



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103328427 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 25

(21) 申请号 201180064861. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 11. 15

C07C 43/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/413, 519 2010. 11. 15 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 07. 12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/060747 2011. 11. 15

(87) PCT申请的公布数据

W02012/068079 EN 2012. 05. 24

(71) 申请人 马斯特治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·埃马努埃莱

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 杨春刚 黄革生

权利要求书2页 说明书17页

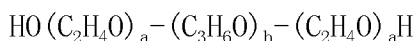
(54) 发明名称

增强受到危害的组织的氧合的方法

(57) 摘要

应用特定聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物作为治疗剂, 通过改善受损红细胞的和 / 或至受到危害的组织的氧气输送以增强受到危害的组织的氧合, 预防诸如贫血症、创伤、血容量不足、炎症、脓毒症、微血管损害、镰状细胞病、急性胸部综合征、外周动脉疾病、心肌梗死、中风、周围血管疾病、黄斑变性、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、多器官衰竭、缺血 (包括严重肢体缺血)、失血性休克、脓毒症性休克、酸中毒、低体温以及贫血腐烂的疾病的出现, 减少输血需求, 改善器官移植和提高输血安全性和有效性的方法。

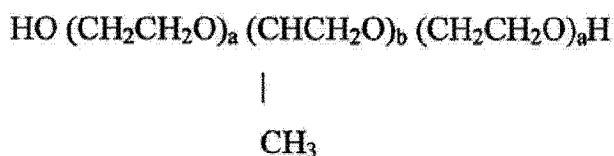
1. 提高输血安全性和有效性的方法,该方法包括给患者施用药物组合物,所述药物组合物包含有效量的具有下述化学式的聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物:



其中 b 是使得由 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 表示的疏水部分具有约 950 至 4000、优选约 1200 至 3500 的分子量的整数,且 a 是使得 $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})$ 表示的亲水部分构成化合物重量的约 50% 至 90% 的整数,以及可药用载体,并且

其中所述药物组合物在输注给患者前与待输血的血液混合,或所述药物组合物在输血前、输血时或紧随输血后施用至患者。

2. 权利要求 1 的方法,其中聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物具有以下化学式:



其中疏水部分 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 的分子量为约 1750 道尔顿,且所述化合物的总分子量为约 8400 道尔顿。

3. 权利要求 1 的方法,其中所述聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物被纯化,以减少低分子量和高分子量污染物,从而多分散性值小于或等于约 1.07。

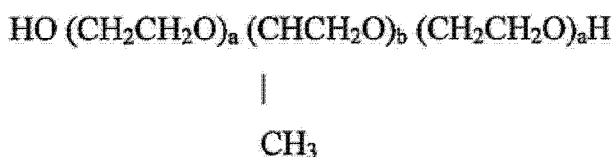
4. 改善患者受到危害的组织氧合的方法,其包括给患者施用药物组合物,所述药物组合物包含有效量的具有下述化学式的聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物:



其中 b 是使得由 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 表示的疏水部分具有约 950 至 4000、优选约 1200 至 3500 的分子量的整数,并且 a 是使得 $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})$ 表示的亲水部分构成化合物重量的约 50% 至 90% 的整数,以及可药用载体。

5. 权利要求 4 的方法,其中所述组织受到贫血症、创伤、血容量不足、炎症、脓毒症或微血管损害的危害。

6. 权利要求 4 的方法,其中所述聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物具有以下化学式:



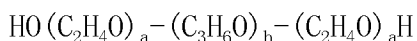
其中疏水部分 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 的分子量为约 1750 道尔顿,且所述化合物的总分子量为约 8400 道尔顿。

7. 权利要求 4 的方法,其中所述聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物被纯化,以减少低分子量和高分子量污染物,从而多分散性值小于或等于约 1.07。

