



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0124457
(43) 공개일자 2015년11월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/34 (2006.01) A61K 35/14 (2015.01)
A61K 35/18 (2015.01) A61K 9/00 (2006.01)
C07C 43/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/34 (2013.01)
A61K 35/14 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7030550(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년11월15일
심사청구일자 2015년10월22일
(62) 원출원 특허 10-2013-7015206
원출원일자(국제) 2011년11월15일
심사청구일자 2013년06월13일
(85) 번역문제출일자 2015년10월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/060747
(87) 국제공개번호 WO 2012/068079
국제공개일자 2012년05월24일
(30) 우선권주장
61/413,519 2010년11월15일 미국(US)

(71) 출원인
매스트 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 밸리 센터 드
라이브 3611 스위트 500
(72) 발명자
엠마누엘 마틴
미국 92131 캘리포니아주 샌디에고 메이플 클러브
레인 15234
(74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 위태로운 조직의 산소화 증강 방법

(57) 요약

손상된 적혈구에 의한 및/또는 위태로운 조직으로의 산소의 전달을 개선함으로써 위태로운 조직의 산소화를 증강시키고, 빈혈, 외상, 혈량저하증, 염증, 패혈증, 미세혈관 저하증, 겸상 적혈구 빈혈, 급성 흉부 증후군, 말초 동맥 질환, 심근 경색, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 황반 변성, 급성 호흡곤란 증후군 (ARDS), 복합 장기 부전, 허혈 (치명적 사지 허혈을 포함함), 출혈성 쇼크, 패혈성 쇼크, 산증, 저체온증, 및 빈혈 분해와 같은 장애의 발달을 방지하고, 수혈에 대한 필요를 감소시키고, 장기 이식을 개선하고, 혈액 수혈의 안전성 및 효능을 개선하는 치료제로서의 특정 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체의 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 35/18 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

C07C 43/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

- (i) 하기 화학식을 갖는 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체; 및
(ii) 저장 손상(storage lesion)에 의해 훼손된 혈액 또는 농축 적혈구를 포함하는 조성물:



상기 식에서,

b는 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 로 표시되는 소수성기의 분자량이 950 내지 4000이 되도록 하는 정수이고; 및

각 a는 $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})$ 로 표시되는 친수성 부분이 공중합체의 50 중량% 내지 90 중량%를 구성하도록 하는 값거나 상이한 정수이며,

상기 공중합체의 양은 저장 손상에 의해 훼손된 수혈용 혈액 또는 농축 적혈구의 안전성 및 유효성을 증가시키는 유효량이다.

청구항 2

- (i) 혈액 또는 농축 적혈구; 및
(ii) 하기 화학식을 갖는 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체를 포함하는 조성물:



상기 식에서,

b는 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 로 표시되는 소수성기의 분자량이 950 내지 4000이 되도록 하는 정수이고; 및

각 a는 $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})$ 로 표시되는 친수성 부분이 공중합체의 50 중량% 내지 90 중량%를 구성하도록 하는 값거나 상이한 정수이며,

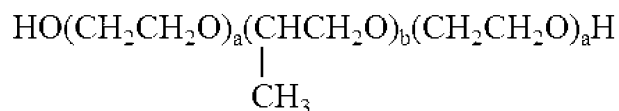
상기 공중합체의 양은 0.5 중량% 내지 15 중량%이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, b가 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 로 표시되는 소수성기의 분자량이 1200 내지 3500이 되도록 하는 정수인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체가 하기 화학식을 갖는 폴록사머(poloxamer) 188인 것을 특징으로 하는 조성물:



여기서, 상기 소수성기 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 의 분자량은 1750 달톤이고, 상기 공중합체의 총 분자량은 8400 달톤이다.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체가 저 분자량 및 고 분자량 오염물을 감소시키도록 정제되어 다분산성 값이 1.07 이하인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체가 저 분자량 물질을 감소시키도록 정제되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 조성물이 공중합체를 조성물의 0.5 중량% 내지 15 중량%의 양으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 조성물이 정맥내 주입용으로 제형화된 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 조성물이 단일 연속적 주입 또는 다중 연속적 주입 투여용으로 제형화된 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제7항에 있어서, 저장 손상(storage lesion)에 의해 훼손된 혈액 또는 농축 적혈구가 3주를 초과하는 기간 동안 저장된 혈액 또는 농축 적혈구인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제1항, 제2항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 치료를 위해 혈액 또는 농축 적혈구의 수혈을 필요로 하는 질병 또는 상태의 치료에 사용하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 치료를 위해 수혈을 필요로 하는 질병 또는 상태가 겸상 적혈구 빈혈, 급성 흉부 증후군, 말초 동맥 질환, 심근 경색, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 황반 변성, 급성 호흡곤란 증후군(ARDS), 복합 장기 부전, 허혈, 출혈성 쇼크, 패혈성 쇼크, 산증, 고체온증, 빈혈 분해, 수술, 외상, 급성 출혈 및 혈액 장애 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13

제3항에 있어서, 치료를 위해 혈액 또는 농축 적혈구의 수혈을 필요로 하는 질병 또는 상태의 치료에 사용하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 치료를 위해 수혈을 필요로 하는 질병 또는 상태가 겸상 적혈구 빈혈, 급성 흉부 증후군, 말초 동맥 질환, 심근 경색, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 황반 변성, 급성 호흡곤란 증후군(ARDS), 복합 장기 부전, 허혈, 출혈성 쇼크, 패혈성 쇼크, 산증, 고체온증, 빈혈 분해, 수술, 외상, 급성 출혈 및 혈액 장애 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

하기 단계를 포함하는 수혈용 혈액 또는 농축 적혈구의 안전성 및 유효성을 향상시키는 방법:

1) 혈액 또는 농축 적혈구를 하기 화학식을 갖는 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체와 혼합하여 수혈용 조성물을 생성하는 단계;



상기 식에서,

b는 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 로 표시되는 소수성기의 분자량이 950 내지 4000이 되도록 하는 정수이고; 및

각 a는 (C₂H₄O)로 표시되는 친수성 부분이 공중합체의 50 중량% 내지 90 중량%를 구성하도록 하는 같거나 상이한 정수이며,

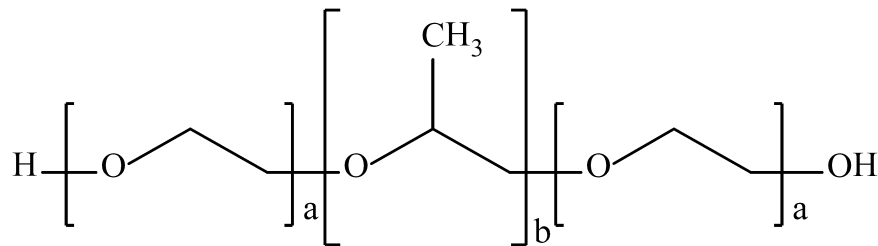
2) 상기 혈액 또는 농축 적혈구를 저장하는 단계.

청구항 16

제15항에 있어서, b가 (C₃H₆O)로 표시되는 소수성기의 분자량이 1200 내지 3500이 되도록 하는 정수인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 공중합체가 하기 화학식을 갖는 폴록사머(poloxamer) 188인 것을 특징으로 하는 조성물:



여기서, 상기 소수성기 (C₃H₆O)의 분자량은 1750 달톤이고, 상기 공중합체의 총 분자량은 8400 달톤이다.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체가 저 분자량 및 고 분자량 오염물이 제거되어 다분산성 값이 1.07 이하인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 공중합체를 조성물의 0.5 중량% 내지 15 중량%의 양으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

저장 손상(storage lesion)에 의해 훼손된 혈액 또는 농축 적혈구를 하기 화학식을 갖는 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체와 혼합하여 수혈용 조성물을 생성하는 단계를 포함하는, 수혈용 혈액 또는 농축 적혈구를 처리하는 방법:



상기 식에서,

b는 (C₃H₆O)로 표시되는 소수성기의 분자량이 950 내지 4000이 되도록 하는 정수이고; 및

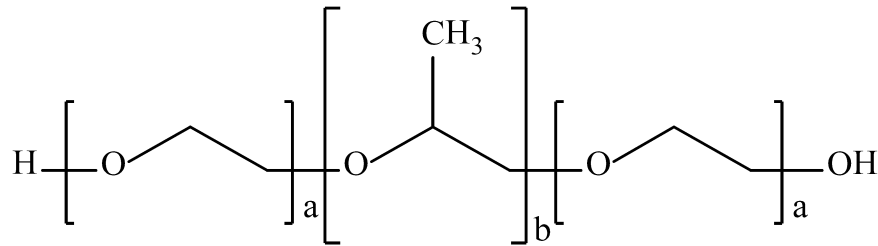
각 a는 (C₂H₄O)로 표시되는 친수성 부분이 공중합체의 50 중량% 내지 90 중량%를 구성하도록 하는 같거나 상이한 정수이다.

청구항 21

제20항에 있어서, b가 (C₃H₆O)로 표시되는 소수성기의 분자량이 1200 내지 3500이 되도록 하는 정수인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 공중합체가 하기 화학식을 갖는 폴록사머(poloxamer) 188인 것을 특징으로 하는 방법:



여기서, 상기 소수성기 (C₃H₆O)의 분자량은 1750 달톤이고, 상기 공중합체의 총 분자량은 8400 달톤이다.

청구항 23

제20항에 있어서, 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체가 저 분자량 및 고 분자량 오염물이 제거되어 다분산성 값이 1.07 이하인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, 조성물이 공중합체를 조성물의 0.5 중량% 내지 15 중량%의 양으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물을 저장하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 혈액 또는 농축 적혈구를 포함하는 조성물이 정맥내 투여용으로 제형화된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 혈액 또는 농축 적혈구를 포함하는 조성물이 정맥내 투여용으로 제형화된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 혈액 또는 농축 적혈구가 단위 투여(unit dose)로서의 투여용으로 제형화된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 혈액 또는 농축 적혈구가 단위 투여(unit dose)로서의 투여용으로 제형화된 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 위태로운 조직의 산소화를 증강시키는 치료제로서의 특정 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체의 용도에 관한 것이다.

[0002] 정의

[0003] 본원에서 사용되는 단수형은 하나 이상으로 정의되고, 문맥에서 부적절하지 않는 한 복수형을 포함한다.

- [0004] 본원에서 사용되는 용어 "유효량" 은, 인간 또는 동물에게 투여될 때, 혈액 수혈을 개선하고 조직 산소화를 증가시키는 조성물의 양으로서 정의된다.
- [0005] 본원에서 사용되는 용어 "환자" 는 인간 또는 수의 대상으로서 정의된다.
- [0006] 본원에서 사용되는 용어 "혈액 수혈" 은 성분채집술을 포함하는 수혈된 혈구를 수반하는 임의의 절차로서 정의된다.
- [0007] 본원에서 사용되는 용어 "위태로운 조직" 은 산소화가 감소된 또는 산소화가 정상 개체보다 낮은 조직으로서 정의된다.

