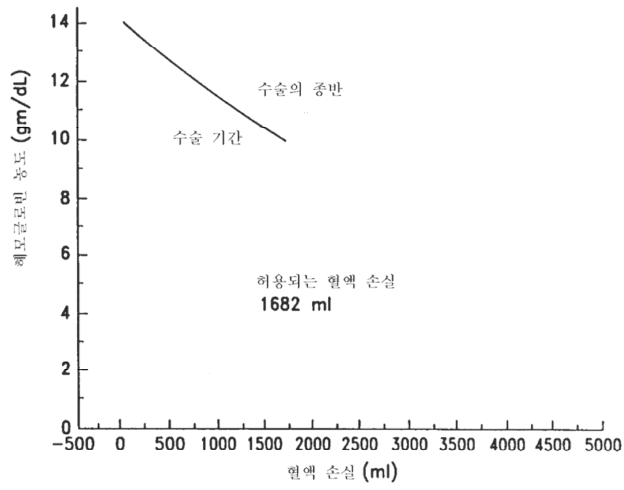
제38항에 있어서, 상기 산소 담체가 생체적합성 액체의 적어도 일부분을 구성하는 방법.

#### 청구항 62

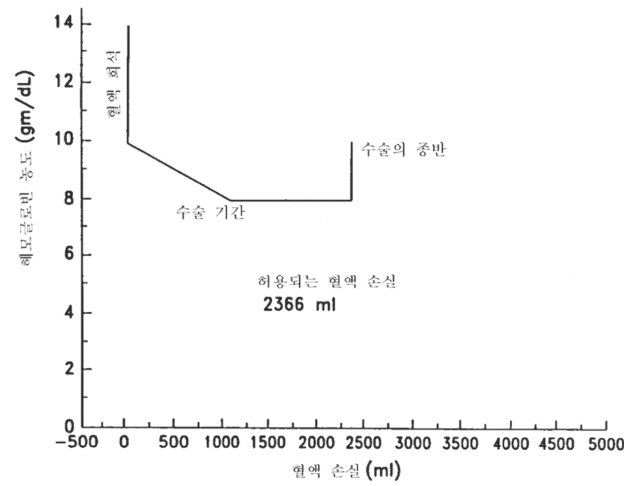
제38항에 있어서, 상기 경색이 심근 경색인 방법.

도면

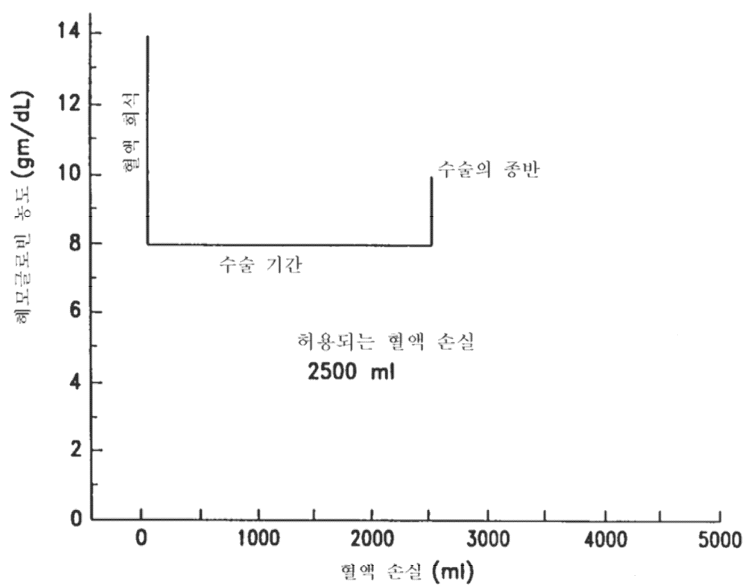
도면1



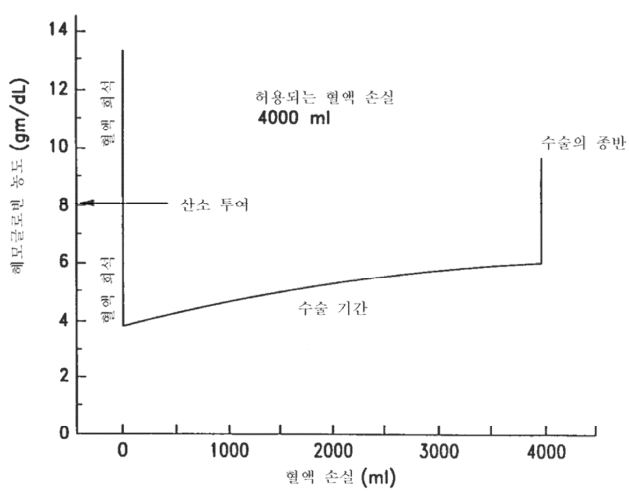
도면2



도면3



도면4



도면5