8. 权利要求 4 的方法,其中给患者施用所述药物组合物减轻患者的组织局部缺血。

9. 权利要求 4 的方法,其中给患者施用所述药物组合物减少患者中由降低的组织氧合引起的病患的发生。

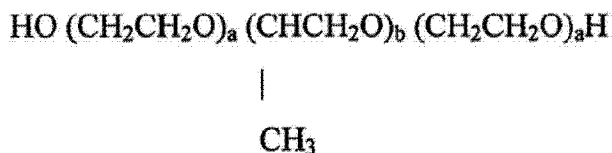
10. 降低向患者输入被贮存损害致损的血液的不利影响的方法,其包括给患者施用药物组合物,所述药物组合物包含有效量的具有下述化学式的聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物:



其中 b 是使得由 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 表示的疏水部分具有约 950 至 4000、优选约 1200 至 3500 的分子量的整数, 并且 a 是使得 $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})$ 表示的亲水部分构成化合物重量的约 50% 至 90% 的整数, 以及可药用载体, 并且

其中所述药物组合物在输注给患者前与待输血的血液混合, 或所述药物组合物在输血前、输血时或紧随输血后施用至患者。

11. 权利要求 10 的方法, 其中所述聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物具有以下化学式:



其中疏水部分 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 的分子量为约 1750 道尔顿, 且所述化合物的总分子量为约 8400 道尔顿。

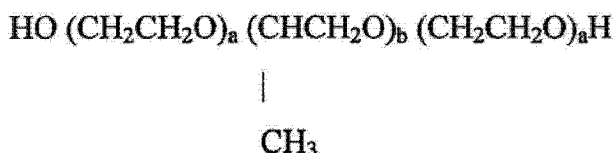
12. 权利要求 10 的方法, 其中所述聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物被纯化, 以减少低分子量和高分子量污染物, 从而多分散性值小于或等于约 1.07。

13. 保持捐献器官功能的方法, 其包括给所述器官供体、移除的器官或器官接受者施用药物组合物, 所述药物组合物包含有效量的具有下述化学式的聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物:



其中 b 是使得由 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 表示的疏水部分具有约 950 至 4000、优选约 1200 至 3500 的分子量的整数, 并且 a 是使得 $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})$ 表示的亲水部分构成化合物重量的约 50% 至 90% 的整数, 以及可药用载体。

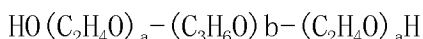
14. 权利要求 13 的方法, 其中所述聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物具有以下化学式:



其中疏水部分 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 的分子量为约 1750 道尔顿, 且所述化合物的总分子量为约 8400 道尔顿。

15. 权利要求 13 的方法, 其中所述聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物被纯化, 以减少低分子量和高分子量污染物, 从而多分散性值小于或等于约 1.07。

16. 组合物, 其包含被灌注的生物器官, 其中所述生物器官已从患者或器官供体中移除, 并用具有下述化学式的聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物灌注:



其中 b 是使得由 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 表示的疏水部分具有约 950 至 4000、优选约 1200 至 3500 的分子量的整数, 并且 a 是使得 $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})$ 表示的亲水部分构成化合物重量的约 50% 至 90% 重量的整数, 以及可药用载体。

增强受到危害的组织的氧合的方法

技术领域

[0001] 本申请涉及特定的聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物作为治疗剂以增强受到危害的组织的氧合的用途。