배경 기술

- [0008] 조직 관류
- [0009] 외상 동안 조직 관류가 매우 중요함이 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 1922 년도에, Blalock 은 쇼크를 조직 관류의 실패로서 정의했다. 외상성 및 수술후 쇼크의 초기 혈류역학적 위기 동안 환자는 심장 박출량 및 산소 소모의 감소를 경험한다. 연속적 모니터링을 실시했을 때, 초기 저혈압 위기 전에 산소 소모의 하락이 관찰되었고, 그 후 심장 박출량 및 산소 소모가 보상적으로 증가했다. 이러한 증가는 사망한 개체에서보다 생존한 개체에서 더 컸다. 패혈성, 외상성, 및 수술후 쇼크가 발생한 환자에서 산소 소모의 유사한 변화가 다른 연구자들에 의해 보고되었다. 더욱이, 전향적 시험은 체액 및 수축촉진 치료에 의해 산소 소모가 증가되었을 때 개선된 생존률을 입증했다. (참고, 예를 들어, Shoemaker, W. C., P. L. Appel, and H. B. Kram. 1992. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest* 102:208-215)
- [0010] 수술적 외상 동안 및 직후 산소 소모의 감소는 혈류의 불충분함 또는 불량한 분포 및 조직 관류의 감소로부터 초래된다. 이는 산소 결핍을 야기하며, 온도 및 마취에 대해 보정된 환자 자신의 수술전 값으로부터 추정된 산소 필요를, 측정된 산소 소모에서 뺄셈하여 산소 결핍을 계산할 수 있다. 조직 산소 결핍은 정상적으로 회복하는 환자에서보다 나중에 복합 장기 부전이 생기는 환자에서 더 크다. 산소 결핍의 규모 및 지속시간은 복합 장기 부전에서 생존하여 회복하는 환자에서보다 치명적 사례에서 더 크다. 더욱이, 산소 부족의 매우 이른 출현은 조직 산소화의 감소가 장기 부전 및 사망을 초래하는 주된 사건임을 시사한다.
- [0011] 또한, 전향적 임상 시험은 외상 환자에서 산소 소모 증가를 목표로 하는 요법이, 특히 산소 소모가 표준 값 이상으로 유지될 때, 사망률을 감소시킴을 입증했다. 따라서, 증거는, 대사적 필요의 증가에도 불구하고 조직 관류의 이상분포 또는 불충분함으로 인한 조직 산소화의 감소가 장기 부전 및 사망을 야기하는 조기 발병 메커니즘임을 시사했다. 불충분한 관류의 가능한 기여 요인은 하기를 포함한다: (a) 마취제로 인한 심근 및 대사 억압; (b) 체액 및 혈액 손실 보전의 지연 또는 실패; (c) 신경 메커니즘에 의한 불균등 혈관수축; (d) 빈혈로 인한 기존 제약; (e) 만성 심장, 호흡, 및 신장 기능부전; (f) 사이토카인, 에이코사노이드, 및 기타 화학적 매개인자; 및 (g) 불충분한 심장 및 호흡 보상 반응. 이들 중 처음 3 가지가 아마도 가장 중요할 것이다. 데이터는 조직 산소화의 감소가 그 후의 장기 부전 및 사망과 직접 관련됨을 시사한다.
- [0012] 많은 연구들이 복합 장기 부전을 초래하는 그와 연관된 복합적인 일련의 변화들을 기재했다. 기본적인 의문은 특정 기관계 장애의 가능한 매개인자 및 기저를 이루는 발병 메커니즘을 확인하는 것이었으며, 이로써 요법이 주된 문제를 적절히 지향할 수 있다. 연령, 외상, 패혈증, 스트레스, 영양, 당뇨병을 포함하는 대사 장애, 약제, 마취제, 약물 남용, 혈량저하증, 및 기타 연관된 병과 같은 많은 인자들이 순환 기능 및 대사에 영향을 미친다. 이들 및 많은 기타 요인들이 순환 보상을 제한할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 통상적인 경로는 산소 소모 부족량이 장기 부전 및 결과와 관련된다는 것이다. 더욱이, 산소 부족은 치명적 및 비치명적 장기 부전에서 관찰되는 가장 초기의 순환 사건이다.
- [0013] 조직 산소화 및 미세혈관 기능을 평가하는 방법 및 장비에서 큰 진보가 있어 왔다. 산소 소모 측정은 경피, 결막, 및 피하 산소 센서를 사용하는 조직 산소 장력 측정과 일관된다. 이들 연구는 조직 저산소증을 장기 부전 및 사망을 야기하는 주된 근원적 생리적 사건으로서 지지하는 증거를 추가한다. 심장 박출량, 산소 전달, 및 산소 소모의 증가는 근원적 조직 저산소증에 대한 생리적 보상일 수 있다.
- [0014] 충분한 조직 산소화의 유지는 현재 집중 치료실에서 중요하게 인식되고 있다. 정맥 산소 포화, 또는 중심 정맥 산소 포화를 혼합함으로써 취득되는 정맥 산소측정법은, 여러 유형의 쇼크에서 조직 산소화의 충분성에 대한 유용한 간접 지표를 제공한다 (Reinhart, K., and F. Bloos. 2005. The value of venous oximetry. *Curr*

Opin Crit Care 11:259-263). 더욱 최근에 조직 관류를 직접 모니터링하는 방법이 개발되었다 (Moore, F. A., T. Nelson, B. A. McKinley, E. E. Moore, A. B. Nathens, P. Rhee, J. C. Puyana, G. J. Beilman, and S. M. Cohn. 2008. Massive transfusion in trauma patients: tissue 해모글로빈 oxygen saturation predicts poor outcome. *J Trauma* 64:1010-1023). 근적외선 분광분석법 유래 해모글로빈 산소 포화 (StO₂) 는 불량한 결과가 나올 외상 환자를 조기에 예측함에 있어서 특히 유용하다. 사실, 그러한 환자에 대한 하나의 큰 연구에서 StO₂ 는 불량한 결과 (다발성 장기 기능장애 증후군 또는 사망) 의 유일한 일관된 예측인자였다. 낮은 StO₂ 는 대량 수혈을 필요로 하는 환자를 확인했고, 지속적으로 낮은 StO₂ 는 불량한 결과가 나올 운명의 환자를 확인했다. 궁극적 목표는 이러한 고위험 환자를 가능한 한 빨리 확인하고 결과를 개선하는 새로운 전략을 개발하는 것이다.

[0015] 빈혈

[0016] 빈혈은 혈액에서 적혈구 (RBC) 의 정상적 개수의 감소, 또는 해모글로빈의 정상적 양 미만으로서 정의될 수 있다. 빈혈은 혈액의 산소-운반 용량의 감소를 야기한다. 이는 보상될 수 있으나, 여전히 병에 걸린 환자에서 예비량을 감소시키고, 심장 마비 및 기타 생명을 위협하는 합병증의 위험을 증가시킨다. 외상, 출혈 또는 기타 원인으로 인한 빈혈은 집중 치료실에 수용된 중증 환자에서 흔하다. 장애가 대사적 요구를 증가시키므로 중대 질병에서 빈혈의 결과는 더 심각해진다 (Vincent, J. L., J. F. Baron, K. Reinhart, L. Gattinoni, L. Thijs, A. Webb, A. Meier-Hellmann, G. Nollet, and D. Peres-Bota. 2002. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 288:1499-1507). 중증 환자에서 빈혈의 많은 원인 중 가장 중요한 몇가지는 감염 (패혈증을 포함함), 현성 또는 잠재 혈액 손실 (빈번한 혈액 샘플채취를 포함함), 내생성 적혈구생성인자의 생산 감소, 및 면역-연관 기능적 철 결핍이다. 그러나, 중증 환자의 이환률 및 사망률에 대한 빈혈의 구체적 영향은 아직 완전히 이해되지 않았고, 이러한 집단에 대한 최적 해모글로빈 수준도 그러하다. 예를 들어, 건강한 개체에서 신체를 통한 한 번의 순환 동안 혈액이 운반하는 산소 중 오직 약 25% 만 추출되며 (정상 혼합 정맥 산소 포화는 약 75% 임), 이는 혈액에서 산소-운반 용량의 상당한 예비량이 존재함을 의미한다. 그러나, 중증 빈혈 환자는 예비량을 이용하지 못하는 것으로 보이므로, 건강한 사람들에게 의해서는 잘 용인될 해모글로빈 수준에서도 어려움을 겪을 수 있다.

[0017] 조직에 산소를 전달하기 위해, RBC 는 미세순환계를 통과해야 하며, 미세순환계에서 모세혈관 직경은 3 ~ 8 μ m 에서 다양할 수 있다. 8 μ m RBC 가 이러한 좁은 통로를 항해하는 경우, 그의 변형성을 유지해야 한다. 이러한 변형성은 표면적-부피 비, 막 탄성, 및 세포내 점도를 포함하는 다수의 인자에 의존적이다. 이들 특성을 유지하기 위해, RBC 는 Emden-Meyerhoff 경로를 통한 고에너지 아데노신 3인산 (ATP) 의 생성 및 글루코스의 이화작용에 의존한다. 정상적인 양면오목 형상 및 변형성의 상실은 RBC 가 미세순환계를 통해 산소를 전달하고 조직으로부터 이산화탄소를 제거하는 능력을 손상시킨다. 이러한 노화 RBC 및 변형성이 불량한 세포는 비장 순환을 통과하면서 순환으로부터 제거된다 (Tinmouth, A., D. Fergusson, I. C. Yee, and P. C. Hebert. 2006. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 46:2014-2027).

[0018] 그러므로, 빈혈은 조직으로의 산소의 불충분한 전달의 유일한 원인이 아니다. 다양한 중증 장애 과정이 RBC 변형성 및 미세순환 혈류를 손상시킬 수 있고, 조직 산소화에 극적으로 영향을 미칠 수 있다. 이러한 설정에서, 혈관 부착성이 증가된 변형성이 불량한, 2,3-디포스포글리세레이트-고갈된 저장 RBC 의 수혈은 잠재적으로 기존 미세순환 기능 이상을 악화시키고, 나아가 조직 관류를 손상시킬 수 있다. 입수가 가능한 증거는, 특히 취약한 환자에서, 저장 RBC 의 수혈이 미세순환 흐름 및 산소 이용에 유해 효과를 낳을 수 있음을 시사한다.

[0019] 미세혈관 변경의 기타 원인

[0020] 미세혈관 또는 미세순환 변경이 많은 기타 상황에서 발견되었다 (De Backer, D., J. Creteur, M. J. Dubois, Y. Sakr, and J. L. Vincent. 2004. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 147:91-99). 미세혈관 혈류 변경은 심장 부전 환자에서 빈번하게 관찰되고 생존하지 않는 환자에서 더욱 심각하다. 조기 패혈성 쇼크가 발생한 사람들에서 비록 그들의 조직이 불량하게 관류되더라도 혈압 및 혈액 산소가 정상적일 수 있다고 오랫동안 알려져 왔다. 이들 환자에서 미세순환의 부전은 조직을 통과하지 않는 동맥으로부터 정맥으로의 혈액의 셉팅 (shunting) 에 의해 은폐된다. 노르에피네프린에 의한 65 로부터 85 mmHg 로의 평균 동맥압 증가는 미세혈관 혈류가 변함없이 유지되는 동안 심장 지수의 증가와 연관되었다 (Sakr, Y., M. Chierago, M. Piagnerelli, C. Verdant, M. J.

Dubois, M. Koch, J. Creteur, A. Gullo, J. L. Vincent, and D. De Backer. 2007. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 35:1639-1644).

[0021] 미세순환 변경은 고위험 수술과 관련하여 관찰되었다. 고위험 비-심장 수술을 받은 환자에서, Jhanji *et al.* (Jhanji, S., C. Lee, D. Watson, C. Hinds, and R. M. Pearse. 2009. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med* 35:671-677) 은 수술후 과정에서 별일 없었던 11 명의 환자에서보다 나중에 수술후 합병증이 생긴 14 명의 환자에서 관류된 모세혈관의 밀도 및 비율이 더 낮음을 관찰했다. 피하 조직 산소화 및 레이저 Doppler 피부 혈류는 그룹 사이에 다르지 않았으며, 이는 추가로 이들 방법이 불균일 관류를 탐지하는 민감성이 결여되었음을 강조한다. 흥미롭게도, 전체적 산소 전달에서 그룹 사이에 유의한 차이가 존재하지 않았다.