[0002] 定义

[0003] 本文所用的单数形式术语“a”、“an”和“the”定义为一个（种）或多个（种），并且包括其复数形式，除非根据上下文是不恰当的。

[0004] 本文所用的术语“有效量”定义为组合物的下述量，当将其施与人或动物时改善输血并增加组织氧合。

[0005] 本文所用的术语“患者”定义为人类受试者或兽医医治的受试者。

[0006] 本文所用的术语“输血”定义为涉及输注血细胞的任何方法，包括血浆分离置换法 (apheresis)。

[0007] 本文所用的术语“受到危害的组织”定义为具有减少的氧合或氧合低于正常个体的组织。

背景技术

[0008] 组织灌注

[0009] 本技术领域众所周知，组织灌注在创伤期间是至关重要的。例如，在 1922 年，Blalock 将休克定义为组织灌注失败。在创伤和术后休克的最初血流动力学危机期间，患者经历了心输出量和耗氧量减少。当发展出连续监测时，在初始低血压危机之前即观察到耗氧量下降，随后为心输出量和耗氧量的补偿性增加。这一增加在活下来的个体中比死亡个体中更大。其他研究者报告了在脓毒症、创伤和术后休克的患者中有类似的耗氧量变化。此外，前瞻性试验表明当通过流体和影响肌收缩力的治疗 (inotropic therapy) 增加耗氧量时，生存得以提高（见，例如，Shoemaker, W. C., P. L. Appel, 和 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] 手术创伤期间和紧随其后的耗氧量减少是由血流不足或血流分布不良以及组织灌注减少引起的。这将产生氧气短缺，其可从测得的耗氧量减去对温度和麻醉校正的从患者自身的术前值估测的氧气需要量进行计算。在随后出现多器官功能衰竭的患者中组织氧气短缺比正常恢复的患者中的更大。在致死病例中，其氧气短缺的幅度和持续时间比从多器官功能衰竭存活和恢复的患者的更大。此外，氧债的极早出现表明减少的组织氧合是导致器官衰竭和死亡的主要事件。

[0011] 此外，前瞻性临床试验表明，在创伤患者中以增加耗氧量为目标的治疗降低了死亡率，尤其是当耗氧量保持在超正常值时更是如此。因此证据表明，在面对增加的代谢需要时，由不良分布或不充分的组织灌注所导致的组织氧合减少是产生器官衰竭和死亡的早期致病机理。不充分灌注的可能促进 (contributing) 影响包括 (a) 来自麻醉剂的心肌抑制和代谢抑制；(b) 延迟或未能赶上体液和血液的损失；(c) 由神经机制引起的血管收缩不均；

(d) 由于贫血导致的预先存在的限制 ;(e) 慢性心脏、呼吸和肾功能不足 ;(f) 细胞因子、类花生酸类物质和其他化学介质 ;以及 (g) 不足的心脏和呼吸代偿响应。这些中的前三个可能是最重要的。数据表明,减少的组织氧合与随后的器官衰竭和死亡直接相关。

[0012] 许多研究已经描述了导致多器官衰竭或与多器官衰竭有关的系列复杂变化。基本问题是鉴定导致特定器官系统衰竭的根本致病机制和可能的介质,从而使治疗可以适当地针对首要问题。许多因素影响循环功能和代谢,如年龄、创伤、脓毒症、应激、营养、包括糖尿病在内的代谢性疾病、药物、麻醉剂、药物滥用、血容量不足以及其他相关疾病。这些和许多其它影响可能会限制循环补偿。然而,常见的途径是耗氧的欠债量与器官衰竭和结果有关。此外,氧债是在致命和非致命器官衰竭中观察到的最早循环事件。

[0013] 评估组织氧合和微血管功能的方法和工具已经取得了很大的进展。耗氧量测量与应用经皮、结膜以及皮下氧传感器的组织氧张力测量是一致的。这些研究增加了支持组织缺氧为导致器官衰竭和死亡的首要基础生理事件的证据。增加的心输出量、氧输送和耗氧量可能是基础组织缺氧的生理补偿。

[0014] 目前公认维持足够的组织氧合在重症监护病房中是非常重要的。通过混合静脉血氧饱和度、或中心静脉血氧饱和度获得的静脉血氧测量法为多种类型的休克提供了组织氧合充分性的有用的间接指标 (Reinhart, K., 和 F. Bloos. 2005. The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* 11:259-263)。最近已经开发了用于直接监测组织灌注的方法 (Moore, F. A., T. Nelson, B. A. McKinley, E. E. Moore, A. B. Nathens, P. Rhee, J. C. Puyana, G. J. Beilman, 和 S. M. Cohn. 2008. Massive transfusion in trauma patients: tissue hemoglobin oxygen saturation predicts poor outcome. *J Trauma* 64:1010-1023)。近红外光谱法得到的组织血红蛋白氧饱和度 (StO₂) 在哪些创伤患者将具有不良结果的早期预测中尤其有用。实际上,在一个对此类患者的大规模研究中,StO₂ 是与不良结果 (多器官功能障碍综合征或死亡) 一致的唯一预测因子。低 StO₂ 鉴定了需要大量输血的患者,而持续的低 StO₂ 鉴定了注定会具有不良结果的患者。最终的目的是尽可能早地鉴定这些高危患者,以及开发改善结果的新策略。

[0015] 贫血

[0016] 贫血可被定义为血液中红血细胞 (RBC) 正常数量的减少,或小于血红蛋白的正常量。贫血导致血液携氧能力的降低。这可以被补偿,但它仍然减少储备,并在受影响的患者中增加心脏病发作和其他危及生命的并发症的风险。由于创伤、出血或其他原因的贫血是住进加护病房的危重病患者的共同问题。因为所述疾病增加代谢需求,使得在危重病中贫血的后果复杂化 (Vincent, J. L., J. F. Baron, K. Reinhart, L. Gattinoni, L. Thijs, A. Webb, A. Meier-Hellmann, G. Nolle, 以及 D. Peres-Bota. 2002. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 288:1499-1507)。在危重疾病中的贫血的众多原因中,最重要的一些是感染 (包括脓毒症)、明显或潜在的失血 (包括频繁采血)、内源性促红细胞生成素产生的减少和免疫相关的功能性缺铁。然而,作为这个群体的最佳血红蛋白水平,贫血对危重病患者的发病率和死亡率的具体影响还不完全清楚。在健康个体中,例如,在一个体循环中血液所携带的氧气只有约 25% 被提取 (正常混合静脉氧饱和度为 75% 左右),意味着在血液中存在显著的携氧能力储备。然而,具有健康人能够很好耐受的血红蛋白水平的危重贫血患者可能具有困难,因为他们似乎无法利用储备。

[0017] 为了输送氧气到组织, RBC 必须通过毛细血管直径可能为 3 至 8 μm 的微循环系统。对于 8 μm 的 RBC 而言, 为通过这些狭窄的通道, 它必须保留其变形性。此变形性依赖于多个因素, 包括表面积 - 体积比、膜的弹性以及细胞内粘度。为了保持这些性质, RBC 依赖于葡萄糖的分解代谢, 和通过 Embden-Meyerhoff 途径的高能量的三磷酸腺苷 (ATP) 产生。其正常的双凹形状和变形性的丧失损害 RBC 通过微循环系统输送氧气并从组织中除去二氧化碳的能力。当它们通过脾循环时, 这些衰老的 RBC 和变形不佳的细胞将从循环中移除 (Tinmouth, A., D. Fergusson, I. C. Yee, 以及 P. C. Hebert. 2006. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 46:2014-2027)。

[0018] 因此, 贫血不是组织中氧输送不足的唯一原因。多种严重疾病过程可能损害 RBC 变形性和微循环血流量, 并极大地影响组织氧合。在这种情况下, 输入具有增加的血管粘附力的变形不良 (poorly deformable)、无 2, 3- 二磷酸甘油酸的贮存的 RBC 可能加剧已经存在的微循环功能障碍并进一步损害组织灌注。现有证据表明, 贮存的 RBC 的输注可能对微循环流动和氧利用具有不利影响, 尤其是在脆弱的患者中更是如此。

[0019] 微血管改变的其他原因

[0020] 已经在很多其他情况下发现微血管或微循环的改变 (De Backer, D., J. Creteur, M. J. Dubois, Y. Sakr, 和 J. L. Vincent. 2004. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 147:91-99)。在心衰患者中经常观察到微血管血流的变化, 并且在那些没有存活的患者中更严重。人们长期以来知道, 在患有早期脓毒症性休克的人中血压和氧气可能是正常的, 尽管他们的组织灌注不良。血液在不通过组织的情况下从动脉分流到达静脉, 隐藏了这些患者的微循环故障。用去甲肾上腺素将平均动脉压从 65mmHg 升高至 85mmHg 与心脏指数的升高相关, 但微血管血流维持不变 (Sakr, Y., M. Chierago, M. Piagnerelli, C. Verdant, M. J. Dubois, M. Koch, J. Creteur, A. Gullo, J. L. Vincent, 以及 D. De Backer. 2007. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 35:1639-1644)。