미세순환 변경은 또한 심장 수술을 받은 환자에서 심폐 우회술의 실시 여부와 무관하게 발생할 수 있다. 비-심장 수술에서와 같이, 수술전후 미세혈관 변경의 중증도는 수술 후 장기 기능장애의 중증도 및 피크 락테이트 수준과 상관관계가 있다 (De Backer, D., G. Ospina-Tascon, D. Salgado, R. Favory, J. Creteur, and J. L. Vincent. 2010. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med*).

[0022] 뇌내 출혈, 수술후 상태, 감염, 외상으로 인한 염증 반응 또는 패혈증과 같은 급성 상태, 또는 당뇨병 또는 말단 신부전과 같은 만성 상태를 포함하는, 상이한 장애가 있는 환자에서 적혈구 유동이 변경될 수 있다. 다변량 분석은 근원적 병리 (패혈증, 급성 염증 상태, 당뇨병, 말단 신부전) 가 이들 RBC 형상이상의 주 원인임을 입증했다 (Piagnerelli, M., K. Zouaoui Boudjeltia, D. Brohee, A. Vereerstraeten, P. Piro, J. L. Vincent, and M. Vanhaeverbeek. 2007. Assessment of erythrocyte shape by flow cytometry techniques. *J Clin Pathol* 60:549-554).

[0023] 이러한 미세혈관 변경의 혈류역학적 최적화는 고위험 수술 환자에서 결과를 개선하는 것으로 밝혀졌다. 전체적 혈류역학 및 미세혈관 관류 사이의 관계가 매우 느슨함에도 불구하고, 전체적 혈류역학을 개선하는 것을 목표로 하는 중재술이 또한 미세혈관에 효과를 가지며, 이는 전체적 혈류역학의 변화와 무관한 효과에 의해 매개될 수 있다.

[0024] 요약하면, 미세순환 변경은 중증 환자에서 빈번히 관찰된다. 이러한 변경은 모세혈관 밀도의 감소 및 관류의 불균일성 (잘 관류되는 모세혈관 근처에 관류되지 않는 모세혈관이 존재함) 의 증가가 특징이다. 관류의 불균일한 감소는 관류의 균일한 감소보다 잘 용인되지 않는다.

[0025] *미세혈관 기능의 평가*

[0026] 빈혈 및 위에 기재된 기타 상태가 산소의 조직으로의 불충분한 전달을 야기하므로, 소생법 동안 수혈이 요구되는지 여부를 결정할 때 헤모글로빈 대신에, 또는 그에 더하여 환자의 조직 산소화 상태가 모니터링되어야 한다.

이는 관습적으로, 간헐적 척도이므로 환자의 상태와 일치하지 않을 수 있는, 대사 마커 (염기 과잉/결핍 및 락테이트) 의 모니터링에 의해 및 중심 정맥 또는 혼합 정맥 산소 포화의 침습적 모니터링에 의해 접근되었다.

[0027] 인간에서 미세순환을 더욱 직접적으로 평가하기 위한 새로운 기술, 예컨대 직접 비디오현미경관찰법 또는 간접 근적외선 분광분석법과 혈관 폐쇄 시험이 최근에 개발되었다. 직접 비디오현미경 시각화는 미세순환의 실제 상태를 평가하지만, 혈관 폐쇄 시험은 미세혈관 예비량을 평가한다. 다리에서 불충분한 혈류가 발생하는, 말초 혈관 질환에서와 같이, 피부 중 산소 장력 ($TcPO_2$) 의 측정은 조직 산소화의 평가에서 귀중하다 (Wattel, F., D. Mathieu, and R. Neviere. 1991. Transcutaneous oxygen pressure measurements: A useful technique to appreciate the oxygen delivery to tissues. *J Hyperbaric Medicine* 6:269-282; Rossi, M., and A. Carpi. 2004. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease. *Biomed Pharmacother* 58:427-431).

[0028] 직접 현미경 영상화 및 비디오 현미경관찰법은 인간에서 미세혈관 기능을 평가하는 방법으로서 개발되었다 (Sakr, Y., M. Chierago, M. Piagnerelli, C. Verdant, M. J. Dubois, M. Koch, J. Creteur, A. Gullo, J. L. Vincent, and D. De Backer. 2007. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 35:1639-1644). 혈관이 표면에 가까이 있는 허 아래에 현미경 탐침이 배치되고 미세혈관 활성이 비디오로 캡처된다. 컴퓨터가 미세순환의 여러 파라미터를 계산한다. 이러한 기술을 사용하여 중증 패혈증 환자의 그룹에서 미세혈관 기능이 연구되었다. RBC 수혈은 설하 미세혈관 흐름에 직접 효과를 갖지 않았다. 그러나, 상당한 개체간 변동성이 존재했다. 중요하게, 양분된 반응, 즉

기준선에서 관류가 변경된 환자에서 설하 미세혈관 관류의 개선 및 기준선 관류가 보존된 환자에서 설하 미세혈관 관류의 악화가 존재했다. 내생성 RBC 변형성은 미세혈관 혈류에서 중대한 인자로 여겨진다. 비디오 현미경관찰법으로 또한 낮은 흐름 상태 예컨대 출혈 또는 심장성 쇼크가, 모세혈관의 일부가 폐쇄되는 한편 다른 일부는 감소된 흐름으로 계속 관류된 결과인 기능적 모세혈관 밀도의 실질적 감소와 연관된, 세동맥 직경의 점진적 감소와 연관됨이 입증되었다 (De Backer, D., J. Creteur, J. C. Preiser, M. J. Dubois, and J. L. Vincent. 2002. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:98-104). 기능적 모세혈관 밀도의 감소의 중증도는 불량한 결과와 직접 관련된다. 전체적 흐름이 환류할 때, 재관류와 연관된 염증 반응의 결과로서 미세순환은 더욱 불균일하게 변한다. 이러한 변경은 전체적 혈류역학적 변수 또는 혈관수축제의 사용에 의해 영향을 받지 않았고, 아세틸콜린을 국소 적용할 때 완전히 가역적이었다. 또한 패혈성 쇼크의 생존자에서 미세순환이 개선되었음이 입증되었으나 급성 순환 부전 또는 쇼크 해소 후 복합 장기 부전으로 사망한 환자에서는 입증에 실패했다.

[0029]

미세순환의 또다른 평가 방법은 근적외선 분광분석법 (NIRS) 이다. 이는 조직에서 1 cm 깊이 근육 중 헤모글로빈 포화율 측정한다. 프로토콜-추진 소생법에서 StO₂ 및 산소 전달 사이에 유의한 상관관계가 존재한다. 150 명의 외상 환자를 그들의 초기 소생법 동안 분석하는 관찰 시험에서, NIRS 은 쇼크의 중증도와 상관관계가 있음이 밝혀졌고, 중증도 측정에 있어서 염기 결핍보다 더 정확한 것으로 밝혀졌다 (Moore, F. A., T. Nelson, B. A. McKinley, E. E. Moore, A. B. Nathens, P. Rhee, J. C. Puyana, G. J. Beilman, and S. M. Cohn. 2008. Massive transfusion in trauma patients: tissue hemoglobin oxygen saturation predicts poor outcome. *J Trauma* 64:1010-1023). 또다른 최근의 다중심 시험은 크게 부상당한 외상 환자에서 조직 산소화 판독값을 전향적으로 수집했다. 이러한 연구는 NIRS 에 의해 측정되는 연속적 조직 산소화가 염기 결핍처럼 복합 장기 부전 및 사망을 예측함을 밝혔다 (Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, and M. A. Schreiber. 2009. Transfusion of aged packed red blood cells results in decreased tissue oxygenation in critically injured trauma patients. *J Trauma* 67:29-32). 연구는 또한 RBC 의 수혈이 StO₂ 를 증가시키는데 실패했음을 밝혀, 수혈로는 조직에 산소 전달을 증가시키는 주된 목적을 달성할 수 없음을 확인했다. StO₂ 는 외상 환자에서 여러 임상 시험에서 높은 음성 예측 값을 보유하는 것으로 밝혀졌다. 심각한 쇼크 위험에 처한 것으로 여겨지는 환자에서, 응급 병동에 도착한지 처음 1 시간 내에 StO₂ 를 75% 이상에서 유지한 환자는 복합 장기 기능장애가 발생하지 않을 가능성이 91% 였고, 및 생존 가능성이 96% 였다 (Moore, F. A., T. Nelson, B. A. McKinley, E. E. Moore, A. B. Nathens, P. Rhee, J. C. Puyana, G. J. Beilman, and S. M. Cohn. 2008. Massive transfusion in trauma patients: tissue hemoglobin oxygen saturation predicts poor outcome. *J Trauma* 64:1010-1023).

[0030]

미세순환을 평가하는데 사용되는 진단 도구는 관류의 불균일성을 탐지할 수 있어야 한다. 이는 소형 현미경 비디오관찰 기술에 의해 최선으로 달성된다. 혈관 폐쇄시험과 NIRS 의 사용은 미세혈관 기능의 또다른 중요한 그러나 상이한 양상인 미세혈관 반응성을 조사한다.

[0031]

수혈

[0032]

혈액 수혈은 20세기의 의학적 업적 중 하나이다. RBC 수혈은 많은 중증 환자의 관리 동안 혈액 손실을 보전하고 중요 장기로의 산소 전달을 유지하기 위해 이용되는 구명 요법이다. 수혈의 목적은 헤모글로빈 농도를 증가시킴으로써, 조직으로의 산소 전달을 개선하는 것이다. RBC 수혈은 중환자 관리 설정에서 조직으로의 산소 전달을 증가시켜 결과적으로 조직 산소화를 개선하려는 시도에서 통상적으로 사용된다. 이러한 치료적 접근의 원리는 헤모글로빈의 증가가 혈액의 산소 운반 용량을 증가시키고 따라서 전달-의존적 조직으로 더 많은 산소를 전달할 것이라는 것이다 (Napolitano, L. M., and H. L. Corwin. 2004. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 20:255-268). 그것은 급성 출혈을 겪는 사람들의 많은 생명을 구했다. 혈액 제품 수혈은 또한 많은 외과 수술 동안 및 빈혈 또는 기타 상태가 있는 사람에서, 혈액량을 보전하고 혈액 산소 운반 용량을 증가시키려는 목적에서 흔해졌다 (O'Keefe, S. D., D. L. Davenport, D. J. Minion, E. E. Sorial, E. D. Endean, and E. S. Xenos. Blood transfusion is associated with increased morbidity and mortality after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 51:616-621, 621 e611-613). 수혈이 필요한 환자의 집단은 나이에 따라 증가하고, 복합 동시이환 상태에 있는 고령 환자는 더 높은 수준의 관리를 요구한다.

[0033]

RBC 수혈은 중증 빈혈 환자에서 산소 전달을 개선하기 위해 통상적으로 사용된다. 그러나, 위에서 논의된 바와 같이, 세포로의 산소 이용가능성을 결정하는 다수의 인자들은 헤모글로빈 수준에 의해 신뢰성 있게 평가될

수 없다. 또한, 불균일 흐름 분포, Fahraeus 효과, 및 관강내 당질층 및 혈장 거대분자 사이의 상호작용의 결과로서 적혈구용적률은 대동맥 및 정맥에서보다 모세혈관에서 더 낮다. 게다가, 수혈된 RBC의 유동 특성이 변경될 수 있다. 특히, RBC 변형성의 감소가 RBC 저장 동안 또는 특정 장애로 발생할 수 있다. 이는 또한 미세혈관 흐름에 악영향을 미칠 수 있다. 출혈성 쇼크의 랫트 모델에서, 저장 RBC의 수혈은 신선한 혈액 세포와 대조적으로 미세순환 산소화를 회복시키지 않았다. 게다가, RBC 변형성이 이미 폐혈증에서 변경되어서, 변경된 RBC의 수혈의 유익한 효과는 더욱더 제한될 수 있다 (Piagnerelli, M., K. Zouaoui Boudjeltia, D. Brohee, A. Vereerstraeten, P. Piro, J. L. Vincent, and M. Vanhaeverbeek. 2007. Assessment of erythrocyte shape by flow cytometry techniques. *J Clin Pathol* 60:549-554).