[0021] 已经观察到微循环的改变与高风险手术相关。Jhanji 等 (Jhanji, S., C. Lee, D. Watson, C. Hinds, 和 R. M. Pearse. 2009. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med* 35:671-677) 观察到, 在进行高风险非心脏手术的患者中, 随后发展术后并发症的 14 例患者中的灌注毛细血管密度和比例比术后平安无事的 11 例患者中的低。皮下组织氧合和激光多普勒皮肤血流在各组之间没有差异, 进一步表明了这些方法对于检测异质性 (heterogeneous) 灌注缺乏灵敏度。有趣的是, 全身的氧气输送在各组之间没有显著差异。微循环的改变也可能发生在进行心脏手术 (有或没有心肺分流术) 的患者中。和非心脏手术一样, 手术期间微血管改变的严重程度与峰乳酸盐水平以及术后器官功能障碍的严重程度相关 (De Backer, D., G. Ospina-Tascon, D. Salgado, R. Favory, J. Creteur, 和 J. L. Vincent. 2010. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.*)。

[0022] 红血细胞流变在不同的疾病中会发生变化, 所述疾病包括急性疾病, 如具有因创伤导致的脓毒症或炎症反应、感染、术后状态、脑内出血的患者, 或慢性疾病, 如糖尿病或

末期肾衰竭。多元分析表明,基础病症(脓毒症、急性炎症状态、糖尿病、末期肾衰竭)是这些 RBC 形状异常的主要原因 (Piagnerelli, M., K. Zouaoui Boudjeltia, D. Brohee, A. Vereerstraeten, P. Piro, J. L. Vincent, 和 M. Vanhaeverbeek. 2007. Assessment of erythrocyte shape by flow cytometry techniques. *J Clin Pathol* 60:549-554)。

[0023] 这些微血管改变的血流动力学优化已显示出改善高风险手术患者的结果。虽然全身血流动力学和微血管灌注之间的联系很松散,旨在改善全身血流动力学的干预措施也具有微血管效果,这可能通过独立于全身血流动力学变化的作用介导。

[0024] 综上所述,在危重病患者中经常观察到微循环改变。这些改变特征在于毛细血管密度的减少,以及良好灌注毛细血管附近的非灌注毛细血管灌注异质性的增加。灌注异质性减少比同质减少的灌注更不好耐受。

[0025] 微血管功能的评估

[0026] 由于贫血症和如上所述的其他疾病导致不充分地向组织输送氧,当决定在复苏过程中是否需要输血时,应当监测患者的组织氧合状态,而不是监测血红蛋白,或此外监测血红蛋白。这习惯上通过监测代谢标识(碱剩余/缺失和乳酸盐)来进行,这是间歇性的措施并且因此可能不会与病人的状态同步,以及通过中心静脉或混合静脉血氧饱和度的侵入性监测来进行。

[0027] 最近已经开发了新的技术,如直接电视显微镜或血管闭塞测试的间接近红外光谱法,以更直接地评估人体微循环。直接电视显微术可视地评估微循环的实际状态,而血管闭塞测试评估微血管储备。皮肤中的氧张力 ($TcPO_2$) 测量在组织氧合的评估中是有价值的,如在其中供血不足发生在腿中的周围血管疾病中 (Wattel, F., D. Mathieu, 和 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., 和 A. Carpi. 2004. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease. *Biomed Pharmacother* 58:427-431)。

[0028] 开发了直接显微成像和视频显微镜作为评估人体微细血管功能的方法 (Sakr, Y., M. Chierago, M. Piagnerelli, C. Verdant, M. J. Dubois, M. Koch, J. Creteur, A. Gullo, J. L. Vincent, 以及 D. De Backer. 2007. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 35:1639-1644)。将显微镜探针放在舌头下方,在这里视频捕获靠近表面的血管及微血管活性。计算机计算微循环的几个参数。使用这种技术,在患有脓毒症的危重患者组中研究了微血管功能。RBC 输血对舌下微细血管血流没有直接的影响。然而,有相当大的个体间变异。重要的是,存在二分的反应,即对于在基线有改变的灌注的患者,改善了舌下微细血管灌注,而对于具有维持的基线灌注的患者,则舌下微血管灌注恶化。内源性 RBC 变形性被认为是微细血管血流的一个关键因素。视频显微镜也证实,诸如出血或心源性休克的低流量疾病与动脉直径的进行性下降有关,与功能性毛细血管密度大幅下降(这是由于关闭了一些毛细血管而其它毛细血管保持以减少的流量灌注)有关 (De Backer, D., J. Creteur, J. C. Preiser, M. J. Dubois, 和 J. L. Vincent. 2002. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:98-104)。功能性毛细血管密度减少的严重程度直接与不良结果相关。当全身血流返回时,由于与再灌注相关的炎症反应,微循环变

得更异质化。这些变化并没有受到全身血流动力学变化或使用血管加压剂的影响,而且是通过局部应用乙酰胆碱完全可逆的。还证明,脓毒症性休克幸存者的微循环得以改善,但在死于急性循环衰竭或患有休克消退后多脏器衰竭的患者中没有得到改善。

[0029] 评估微循环的另一种方法是近红外光谱法 (NIRS)。这在肌肉 1cm 深组织处测量血红蛋白饱和度。在计划安排的复苏中, StO_2 和氧气输送之间存在显著的相关性。在分析 150 例创伤患者的观察试验中,在他们最初复苏期间,发现 NIRS 与休克的严重程度相关,并且发现在确定严重程度时比碱缺失更准确 (Moore, F. A., T. Nelson, B. A. McKinley, E. E. Moore, A. B. Nathens, P. Rhee, J. C. Puyana, G. J. Beilman, 和 S. M. Cohn. 2008. Massive transfusion in trauma patients:tissue hemoglobin oxygen saturation predicts poor outcome. *J Trauma* 64:1010-1023)。另一项最近的多中心试验前瞻性地收集了严重受损的创伤患者的组织氧合读数。这项研究发现,连续组织氧合 (如通过 NIRS 测量的) 可如同碱缺失那样预测多器官衰竭和死亡 (Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, 和 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)。这项研究还表明, RBC 输血没能增加 StO_2 , 确认了所述输血无法实现提高氧输送到组织的主要目的。在一些临床试验中已证明 StO_2 在创伤患者中具有高的负面预测值。在认为具有显著的休克风险的患者中,在到达急诊室后第一个小时具有 75% 或更高 StO_2 的患者有 91% 的概率不会发生多器官功能障碍,以及有 96% 的生存机会 (Moore, F. A., T. Nelson, B. A. McKinley, E. E. Moore, A. B. Nathens, P. Rhee, J. C. Puyana, G. J. Beilman, 和 S. M. Cohn. 2008. Massive transfusion in trauma patients:tissue hemoglobin oxygen saturation predicts poor outcome. *J Trauma* 64:1010-1023)。

[0030] 用于评估微循环的诊断工具应当能够检测灌注的异质性。这最好能通过手持微视频显微技术实现。使用 NIRS 的血管闭塞测试来研究微血管反应性,其是微血管功能的另一个重要但不同的方面。

[0031] 输血

[0032] 输血是二十世纪医学的重大胜利之一。RBC 输血是一种挽救生命的治疗方法,其运用在许多危重病患者的护理期间,以补充血液损失和维持重要器官的氧输送。输血的目的是为了增加血红蛋白浓度,从而提高输送到组织的氧气。在重症监护设置中通常使用 RBC 输血,以增加向组织的氧气输送,并由此改善组织氧合。这种治疗方法的原理是血红蛋白的增加将增加血液的携氧能力,并由此向输送依赖性组织提供更多的氧气输送 (Napolitano, L. M., 和 H. L. Corwin. 2004. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 20:255-268)。它已经挽救了许多遭受急性出血的患者的生命。在许多外科手术期间和贫血或其他疾病患者中,输注血液制品也已成为常见,其目的是补偿体积和提高血液携氧能力 (O' Keefe, S. D., D. L. Davenport, D. J. Minion, E. E. Sorial, E. D. Endean, 和 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)。需要输血的患者人群随年龄稳步增长,患有多并发疾病的老年患者需要更高水平的护理。