[0034]

급성 혈액 손실 이외의 상태에 수혈이 사용되는 많은 경우에, 그것의 효능을 확립하는 것이 어렵다. 전신 산소 전달이 헤모글로빈 농도, 산소 포화 및 심장 박출량의 곱에 비례하는 것으로 계산할 수 있다. 그러나, 이는 산소를 가장 필요로 하는 조직으로의 산소의 전달을 반영하지 않을 수 있다. 또한, 산소 수송 및 이용의 충분성 및 세포 호흡의 조직 특이적 지표에 내재하는 어려움이 있다. 간단히 말하면, 모든 환자에서 수혈의 효능을 확인하는 양호한 방법이 존재하지 않는다. 그 결과, 수혈된 혈액의 임상적 효능에 대한 현재의 기준은 그것의 물리적 및 생화학적 특성에 초점을 맞추지만 그것의 기능과는 거의 관련이 없다. 임상 실시에서, 의사는 수혈이 효과적인지 여부를 확인하기 위해 혼합 정맥 산소 및 락테이트와 같은 산소화의 기타 대강의 지표의 변화 및 헤모글로빈 농도에 의존한다. 불행히도, 최근의 과학 문헌은, 특히 저하된 중증 환자에서, 특히 미세순환 이상이 있는 저하된 중증 환자에서, 수혈된 RBC가 산소의 비효과적인 수송자일 수 있음을 입증한다 (참고, 예를 들어, Tinmouth, A., D. Fergusson, I. C. Yee, and P. C. Hebert. 2006. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 46:2014-2027).

[0035]

최근의 연구는 외상 환자의 StO₂를 그들이 수혈받을 때 측정했다. 수혈은 어느 환자에서도 산소화를 증가시키는데 실패했다. 사실, 그것은 오래된 (old) RBC를 수령하는 환자에서 말초 조직 산소화의 감소를 야기했다. 이는 수혈이 외상 환자에서 조직 산소화를 개선하는데 비효과적임을 입증하고, 저장 혈액이 실제로 말초 혈관계 및 산소 전달을 악화시킬 수 있음을 시사한다 (Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, and M. A. Schreiber. 2009. Transfusion of aged packed red blood cells results in decreased tissue oxygenation in critically injured trauma patients. *J Trauma* 67:29-32).

[0036]

수혈이 위험과 연관될 수 있다고 알려져 있다. 가장 즉각적 위험인, 용혈성 수혈 반응은, 혈액형 분류 및 매칭의 진보에 의해 크게 제거되었다. 다른 성분에 대한 알레르기 반응은 전형적으로는 항시스타민제 및 스테로이드를 사용하여 적절히 관리된다. 시험 및 공여자 선별 방법의 개선으로부터 감염원 전파 감소가 극적으로 개선되었다. 이는 현재 기타 심각한 위험에 주목한다. RBC 수혈은, 비록 적게 보고될지라도, 수혈-관련 급성 폐 손상 (TRALI)의 드문 유도를 포함하는 유해 효과를 야기할 수 있다. 급성 폐 손상 (ALI) 및/또는 급성 호흡곤란 증후군 (ARDS)과 같이, TRALI은 증가된 폐 내피 투과성, 부종 형성 및 저산소혈증과 부합하지 않는 관류로의 환기로부터 초래되는 것으로 여겨진다. TRALI에서, RBC단위의 저장 동안 방출되는 생리활성 물질 또는 항체에 의해 활성화되는, 백혈구에 의한 증가된 폐 혈관 투과성은, 폐 내피에 대한 주된 '히트'에 겹쳐질 수 있다. 그러나, TRALI의 과정 및 특성, 뿐만 아니라 수혈 연관 순환 과부하 (TACO)로부터의 그것의 분화는 아직 잘 이해되지 않은 상태이다. TACO에서 폐 부종은 RBC수혈 후 혈량과다 상태로 인한 증가된 수압의 결과인 것으로 여겨진다. 그러나, TACO를 TRALI와 구별시키는 보조 특성은 존재하지 않는다 (Cornet, A. D., E. Zwart, S. D. Kingma, and A. B. Groeneveld. Pulmonary effects of red blood cell transfusion in critically ill, non-bleeding patients. *Transfus Med.* 2010 Aug. 1; 20(4):221-6).

[0037]

그러므로, 모든 것이 잘 되어가는 것으로 보이는 경우에도, 수혈이 원치 않는 효과를 야기할 수 있고 심지어는 장애의 악화 또는 조기 사망을 야기할 수 있다는 인식이 증가하고 있다. 수혈된 환자에서의 더 나쁜 결과가 다양한 설정 예컨대 중증 환자, 노인 환자, 심장 수술/외상/정형외과 환자, 및 급성 관상동맥 증후군 환자에서 관찰되었다. 특정 연구에서, 동종 수혈을 받는 환자가 수혈받지 않은 코호트와 비교할 때 사망률이 더 높고, 집중 치료실 (ICU) 입원 위험이 더 높고, 병원 및 ICU 체류가 더 길고, 수술후 감염률이 더 높고, 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS) 발달 위험이 더 높고, 보행하기까지의 시간이 더 길고, 심방세동 발생빈도가 더 높고, 허혈 결과 위험이 더 높았다 (O'Keefe, S. D., D. L. Davenport, D. J. Minion, E. E. Sorial, E. D. Endean, and E. S. Xenos. Blood transfusion is associated with increased morbidity and mortality after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 51:616-621, 621 e611-613). 또한, 전투 사상자에서 동종 혈액 수혈은 악화된 상처 치유, 증가된 수술전후 감염률, 및 더 큰 자원 이용과 연관되었다 (Dunne, J. R., J. S. Hawksworth, A. Stojadinovic, F. Gage, D. K. Tadaki, P. W. Perdue, J. Forsberg, T. Davis, J. W.

Denobile, T. S. Brown, and E. A. Elster. 2009. Perioperative blood transfusion in combat casualties: a pilot study. *J Trauma* 66:S150-156).

[0038]

또한 혈액 수혈은 손상 중증도 및 쇼크의 지수에 대해 제어한 후 약화된 간 및 비장 손상이 있는 환자에서 사망률 및 병원 체류 기간의 강한 독립적 예측인자이다. 수혈-연관된 사망 위험은 비수술적으로 관리된 환자의 아집단에서 최고였다 (Robinson, W. P., 3rd, J. Ahn, A. Stiffler, E. J. Rutherford, H. Hurd, B. L. Zarzaur, C. C. Baker, A. A. Meyer, and P. B. Rich. 2005. Blood transfusion is an independent predictor of increased mortality in nonoperatively managed blunt hepatic and splenic injuries. *J Trauma* 58:437-444; discussion 444-5). 일반적으로, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) 또는 패혈증-관련 장기 부전 평가 (SOFA) 점수에 의해 측정되는, 더욱 중증인 환자는, 더 많은 RBC 수혈을 받았다. 그러나, 기준선 헤모글로빈 수준 및 병의 중증도에 대한 보정 후, 더 많은 RBC 수혈이 더 나쁜 임상 결과와 독립적으로 연관되었다 (Napolitano, L. M., and H. L. Corwin. 2004. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 20:255-268). 무작위 제어 시험은 자유로운 수혈 전략 (헤모글로빈 10 ~ 12 g/dL, 수혈 트리거 (trigger) 10 g/dL) 을 제한적 수혈 전략 (헤모글로빈 7 ~ 9 g/dL, 수혈 트리거 7 g/dL) 과 비교했다. 자유로운 수혈 부문에서 환자는 유의하게 더 많은 RBC 수혈을 받았다. 전체적 병원내 사망률은 제한적 전략 군에서 유의하게 더 낮았다 (Napolitano, L. M., and H. L. Corwin. 2004. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 20:255-268).

[0039]

그러나, 수혈은 외상 환자의 치료에서 매우 흔하다. 전형적으로, 수혈은 급성 혈액 손실의 대체를 위해 먼저 사용된다. 치료 과정 후기에, 환자는 종종 감소된 적혈구용적률을 위해 수혈을 받는다. 이러한 각본에서의 의도는 산소-운반 용량을 증가시키는 것이다. 그러나, 조직 산소화에 대한 저장 RBC 수혈의 효과는 잘 정립되지 않았다. 이전 연구들은 동물 모델에 대해 수행되었고 혼합된 결과가 나왔다. 수혈을 통한 전신 산소 전달의 최대화 전략 및 기타 상해 후 기간에서의 척도가 널리 이용되어 왔다. 그럼에도 불구하고, 결과 연구는 실망스러웠다. 사실, 복수의 전향적 연구들은 혈액 수혈, 복합 장기 부전, 및 사망 사이의 연관성을 밝힌다 (Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, and M. A. Schreiber. 2009. Transfusion of aged packed red blood cells results in decreased tissue oxygenation in critically injured trauma patients. *J Trauma* 67:29-32). 하지 혈관재형성을 위한 수술을 받는 환자에서, 수술중 혈액 수혈을 받은 후 수술후 사망률, 패, 및 감염성 합병증의 위험이 더 높다. 심장 수술 환자에서 수혈은 증가된 사망률, 더 높은 수술후 감염 발생빈도, 지연된 호흡 소생 (support), 더 높은 수술후 감염 위험, 및 더 높은 신부전 위험과 연관되었다. 유사하게, 중환자 관리 환자에서, 수혈은 증가된 전체적 및 ICU 14-일 사망률, 더 높은 28-일 사망률, 더 긴 체류 기간, 더 높은 ARDS 발달 위험, 및 더 높은 혈류 감염 위험과 연관되었다 (O'Keeffe, S. D., D. L. Davenport, D. J. Minion, E. E. Sorial, E. D. Endean, and E. S. Xenos. Blood transfusion is associated with increased morbidity and mortality after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 51:616-621).

[0040]

한 연구는 NIRS 를 사용하여 3 주 초과 동안 저장된 농축 적혈구를 수령한 환자에서 조직 산소화의 유의한 감소를 입증했지만, 산소-운반 용량의 이론적 증가를 고려할 때 산소화의 감소는 직관에 반해 보일 수 있다 (Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, and M. A. Schreiber. 2009. Transfusion of aged packed red blood cells results in decreased tissue oxygenation in critically injured trauma patients. *J Trauma* 67:29-32). 더욱이, 더 새로운 혈액의 수혈은 조직 산소화를 증가시키는데 실패했다. 여러 잠재적 메카니즘이 이들 발견을 설명할 수 있다. 최근의 작업은 저장 후 농축 적혈구에서 유의한 변화를 입증했다. 구체적으로, 적혈구 저장 후 S-니트로소헤모글로빈 농도가 급속히 하락하는 것으로 언급되었다. 감소된 농도는 혈관확장을 국소적으로 제어하는 능력을 제한한다. 감소된 포화의 설정에서, 저장 세포는 흐름을 증가시키므로써 보상할 수 없었다. 적혈구의 분해는 자유 헤모글로빈을 초래한다. 자유 헤모글로빈은 국소적 혈관확장을 방해하는 산화 질소를 제거한다. 이는 수혈과 감소된 장기 기능 및 사망률 사이의 연관성을 입증하는 많은 연구 중 하나이다.