[0033] 在患有贫血的急性病患者中,通常应用 RBC 输血来改善氧气输送。然而,如上面

所讨论的那样,许多决定细胞的氧气可利用度的因素可能无法可靠地通过血红蛋白水平来评估。此外,由于异质性的血流分布、Fahraeus 效应、以及腔内糖萼与血浆大分子之间的相互作用,毛细血管中的血细胞比容比大动脉和静脉中的更低。此外,输入的 RBC 的流变学性质可能会发生改变。特别是,RBC 变形性的降低可能会发生在 RBC 储存期间或某些疾病中。这也可能不利地影响微血管流量。在大鼠失血性休克模型中,与新鲜的血细胞相比,输入贮存的 RBC 没有恢复微循环氧合。此外,在脓毒症中红细胞变形性已经改变,输入已改变的 RBC 的有利作用可能更为有限 (Piagnerelli, M., K. Zouaoui Boudjeltia, D. Brohee, A. Vereerstraeten, P. Piro, J. L. Vincent, 和 M. Vanhaeverbeek. 2007. Assessment of erythrocyte shape by flow cytometry techniques. *J Clin Pathol* 60:549-554)。

[0034] 在输血用于急性失血以外疾病的许多情况下,难以建立其疗效。人们可以计算出全身氧输送,因其与血红蛋白浓度、氧饱和度和心输出量的乘积成比例。然而,这可能没有反映出到达最需要氧气的组织的氧气输送。此外,细胞呼吸和氧气运输及利用充分性的组织特异性指标存在固有的困难。简单地说,没有在所有患者中测定输血功效的好办法。结果,目前用于输血临床疗效的标准集中于其物理和生化特性,而很少涉及其功能。在临床实践中,医生依靠血红蛋白浓度,以及其它氧合粗标记(如混合静脉血氧和乳酸盐)的变化来确定输血是否有效。不幸的是,最近的科学出版物表明,输入的 RBC 可能无法有效输送氧气,尤其是在微循环异常的缺乏抵抗力的危重病患者中更是如此(参见,例如 Tinmouth, A., D. Fergusson, I. C. Yee, 和 P. C. Hebert. 2006. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 46:2014-2027)。

[0035] 最近的一项研究测量了创伤患者输血时的 StO₂。输血没有增加任何患者的氧合。事实上,在接受年长 RBC 的患者中,其引起外周组织氧合的降低。这证实输血不能有效改善创伤患者的组织氧合,并提示贮存的血液实际上可能使外周脉管系统和氧气输送恶化 (Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, 和 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] 已知输血可伴有风险。最直接的危险,即溶血性输血反应,已经通过血液分型和匹配的进步而在很大程度上得以消除。对其他成分的过敏反应通常通过用抗组胺药和类固醇足以处理。通过改进测试和供体选择方法,在减少传染性病原体的传播方面得到了极大的改善。现在已经将注意力集中于其他严重危害。RBC 输血可能造成的不利影响包括稀有的(尽管可能是低估的)输血相关的急性肺损伤 (TRALI) 的诱导。与急性肺损伤 (ALI) 和/或急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 一样,TRALI 被认为是由肺内皮细胞通透性增加、形成水肿以及与低氧血症不匹配的通气灌注所引起。在 TRALI 中,肺血管对白细胞的通透性增加,这是由抗体或 RBC 单位在存储期间释放的生物活性物质活化的,其可以叠加为对肺内皮的主要“打击”。然而,TRALI 的过程和特点,以及其与输血相关的循环超负荷 (TACO) 之间的区别仍然知之甚少。TACO 中的肺水肿被认为是由 RBC 输血后高血容量状态导致的流体静力压增加的结果。然而,没有区别 TACO 和 TRALI 标记特征 (Cornet, A. D., E. Zwart, S. D. Kingma, 和 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] 因此,越来越多地认识到即使事情表面上顺利进行时,输血也可能不会产生预