[0041]

수혈이 유해 사례를 야기하는 메카니즘은 완전하게 이해되지 않았고 다인성이다. 혈액 수혈의 면역억제 효과는 관찰된 감염 위험 증가의 원인일 수 있다. 혈액 수혈은 감염의 독립적 위험 인자로 밝혀졌다. 또한, 수혈된 혈액은 실제로 수혈을 가장 필요로 하는 조직에서 미세순환의 기능을 보상할 수 있다. 게다가, 외상 후 최초 24 시간 이내의 동종 혈액 수혈은 증가된 전신 염증 반응 증후군 (SIRS) 및 사망과 연관된다 (Dunne, J. R., D. L. Malone, J. K. Tracy, and L. M. Napolitano. 2004. Allogenic blood transfusion in the first 24 hours after trauma is associated with increased systemic inflammatory response syndrome

(SIRS) and death. *Surg Infect (Larchmt)* 5:395-404). 저장 RBC 의 수혈이, 특히 취약한 환자에서, 미세 순환 흐름 및 산소 이용에 유해 효과를 가질 수 있다는 것에 대한 강력한 증거가 최근에 얻어졌다 (Tinmouth, A., D. Fergusson, I. C. Yee, and P. C. Hebert. 2006. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 46:2014-2027). RBC 의 수혈은, 중증, 비-출혈 환자의 불균일 집단에서, 이전의 심장호흡 상태 및 RBC 저장 시간과 관계없이, 산소화를 감소시킴으로써 폐 손상 점수를, 투여량 의존적으로 및 일시적으로, 증가시킨다 (Cornet, A. D., E. Zwart, S. D. Kingma, and A. B. Groeneveld. Pulmonary effects of red blood cell transfusion in critically ill, non-bleeding patients. *Transfus Med.* 20:221-226, 2010).

[0042]

현재의 관행에서, RBC 는 수집 후 42 일 이하 동안 수혈될 수 있다. 최근의 문헌은 RBC 의 연령이 합병증의 원인이라고 보고했다. 체계적 문헌 리뷰는 성체 환자에서 수혈 후 결과에 대한 RBC 연령의 효과를 평가한 24 개의 연구들을 확인했다. 결과들은 모순된다. 일부 연구들은 수혈받는 성체 환자의 이환률 및 사망률에서 수혈된 RBC 의 연령이 역할을 할 수 있고, 다른 것들은 그렇지 않음을 시사한다. 그러나, 다수의 인자들이 이들 상충되는 데이터를 설명할 수 있다 (Lelubre, C., M. Piagnerelli, and J. L. Vincent. 2009. Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion* 49:1384-1394). 다수의 보고들이 비균일 집단에 대한 RBC 연령을 보고하는 방법에서 차이가 있는 소규모, 관찰상 코호트, 단일 중심 연구였다. 그럼에도 불구하고, RBC 의 장기간 저장이 수혈 후 임상 결과에 유해하게 영향을 미칠 수 있다는 것에 대해 많은 증거가 존재한다.

팩트에서의 연구는 장기간 저장 후 RBC 의 수혈이 철 및 염증에 의해 매개되는 해로운 효과를 야기한다고 보고했다 (Hod, E. A., N. Zhang, S. A. Sokol, B. S. Wojczyk, R. O. Francis, D. Ansaldi, K. P. Francis, P. Della-Latta, S. Whittier, S. Sheth, J. E. Hendrickson, J. C. Zimring, G. M. Brittenham, and S. L. Spitalnik. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood.* 2010 May 27; 115(21):4284-92). 또한 사람에서도 강력한 데이터가 존재한다. 큰 감염이 생긴 환자 (n = 32, 51%) 는 더 많은 단위의 14 일령 초과 (11.7 ± 1 단위 vs. 8.7 ± 0.7 단위, $p = 0.02$) 또는 21 일령 초과 (9.9 ± 1.0 단위 vs. 6.7 ± 0.8 단위, $p = 0.02$) 의 RBC 를 받았지만, 그들의 조기 수혈 요구는 감염 없는 환자보다 높았다 (12.8 ± 0.9 vs. 10.4 ± 0.8 , $p = 0.04$). 잠재적 교란요인을 제어하는 다변수 분석에서, 14 및 21 일령을 초과하는 단위의 수는 여전히 큰 감염에 대한 독립적 위험 인자였다 ((Lelubre, C., M. Piagnerelli, and J. L. Vincent. 2009. Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion* 49:1384-1394). 장기간 동안 (그러나 여전히 현재 수용되는 최대 허용 저장 시간 42 일 이내로) 저장된 혈액의 수혈은 심장 수술을 받는 환자 및 다른 환자 집단에서 증가된 합병증 위험 및 감소된 생존률과 연관되었다. 최근의 연구는 외상 환자가 수혈받을 때 그들의 StO_2 를 측정했다. 3 주령

을 초과하는 RBC 를 받은 환자에서 수혈은 조직 산소화를 전혀 증가시키지 않고 실제로 그것을 감소시켰다. 이는 저장 혈액 중의 인자가 말초 혈관계 및 산소 전달에 영향을 미칠 수 있음을 강력히 시사한다 (Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, and M. A. Schreiber. 2009. Transfusion of aged packed red blood cells results in decreased tissue oxygenation in critically injured trauma patients. *J Trauma* 67:29-32).

[0043]

신체로부터 제거한 후 그리고 저장의 부가 효과로, RBC 는 그들의 생활력 및 기능에 유해하게 영향을 미치는 생화학적 및 생물물리학적 변화 (다수는 비가역적임) 를 겪는다. 이들 유해 변화는 지질의 산화 및 재배열, 단백질의 손실, 및 ATP 및 2,3-디포스포글리세레이트의 고갈을 포함한다. 저장시, RBC 는 소포 탈락 및 강직성 증가에 기여하는 기타 과정을 통해 지속적으로 그들의 막에 결함을 획득한다. 더욱이, 저장 동안, 생리활성 부산물 및 이온 (헤모글로빈, 지질, 및 칼륨) (일부는 염증유발 효과를 가짐) 이 RBC 로부터 방출되고, 저장 혈액 단위에 축적되어, 수용자에서 유해 반응을 야기할 수 있다. 적혈구 변형성 및 응집성이 또한 저장 후 유의하게 영향을 받는 것으로 밝혀졌다. 이들 파라미터는 적혈구가 미세혈관계를 통과하는 능력을 방해하여 국소적 산소 전달 감소를 초래할 것이다 (Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, and M. A. Schreiber. 2009. Transfusion of aged packed red blood cells results in decreased tissue oxygenation in critically injured trauma patients. *J Trauma* 67:29-32). 이들 변화는 집합적으로 "저장 손상(storage lesion)" 으로 호칭된다. 장기간 동안 (그러나 여전히 현재 수용되는 최대 허용 저장 시간 42 일 이내로) 저장된 혈액의 수혈은 심장 수술을 받는 환자 및 다른 환자 집단에서 합병증 위험의 증가 및 생존률의 감소와 연관되었다 (O'Keefe, S. D., D. L. Davenport, D. J. Minion, E. E. Sorial, E. D. Endean, and E. S. Xenos. Blood transfusion is associated with increased morbidity and mortality after lower extremity

revascularization. *J Vasc Surg* 51:616-621). 내생성 RBC 변형성은 미세혈관 혈류에서 중대한 인자로 여겨진다. RBC 수혈은, 아마도 강직화된 RBC 를 더욱 기능적인, 또는 기능장애가 적은, 외인성 RBC 로 교체함으로써, 패혈증 환자에서 RBC 변형성을 개선했다. 그러므로, 수혈은 저장된 RBC 변형성을 손상시킨 경우 환자에서 실시될 때 해로울 수 있다. 이는 RBC 수혈이 설하 미세순환을 그것이 기준선에서 본질적으로 정상일 때에는 감소시키지만 그것이 기준선에서 감소된 때에는 개선할 수 있는 이유를 설명할 수 있다 (Sakr, Y., M. Chierago, M. Piagnerelli, C. Verdant, M. J. Dubois, M. Koch, J. Creteur, A. Gullo, J. L. Vincent, and D. De Backer. 2007. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 35:1639-1644).

[0044] 요약하면, 하기가 밝혀졌다: (1) RBC 수혈은 중증 환자에서, 전체적으로 또는 미세순환의 수준에서, 일관되게 조직 산소 소모를 개선하지 않고; (2) RBC 수혈은 중증 환자에서 임상 결과의 개선과 연관되지 않고 일부 환자에서 더 나쁜 결과를 초래할 수 있고; (3) RBC 수혈에서 개선될 환자를 동정하는 특정 인자를 동정하기 어렵고; (4) RBC 수혈의 효능의 결여는 아마도 저장 시간, 저장 RBC 의 증가된 내피 부착, 저장 혈액 중 자유 헤모글로빈에 의한 산화 질소 결합, 공여자 백혈구, 숙주 염증 반응, 및 감소된 적혈구 변형성과 관련될 것이다,

[0045] 그러므로, RBC 수혈의 안전성 및 효능을 개선하는 새로운 기술이 필요하다. 또한 RBC 수혈이 비효과적이거나 잠재적으로 심지어는 해로운 것으로 밝혀진 상태에서 RBC 수혈을 대체하는 새로운 기술이 필요하다.

[0046] 빈혈 및 혈액 수혈과 연관된 위험으로 인해, 중증 환자에서 빈혈의 대안적 치료법이 탐구되었다. 혈액 대체제를 개발하기 위해 30 년이 넘게 큰 노력이 있었다. 최초로 시험된 대체제는 산소 용해도가 높은 화학물질인, 과불화탄소였다. 과불화탄소의 에멀전인, Fluosol-DA 20% 가 집중적으로 연구되었고, 미국에서 혈관성형술 동안 카테터를 통한 산소 전달에 대해 승인되었다. 그러나, 이러한 에멀전은 혈액 대체제로서는 승인되지 않았는데, 그 이유는 그것이 충분한 산소를 운반하는데 실패했기 때문이다 (Castro, C. I., and J. C. Briceno. 2010. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: review of products and trials. *Artif Organs* 34:622-634). 과불화탄소, 변형 헤모글로빈 또는 기타 물질을 사용하는 많은 기타 접근법들이 개발되었지만, 그 중 어느 것도 효능의 결여 및/또는 독성 때문에 임상 시험이 진행되지 않았다 (Lowe, K. C. 2001. Substitutes for blood. *Expert Opin Pharmacother* 2:1057-1059).

[0047] 또 다른 접근법인, 외인성 인간 재조합 적혈구생성인자 (에포에틴 알파) 의 투여는 망상적혈구 계수 및 혈구용적률 수준을 상승시키고, 중증 환자에서 요구되는 수혈되는 혈액의 단위의 총수를 감소시키는 것으로 밝혀졌다 (Vincent, J. L., J. F. Baron, K. Reinhart, L. Gattinoni, L. Thijs, A. Webb, A. Meier-Hellmann, G. Nollet, and D. Peres-Bota. 2002. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 288:1499-1507). 그러나, 이는 위기의 시간 동안 조직으로의 개선된 산소 전달에 대한 필요성은 해결하지 못한다. 빈혈, 질환 및 수혈용 혈액의 저장은 모두 적혈구를 변경하여 산소를 가장 필요로 하는 조직에 산소를 전달하는 능력을 감소시킨다. 충분한 산소의 결여는 이때 조직, 또한 특히 미세혈관계를 손상시키고, 나아가 산소화를 감소시켜 장기 부전 및/또는 사망을 초래한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0048] 그러므로, 필요한 것은 RBC 의 유연성을 상실한 중증 환자의 미세혈관계를 통한 조직으로의 산소의 전달을 개선하고; 강직화된 RBC 의 유연성을 회복시켜 미세혈관계를 통한 그들의 통과를 촉진하고; 쇼크 위험에 처한 환자에서 조직의 정상적 산소화를 유지함으로써 쇼크의 발생을 방지하고; 국소적 조직 허혈에 의해 야기되는 장애의 위험 예컨대 겸상 적혈구 빈혈 및 말초 동맥 질환의 사지 증후군의 위험에 처한 환자에서 조직의 정상적 산소화를 유지함으로써 질환 합병증의 발달을 방지하고; RBC 수혈의 안전성 및 효능을 둘다 개선하고; 수혈된 RBC 가 산소를 필요로 하는 취약한 조직의 미세순환을 통해 산소를 전달하는 능력을 개선하고; 수혈된 혈액에 대한 저장 손상의 해로운 효과에 대응할 수 있는 약학적 조성물이다.

과제의 해결 수단

[0049] 위태로운 조직의 산소화를 개선하는 방법이 본원에 기재되어 있다. 그 방법은 수혈에 대한 필요를 감소시키고, 혈액 수혈의 안전성 및 효능을 개선하고, 장기 이식을 개선하고, 혈액 및 조직의 산소화에 영향을 미치는 상태 또는 장애를 겪고 있는 환자를 치료하는데 유용하다. 본원에 기재된 방법을 사용하여 치료되는 예시적 상태 또는 장애는, 하기를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다: 빈혈, 외상, 혈량저하증, 염증, 패혈증, 미세

혈관 저하증, 겸상 적혈구 빈혈, 급성 흉부 증후군, 말초 동맥 질환, 심근 경색, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 황반 변성, 급성 호흡곤란 증후군 (ARDS), 복합 장기 부전, 허혈 (치명적 사지 허혈을 포함함), 출혈성 쇼크, 패혈성 쇼크, 산증, 저체온증, 및 빈혈 분해. 본원에 기재된 방법은 또한 수혈이 필요한 환자, 수술 (성형 수술을 포함함) 을 받는 환자, 및 혈액 장애가 있는 환자를 치료하는데 유용하다. 게다가, 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 저장 손상(storage lesion)에 의해 훼손된(compromised) 혈액에 의한 환자 수혈의 유해 효과를 방지하는데 유용하다. 본원에 기재된 조성물 및 방법은 또한 공여자 장기의 기능을 보존하는데 유용하다.

[0050] 본원에 제공된 방법의 하나의 구현예에서, 아래 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체를 함유하는 약학적 조성물의 유효량이 환자에게 투여된다.

[0051] 또다른 구현예에 따르면, 아래 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 함유하는 약학적 조성물은 혈액 또는 혈액 제품, 예컨대 환자 자신의 혈액 또는 혈액 공여자의 혈액과 조합 또는 혼합되고, 조합물이 환자에게 예컨대 혈액 수혈의 형태로 투여된다. 대안적으로, 아래 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 함유하는 약학적 조성물은 환자에게 수혈 전에, 그와 동시에, 또는 직후에 별도로 투여된다.

[0052] 또다른 구현예에 따르면, 아래 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 함유하는 약학적 조성물이 장기 공여자에게 장기 기증 전에 투여되거나, 환자에게 이식될 장기가 아래 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 공중합체로 관류되거나, 또는 아래 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 장기 수용자 환자에게 장기 이식 후에 투여된다.

[0053] 또한 본원에서 제공되는 것은 생물학적 장기가 환자 또는 장기 공여자로부터 제거되고, 아래 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 함유하는 약학적 조성물로 관류되는, 생물학적 장기 조성물이다.

[0054] 본원에 기재된 방법에서 투여되는 약학적 조성물 중 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체는 하기 화학식을 갖는다:

[0055] $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a - (\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b - (\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$

[0056] [식 중, b 는 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 로 표시되는 소수성기, 또는 폴리옥시프로필렌 부분이 분자량이 약 950 ~ 4000, 바람직하게는 약 1200 ~ 3500 이도록 하는 정수이고, a 는 $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})$ 로 표시되는 친수성 부분, 또는 폴리옥시에틸렌 부분이 화합물의 약 50중량% ~ 90중량% 를 구성하도록 하는 정수임]. 상기 공중합체는 바람직한 분자량이 5,000 ~ 15,000 daltons 이다.

[0057] 바람직한 공중합체는 하기 화학식을 갖는 Poloxamer 188 (P188) 이다:

[0058]
$$\begin{array}{c} \text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_a(\text{CHCH}_2\text{O})_b(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_a\text{H} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$

[0059] [식 중, 소수성기 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$, 또는 폴리옥시프로필렌의 분자량은 약 1750 daltons 이고, 화합물의 총 분자량은 약 8400 daltons 임].

[0060] 추가의 바람직한 공중합체는 정제된 P188 이다. 정제된 P188 은 감소된 저 및 고 분자량 오염물을 갖고, 폴리옥시프로필렌/폴리옥시에틸렌 블록 공중합체의 다분산성 값은 약 1.07 이하, 바람직하게는 약 1.05 이하, 또는 약 1.03 이하이며, 이는 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제 5,696,298 호에 기재되어 있다.

발명의 효과

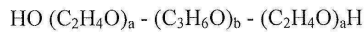
[0061] 위태로운 조직의 산소화를 개선하는 방법이 본원에 기재되어 있다. 그 방법은 수혈에 대한 필요를 감소시키고, 혈액 수혈의 안전성 및 효능을 개선하고, 장기 이식을 개선하고, 혈액 및 조직의 산소화에 영향을 미치는 상태 또는 장애를 겪고 있는 환자를 치료하는데 유용하다. 본원에 기재된 방법을 사용하여 치료되는 예시적 상태 또는 장애는, 하기를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다: 빈혈, 외상, 혈량저하증, 염증, 패혈증, 미세 혈관 저하증, 겸상 적혈구 빈혈, 급성 흉부 증후군, 말초 동맥 질환, 심근 경색, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 황반 변성, 급성 호흡곤란 증후군 (ARDS), 복합 장기 부전, 허혈 (치명적 사지 허혈을 포함함), 출혈성 쇼크, 패혈성 쇼크, 산증, 저체온증, 및 빈혈 분해. 본원에 기재된 방법은 또한 수혈이 필요한 환자, 수술 (성형 수술을

포함함)을 받는 환자, 및 혈액 장애가 있는 환자를 치료하는데 유용하다. 게다가, 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 저장 손상에 의해 훼손된 혈액에 의한 환자 수혈의 유해 효과를 방지하는데 유용하다. 본원에 기재된 조성물 및 방법은 또한 공여자 장기의 기능을 보존하는데 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0062] 위태로운 조직의 산소화를 증강시키는 방법이 본원에서 제공된다. 그 방법은 수혈에 대한 필요를 감소시키고, 혈액 수혈의 안전성 및 효능을 개선하고, 장기 이식을 개선하고, 혈액 및 조직의 산소화에 영향을 미치는 상태 또는 장애를 겪고 있는 환자를 치료하는데 유용하다.
- [0063] 예를 들어, 본원에 기재된 방법은 하기를 포함하나 이에 제한되는 것은 아닌 여러 상태 또는 장애를 치료하는데 유용하다: 빈혈, 외상, 혈량저하증, 염증, 패혈증, 미세혈관 저하증, 겸상 적혈구 빈혈, 급성 흉부 증후군, 말초 동맥 질환, 심근 경색, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 황반 변성, 급성 호흡곤란 증후군 (ARDS), 복합 장기 부전, 허혈 (치명적 사지 허혈을 포함함), 출혈성 쇼크, 패혈성 쇼크, 산증, 저체온증, 및 빈혈 분해. 본원에 기재된 방법은 수혈이 필요한 환자, 수술 (성형 수술을 포함함)을 받는 환자, 및 혈액 장애가 있는 환자를 치료하는데 유용하다. 게다가, 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 저장 손상에 의해 훼손된 혈액에 의한 환자 수혈의 유해 효과를 방지하는데 유용하다. 본원에 기재된 조성물 및 방법은 또한 공여자 장기의 기능을 보존하는데 유용하다.
- [0064] 본원에 제공된 방법의 하나의 구현예에서, 아래 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체를 함유하는 약학적 조성물의 유효량이 환자에게 투여된다. 이러한 방법은 혈액 수혈에 대한 필요를 감소시키거나, 또는 혈액 및 조직의 산소화에 영향을 미치는 상태 또는 장애를 겪고 있는 환자를 치료하는데 유용하다.
- [0065] 또다른 구현예에 따르면, 아래 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 함유하는 약학적 조성물은 혈액 또는 혈액 제품, 예컨대 환자 자신의 혈액 또는 혈액 공여자의 혈액과 조합 또는 혼합되고, 조합물이 환자에게 예컨대 혈액 수혈의 형태로 투여된다. 이러한 방법은 혈액 수혈의 안전성 및 효능을 개선하는데 유용하다.
- [0066] 또다른 구현예에 따르면, 아래 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 함유하는 약학적 조성물은 환자에게 수혈 전에, 그와 동시에, 또는 직후에 별도로 투여된다. 이러한 방법은 혈액 수혈의 안전성 및 효능을 개선하는데 유용하다.
- [0067] 또다른 구현예에 따르면, 아래 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 함유하는 약학적 조성물이 장기 공여자에게 장기 기증 전에 투여되거나, 환자에게 이식될 장기가 아래 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 공중합체로 관류되거나, 또는 아래 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 장기 수용자 환자에게 장기 이식 후에 투여된다.
- [0068] 또한 본원에서 제공되는 것은 생물학적 장기가 환자 또는 장기 공여자로부터 제거되고, 아래 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 함유하는 약학적 조성물로 관류되는, 생물학적 장기 조성물이다.
- [0069] 더욱 구체적으로, 본원에서는 조직 허혈을 방지 또는 감소시키고; 미세혈관 기능과 연관된 빈혈의 경우에 조직 산소화를 증가시키고; RBC에 대한 저장 손상의 효과를 역전시키고, RBC가 조직으로 산소를 전달하는 능력을 증가시키고; 저장 손상이 있는 혈액 수혈의 안전성 및 효과성을 증가시키고; RBC의 부착성 및 변형성에 대한 장애의 효과를 역전 또는 개선하고, 조직으로 산소를 전달하는 그들의 능력을 증가시키고; 빈혈 환자에 대한 혈액 수혈의 효능 및 안전성을 증가시키고; 성분채집술의 효능 및 안전성을 증가시키고; 빈혈 환자에서 적혈구의 효능 및 안전성을 증가시키고; 수술을 받는 환자의 혈액 수혈의 효능 및 안전성을 증가시키고; RBC가 산소를 전달하는 능력을 증가시킴으로써 수술 동안 혈액 수혈에 대한 필요를 감소시키고; RBC의 변형성이 감소되고, RBC가 조직으로 산소를 전달하는 능력이 감소된 상태 하에서 심장 박출량을 개선하고; 성형 및 재건 수술 동안 조직 산소화를 개선하고; 복합 장기 부전을 방지 또는 감소시키고; 이식 이전에 및/또는 동안 장기의 산소화를 개선하고; 겸상 적혈구 빈혈의 위기를 방지 또는 감소시키고; 겸상 적혈구 빈혈의 급성 흉부 증후군의 발발을 방지 또는 감소시키고; 외상 후 ARDS의 발발을 방지 또는 감소시키고; 성형 및 재건 수술에서 피부판으로의 산소 전달을 개선하고; 혈량저하성 (출혈성) 쇼크를 방지하고; 패혈성 쇼크를 방지 또는 감소시키고; 급성 사지 증후군/치명적 사지 허혈의 발발을 방지 또는 감소시키고; 연령 관련 황반 변성 환자에서 시력 악화를 방지 또는 감소시키고; 공여자 장기의 생체내 악화를 방지 또는 감소시키기 위한 방법이 제공된다.
- [0070] 본원에 기재된 방법에서 투여되는 약학적 조성물 중 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체는 하기 화학식

을 갖는 선형 공중합체이다:

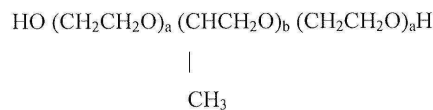


[식 중, b 는 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 로 표시되는 소수성기의 분자량이 약 950 ~ 4000, 바람직하게는 약 1200 ~ 3500 이도록 하는 정수이고, a 는 $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})$ 로 표시되는 친수성 부분이 화합물의 약 50중량% ~ 90중량% 를 구성하도록 하는 정수임].

상기 식으로부터, 통상의 기술자는 정수 "a" 에 대한 값은 주어진 중합체 중 2 개의 인접 폴리옥시에틸렌 단위 간에 상이하거나 (그런 경우에 인접 단위에 대한 정수는 또한 " a^1 " 및 " a^2 " 로 여겨질 수 있고, 이 경우 a^1 및 a^2 는 상이함), 동일할 수 있고 (그런 경우에 인접 단위에 대한 정수는 또한 " a^1 " 및 " a^2 " 로 여겨질 수 있고, 이 경우 a^1 및 a^2 는 동일함); 바람직하게는, "a" 에 대한 2 개의 값은 대략 동일하며, 예를 들어 주어진 중합체 분자 중 2 개의 폴리옥시에틸렌 블록은 분자량이 서로 대략 동일하며, 예를 들어 서로의 약 20% 이내, 더욱 바람직하게는 약 10% 이내임을 이해할 것이다. 중심 소수성기 블록의 양쪽의 "a" 에 관한 상기 논의는 여기 및 중합체 식이 제공된 본 출원의 다른 곳에서 동일하게 적용된다고 이해될 것이다. 상기 공중합체는 바람직한 분자량이 5,000 ~ 15,000 daltons 이다.

폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체는 표면 활성제, 또는 계면활성제이고, 통상의 기술자에게 알려진 표준 기술을 사용하여 에틸렌 옥시드-프로필렌 옥시드 축합에 의해 형성된다. 상기 공중합체는 폴리 (에틸렌 옥시드)-폴리 (프로필렌 옥시드)-폴리 (에틸렌 옥시드) 형태의 삼중블록 공중합체이다.

바람직한 공중합체는 Poloxamer 188 (P188), CAS No. 9003-11-6 이고, 이는 소수성 폴리옥시프로필렌의 중심 블록 및 그의 양 측면의 친수성 폴리옥시에틸렌의 사슬로 구성되는 시판 중인 비이온성 삼중블록 공중합체 계면 활성제이다. Poloxamer 188 은 평균 분자량이 7680 ~ 9510 Daltons 이고, 옥시에틸렌의 중량 퍼센트가 $81.8 \pm 1.9\%$ 이고, 불포화 수준이 0.026 ± 0.008 mEq/g 이고, 하기 화학식으로 표시되는 고체로서 특징지어진다:



[식 중, 소수성기 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 의 분자량은 약 1750 daltons 이고, 화합물의 총 분자량은 약 8400 daltons 임]. P188 은 분자량이 약 8400 g/mol 이고, 폴리 (에틸렌 옥시드)-폴리 (프로필렌 옥시드)-폴리 (에틸렌 옥시드) 중량비가 4:2:4 이다.

추가 바람직한 공중합체는 저 및 고 분자량 오염물이 감소되고, 다분산성이 약 1.07 이하, 바람직하게는 약 1.05 이하, 또는 약 1.03 이하인 정제된 P188 이다. 다분산성은 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)-겔 투과 크로마토그래피로 측정된다. 정제된 P188 은 미국 특허 제 5,696,298 호에 기재되어 있다.

P188

특정 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체가 인간 또는 동물에게 투여될 때 여러 장애에 대해 유익한 생물학적 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 이들 활성은 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 4,801,452, 4,837,014, 4,873,083, 4,879,109, 4,897,263, 4,937,070, 4,997,644, 5,017,370, 5,028,599, 5,030,448, 5,032,394, 5,039,520, 5,041,288, 5,047,236, 5,064,643, 5,071,649, 5,078,995, 5,080,894, 5,089,260, RE 36,665 (5,523,492 의 재발행), 5,605,687, 5,696,298, 6,359,014, 및 6,747,064, 및 국제 출원 PCT/US2005/034790, PCT/US2005/037157 및 PCT/US2006/006862, 및 가 특허 출원 제 60/995,046 호에서 기재되었다.

P188 의 임상 제제는 희석하여 또는 희석하지 않고 투여되는 것이 의도되는 투명, 무색, 멸균, 비-발열성 용액으로서 제형화될 수 있다. 바람직한 용액 농도는 약 15 % 이다. 15% 용액에서, 각각의 100 ml 는 15 g 의 정제된 P188 (150 mg/ml), 308 mg 염화나트륨 USP, 238 mg 구연산나트륨 USP, 36.6 mg 구연산 USP 및 주사용 물 USP Qs ~ 100 ml 를 함유한다. 용액의 pH 는 약 6.0 이고, 삼투도가 312 mOsm/L 이다. 임상 제제는 최적으로는 의도하는 용도에 따라 정균제 또는 보존제를 포함한다.

치료 방법

- [0083] 수혈에 대한 필요를 감소시키고, 혈액 수혈의 안전성 및 효능을 개선하고, 장기 이식을 개선하고, 혈액의 산소화에 영향을 미치는 상태 또는 장애를 겪고 있는 환자를 치료하기 위한 위태로운 조직의 산소화 증강 방법은 환자에게 본원에 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체를 함유하는 약학적으로 허용가능한 조성물의 유효량을 투여함으로써 달성된다. 조성물의 유효량은 직접 환자에게 통상의 기술자에게 잘 알려진 방법에 따라 투여된다. 약학적 조성물은 바람직하게는 정맥내 주입에 의해 투여된다; 그러나, 다른 투여 경로가 고려되고, 바람직한 경로는 환자의 필요 및 질환 상태에 따라 다를 것이다.
- [0084] 본원에 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체가 투여되는 환자는 조직 산소화의 양이 불충분한 임의의 상태를 겪고 있는 인간 또는 비-인간이다.
- [0085] 유효량은 바람직하게는 한 번 또는 여러 번 투여되는 단일 볼러스 (bolus) 주입 또는 연속적 주입과 같은 주입으로서의 투여에 의해 전달된다. 유효량은 주입 지속시간 및 개별 환자의 필요에 따라 바람직하게는 환자의 순환 중 농도 약 0.05 mg/ml ~ 10 mg/ml 를 목표로 한다. 매주, 2 주 또는 3 주 간격의 간헐적 볼러스 주입에 관한 바람직한 구현예에서, 목표 범위는 약 0.5 ~ 5.0 mg/ml 이다. 연속적 주입에 관한 바람직한 구현예에서, 목표 범위는 약 0.1 ~ 1 mg/ml, 바람직하게는 약 0.5 mg/ml 이다. 이들 범위는 제한적인 것으로 의도되지 않고 개별 환자의 필요 및 반응에 따라 다를 것이다. 목표 농도를 달성하기에 충분한 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체의 투여량은 통상의 기술자에 의해 일상적 절차에 따라 용이하게 결정된다. 약학적 조성물은 전형적으로 약 0.5% ~ 15% 의 농도로 투여된다. 조성물은 또한 개별 환자의 필요에 따라 더욱 희석된 또는 더욱 고도로 농축된 투여물로 전달될 수도 있다. 원하는 효과를 유도하는데 요구되는 조성물의 실제 양 또는 투여량은 각각의 개별 환자마다 개체의 반응에 따라 다를 것이다. 결과적으로, 개체에게 투여되는 구체적인 양은 통상의 기술자의 훈련 및 경험에 기초하여 일상적 실험에 의해 결정될 것이다.
- [0086] 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체의 유효량은 조직 허혈의 정도, 질환 상태 및 당업계에 알려진 환자의 체중 및 신장 기능을 포함하나 이에 제한되지는 않는 기타 임상적 인자에 따라 다를 것이다. 본원에 기재된 방법은 원하는 효과를 달성하는데 필요한 만큼 긴 확장된 기간에 걸쳐 한번 또는 여러번 투여되는 단일 연속적 주입, 다중 연속적 주입, 또는 볼러스 투여를 고려한다.
- [0087] 혈액 수혈의 안전성 및 효능의 개선에 관하여, 수혈 전, 동안 또는 후의 조직 산소화의 개선은 환자에게 본원에 기재된 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체를 함유하는 약학적으로 허용가능한 조성물의 유효량을 투여함으로써 달성된다. 조성물의 유효량은 직접 환자에게, 수혈될 혈액과 혼합되어, 투여되거나, 또는 그들의 다양한 조합으로서 투여된다. 위에서 언급된 바와 같이, 바람직한 공중합체는, 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 제형 중에, 실질적으로 정제된 조성물로서 제공되는 P188 이다. 제형은 전형적으로 정맥내 주입에 의해 투여된다; 그러나, 다른 경로가 고려되고, 바람직한 경로는 환자의 필요 및 질환 상태에 따라 다를 것이다.
- [0088] 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체의 유효량은 약학적 조성물을 수혈될 혈액과 직접 혼합함으로써 전달되거나 또는 별도의 주입물로서 수혈 직전에, 수혈과 동시에, 또는 수혈 직후에 또는 그들의 조합으로서 투여된다. 별도의 주입물로서 투여될 때 유효량은 한 번 또는 여러 번 투여되는 단일 볼러스 투여, 또는 한 번 또는 여러 번 투여되는 연속적 주입으로서 투여될 수 있다. 수혈될 혈액과 혼합되든 또는 별도로 투여되든, 유효량은 바람직하게는 수혈되는 환자의 순환 중 농도 0.05 mg/ml ~ 10.0 mg/ml 를 목표로 할 것이다; 그러나, 이러한 범위는 제한적인 것으로 의도되지 않고 개별 환자의 반응 및 필요에 기초하여 다를 것이다. 순환 중 목표 농도는 일반적으로 수혈 후 72 시간 이하 동안 유지된다; 그러나, 이러한 시간은 제한적인 의미가 아니다. 수혈되는 혈액과 혼합되는 약학적으로 허용가능한 공중합체 조성물의 양 또는 목표 농도를 달성하기 위한 투여량은 통상의 기술자에 의해 일상적 절차에 따라 용이하게 결정된다. 약학적으로 허용가능한 공중합체 조성물은 전형적으로 수혈될 혈액과 혼합되거나 또는 별도로 0.5% ~ 15% 의 농도로 투여된다. 조성물은 또한 더욱 희석된 또는 더욱 고도로 농축된 투여물로 전달될 수 있다. 별도로 투여될 때 바람직한 투여 경로는 정맥내 주입이지만, 다른 경로가 또한 사용될 수 있다. 원하는 효과를 유도하는데 요구되는 조성물의 실제 양 또는 투여량은 각각의 개별 환자마다 개체의 반응에 따라 다를 것이다. 결과적으로, 개체에게 투여되는 구체적 양은 통상의 기술자의 훈련 및 경험에 기초하여 일상적 실험에 의해 결정될 것이다.
- [0089] 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체의 유효량은 수혈되는 혈액의 양, 조직 허혈의 정도, 질환 상태 및 당업계에 알려진 환자의 체중 및 신장 기능과 같은 인자를 포함하나 이에 제한되지는 않는 기타 임상적 인자에 따라 다를 것이다. 본원에 기재된 방법은 원하는 효과를 달성하는데 필요한 만큼 긴 확장된 기간에 걸쳐 한번 또는 여러번 투여되는 단일 연속적 주입, 다중 연속적 주입, 또는 볼러스 투여를 고려한다.

- [0090] 본원에 제공된 방법은 인간 및 수의 용도로 응용되는 것으로 이해되어야 한다.
- [0091] 본원에 제공된 약학적 조성물은 피하, 복강내, 근육내, 폐내, 및 정맥내를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 투여 경로에 적합하다. 제형은 단위 또는 다중-투여물 형태로 제공될 수 있고, 종래의 약학적 기술에 의해 제조될 수 있다. 그러한 기술은 활성 성분 및 약학적 담체 또는 부형제를 연합시키는 단계를 포함한다.
- [0092] 비경구 투여에 적합한 제형은, 최적으로 항산화제, 완충제, 정균제 및 제형을 의도하는 투여 경로에 적합하게 만드는 용질을 함유하는, 수성 및 비수성 멸균 주사 용액을 포함한다. 제형은 단위-투여(unit-dose) 또는 다중-투여(multi-dose) 용기 내에, 예를 들어, 밀봉된 앰플 및 바이알, 미리충진된 주사기 또는 기타 전달 장치 내에 제공될 수 있고, 수용액, 건조된 또는 얼려서 건조된 (동결건조된) 상태로 저장되어, 사용 직전에, 오직 멸균 액체 담체, 예를 들어, 주사용 물의 첨가만을 요구할 수 있다.
- [0093] 본원에 제공된 방법은 하기 실시예를 참조하여 추가로 설명되며, 실시예는 어떤 식으로든 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 반대로, 다른 구현예, 변형, 및 그의 등가물이, 본원의 명세서를 읽은 후에, 본 발명의 의미 및/또는 첨부된 청구항의 범위에서 벗어나지 않으면서 통상의 기술자에게 시사될 수 있다고 명백히 이해되어야 한다.
- [0094] **실시예**
- [0095] *실시예 1. 수혈이 필요한 외상 환자*
- [0096] 42-세 남자가 자동차 사고 후에 외상 집중 치료실에 입원된다. 다음 날 그는 혈압 130/65 로 비교적 안정적이고 패혈증의 증거가 없었다. 그러나, 그의 적혈구용적률이 22% 로 하락할 때, 농축된 적혈구의 한 단위의 수혈이 주문된다. 근적외선 조직 분광계를 사용하여 조직 산소 포화 값 (StO₂) 을 기록한다. 분광계를 모지구에 배치한다. 조직 산소화 측정을 연속적으로 실시하고 매 3 분 마다 기록한다. 데이터 수집을 수혈을 시작하기 1 시간 전에 시작하고 수혈이 완료된지 6 시간 후에 종료한다.
- [0097] 수혈 전 기준선 StO₂ 값은 86% ~ 87% 사이에서 변동한다. 39 일령인 농축된 적혈구로 수혈을 실시한다. 환자의 혈압 및 심박동수는 유의하게 변화하지 않는다. 그러나, StO₂ 는 수혈을 시작한지 2 시간 후에 81% 의 값으로 하락한다. 그 때 환자에게 10 분의 시간에 걸쳐 200 mg/kg 의 P188 을 주입한다. 그 후 StO₂ 값은 91% 로 상승하고, 그 수준에서 연구 종료시까지 유지된다. 혈압 및 심박동수가 유의하게 변화하지 않는다.
- [0098] *실시예 2. 수혈이 필요한 외상 환자*
- [0099] 중증 외상 환자에게 한 단위의 농축된 RBC 를 수혈하며, 이는 평균 헤모글로빈을 9.2 g/dl 로부터 10.1 g/dl 로 증가시킨다. 그러나, 산소 전달 (490 ml/분/m²), 산소 소모 (210 ml/분/m²), 또는 혼합 정맥 PO₂ (37 Torr) 에는 변화가 없다. 수혈한지 1 시간 후에, 환자에게 10 분의 시간에 걸쳐 P188 (200 mg/kg) 을 주입한다. 다음 1 시간 내에, 산소 전달은 600 ml/분/m² 로 증가하고, 산소 소모는 300 ml/분/m² 로 증가하고, 혼합 정맥 PO₂ 는 60 Torr 로 증가한다. (PMID: 7120526)
- [0100] *실시예 3. 겸상 적혈구 전구증 환자*
- [0101] 10-세 소녀가 겸상 적혈구 빈혈의 임박한 급성 위기의 전구증 때문에 병원에 온다. 이전의 경험은 그러한 전구증 후에 전형적으로 급성 위기가 뒤따름을 시사했다. 그녀에게 10 분에 걸쳐 P188 (100 mg/kg) 을 주입한 후에 6 시간 동안 30 mg/kg/시간 의 연속적 주입을 실시한다. 전구증이 해소되고, 위기가 발생하지 않는다.
- [0102] *실시예 4. 급성 흉부 증후군 (ACS) 을 방지하는 겸상 적혈구 환자*
- [0103] 겸상 적혈구 고통스러운 위기가 진행 중이어서 입원된, 12-세 소녀에게 새로운 폐 침윤이 발생하고 생명 징후의 악화가 보인다. StO₂ 측정값은 70% 로부터 50% 로 하락한다. 그녀의 동맥 산소 포화는 공격적 호흡 보조법 (aggressive respiratory support) 에도 불구하고 76% 이다. 환자를 1.5 적혈구 부피를 목표로 하는 성분채집 교환 수혈로 치료한다. P188 의 주입을 200 mg/kg/시간 으로 수혈하기 15 분 전에 시작한다. P188 을 프로그래밍가능한 주입 펌프의 도움으로 적절한 수화를 유지하면서 원하는 투여량을 전달하는 농도로 생리식염수로 희석한다. 치료를 시작한지 1 시간 내에 환자 O₂ 포화는 90% 초과이고, StO₂ 는 75% 로 증가했고, 생명 징후는 개선되었다. P188 주입을 12 시간 동안 지속하고, 환자는 지속적으로 개선되고, 과

점도 또는 기타 수혈 관련 합병증의 증거가 존재하지 않는다.

[0104] 실시예 5. 중증 빈혈 환자가 수혈을 거부함

[0105] 67-세 남자가 외과 수술 동안 7 단위 (3500 mL) 의 혈액을 손실하지만, 종교적 이유로 혈액 수혈을 거부한다. ICU 에 도착시 그는 7.9 gm 의 헤모글로빈을 갖고, 빈박 (150-160 박동수/분), 빈호흡 (32-35 호흡수/분), 발한 및 기면 상태이다. 혈압은 130-150/70-90 mm Hg 로 정상이다. 동맥 산소 포화는 95% 이지만, 비강 삽입관에 의해 산소를 3 L/분 으로 호흡한다. 그에게 콜로이드 (2 단위의 헤타스타치) 및 결정질 유체를 150 mL/시간 으로 주입한다. 다음날 아침에, 유체 평형으로 인해 (활동성 출혈이 없었기 때문) 그의 헤모글로빈은 위험 수준, 3.0 g/dL 로 하락한다. 그의 상태를 더 잘 모니터링하기 위해 폐 동맥 카테터를 삽입하고, 그에게 100% 산소를 호흡하게 제공한다. 혼합 정맥 산소 포화 (SvO₂) 는 50% (정상 = 60%-80%) 로 하락하고, TcPO₂ 는 60 이다.

[0106] P188 (200 mg/kg) 을 15 분에 걸쳐 투여한 후에 24 시간 동안 30 mg/kg/시간 의 연속적 주입을 실시한다. SvO₂ 이 1 시간 내에 75% 로 상승하고, TcPO₂ 이 80 으로 상승하여 위험한 상태가 개선된다. 그 후, SvO₂ 가 60% 미만으로 하락할 때 P188 을 30 mg/kg/시간 으로 투여한다. 환자에게 또한 적혈구생성인자, 엽산 및 정맥내 철을 제공하여 적혈구 생산을 자극한다. 그의 헤모글로빈은 점진적으로 증가하고, 그는 10 일 안에 ICU 에서 그리고 8 일 후 병원에서 퇴원한다.

[0107] 실시예 6. 위장 출혈 환자가 수혈을 거부함

[0108] 49-세 남자는 종래의 요법으로 통제되는 위장 (GI) 출혈을 겪는다. 그러나, 그의 헤모글로빈은 4.7 g/dL (적혈구용적률 14%) 로 하락한다. 그는 종교적 이유로 수혈을 거부한다. 폐 및 요골 동맥 카테터를 배치하여 생명 기능을 모니터링한다. 마스크에 의한 산소 투여는 산소의 동맥 부분압 (80 mmHg 에서 350 mmHg 으로), 혈액 산소 함량 (5.2 부피% 에서 6.5 부피% 로) 및 혼합된 정맥 산소 함량 (51 mmHg 에서 80 mmHg 로) 을 증가시킨다. 그러나, 산소는 단독으로는 산소 소모 (190 mL/분 에서 189 mL/분 으로) 를 증가시키는데 실패한다. 환자에게 2 시간에 걸쳐 P188 (500 mg/kg) 을 주입한다. 주입 직후에 그의 산소 소모는 255 mL/분 으로 상승하지만, 그의 혈액 산소 함량 및 심장 박출량은 아주 조금 변화한다. 그는 완전히 회복한다.

[0109] 실시예 7. 성형 수술을 받는 환자

[0110] 48-세 환자가 가슴 재건 수술을 받는다. 성형-재건 수술에 의해 발생하는 수술후 피부판의 연속적 72 시간 NIRS 모니터링으로 조직 저산소증을 탐지할 수 있다. 수술 후 가슴판을 StO₂ 에 대해 연속적으로 모니터링한다. 그 값은 최적의 치유에는 너무 낮은 값인 30% 에서 안정화된다. 환자에게 15 분에 걸쳐 P188 (100 mg/kg) 을 주입한 후 48 시간 동안 30 mg/kg/시간 의 연속 주입을 실시한다. StO₂ 가 60% 로 상승하고, 판이 별 탈없이 치유된다.

[0111] 실시예 8. PAD 환자에게 안정시 통증이 생김

[0112] 59-세 말초 동맥 질환 (PAD) 환자가 병원에 체크인하고 통증을 보고한다. 그의 TcPO₂ 를 측정하고, 너무 낮아서 다리 조직의 불충분한 산소화를 초래하는 것을 발견한다. 환자 다리의 StO₂ 를 또한 측정하고 너무 낮음을 발견한다. 그 후 환자에게 P188 (200 mg/kg) 을 주입한다. 그 결과, TcPO₂ 가 개선되고, 환자의 고통이 중단된다. 다리의 절단이 필수적이지 않다.

[0113] 실시예 9. 패혈증 환자에게 StO₂ 하락이 발생함

[0114] 72-세 여자가 표준 기준에 의해 패혈증 증후군으로 진단받는다. StO₂ 에 의해 측정된 조직 산소화가 60% 로 하락한다. 혈류역학적 프로파일과 혈청 락테이트 수준을 적혈구 제공 전 및 후에 측정한다. 증가된 동맥 및 혼합 정맥 산소 함량에 상응하여, 산소 흡수가 수혈로 증가하는데 실패다. 그 후 그녀에게 P188 (200 mg/kg) 을 주입한다. 그녀의 산소 흡수 및 StO₂ 가 둘다 증가한다.

[0115] 실시예 10. 환자가 치명상을 입고; 기증을 위해 장기 기능을 보존할 필요가 있음

[0116] 32-세 남자가 오토바이 사고로 치명적 두부 손상을 받는다. 뇌사 선언 후, 그의 가족이 그의 장기를 이식용

으로 기증하는데 동의한다. 그는 쇼크 상태이고, 산소호흡기로 유지된다. P188 (500 mg/kg) 을 정맥내 주입하여 신장 및 다른 장기를 이식을 위해 제거하기 전에 허혈성 손상을 방지한다.

[0117]

실시예 11. 정상적 환자

[0118]

정상적 26-세 여자에게 400 mg/kg 의 P188 을 주입한다. 혈액 임의의 생명 징후, 산소 소모, $TcpO_2$ 또는 StO_2 에 변화가 없다.

[0119]

본원에서 언급된 모든 참조는 본원에 참조로 포함된다. 본 방법의 변형 및 변이가 상기 상세한 설명으로부터 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 그러한 변형 및 변이는 첨부된 청구항의 범위에 속하는 것으로 의도된다.