期的效果,甚至可能造成疾病的恶化或过早死亡。已经在各种情况中,例如危重患者、老年患者、心脏手术/创伤/骨科手术患者、以及急性冠脉综合征患者中观察到输血患者更糟糕的结果。在某些研究中,与未输血组相比,接受异体输血的病人有更高的死亡率、更高的进入重症监护病房(ICU)的风险、在医院和ICU呆更长的时间、更高的术后感染率、更高的发展成人呼吸窘迫综合征(ARDS)的风险、至下床活动的时间更长、更高的房颤发生率,以及更高的局部出血结果风险(O'Keefe, S. D., D. L. Davenport, D. J. Minion, E. E. Sorial, E. D. Endean, 和 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)。此外,在战斗伤亡中的异体输血与不良的伤口愈合、增加的手术期感染率以及更大的资源利用率相关(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, 和 E. A. Elster. 2009. Perioperative blood transfusion in combat casualties: a pilot study. *J Trauma* 66: S150-156)。

[0038] 输血还是肝脏和脾脏钝性损伤患者死亡率和住院时间(就休克和受到危害的严重程度控制后)的强的独立预测指标。非手术治疗的患者子集中,输血相关的死亡风险最高(Robinson, W. P., 3rd, J. Ahn, A. Stiffler, E. J. Rutherford, H. Hurd, B. L. Zarzaur, C. C. Baker, A. A. Meyer, 和 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)。一般而言,更严重的患者,如通过APACHE II(急性生理和慢性健康评估II)或脓毒症相关器官衰竭评估(SOFA)评分所测量的,接受了更多的RBC输血。然而,即使就基线血红蛋白水平和疾病严重程度校正后,更多的RBC输血独立地与更差的临床结果相关(Napolitano, L. M., 和 H. L. Corwin. 2004. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 20: 255-268)。一项随机对照的试验比较了宽松的输血策略(血红蛋白10-12g/dL,输血指征为10g/dL)和限制性输血策略(血红蛋白7-9g/dL,输血指征为7g/dL)。在宽松输血支臂的患者接收显著更多的RBC输血。在限制性策略组中,总的院内死亡率显著更低(Napolitano, L. M., 和 H. L. Corwin. 2004. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 20: 255-268)。

[0039] 然而,输血在创伤患者的治疗中是很常见的。通常情况下,输血首先用于替代急性失血。在后来在治疗过程中,患者经常由于血细胞比容降低而接受输血。这种情况下的意图是增加携氧能力。然而,贮存的RBC输血对于组织氧合的实际效果还不完全清楚。以往的研究已进行了动物模型研究,结果好坏不一。在伤后期间通过输液和其它措施最大化全身氧输送的策略已被广泛采用。然而,结果研究一直令人失望。事实上,多个回顾性研究显示输血、多器官衰竭以及死亡之间的关联(Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, 和 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)。在进行下肢血管再形成手术的患者中,接受手术输血后有较高的术后死亡率、肺和感染并发症的风险。心脏手术患者的输血与死亡率增加、更高的术后感染的发病率、延长的呼吸支持、更高的术后感染风险、以及更高的肾衰竭风险相关。类似地,在危重病患

者中,输血与升高的整体及 ICU14 天死亡率、更高的 28 天死亡率、更长的住院时间、更高的发展 ARDS 的风险、以及更高的血液感染发生率相关 (O' Keefe, S. D., D. L. Davenport, D. J. Minion, E. E. Sorial, E. D. Endean, 和 E. S. Xenos. Blood transfusion is associated with increased morbidity and mortality after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 51:616-621)。

[0040] 一项研究采用 NIRS 证实患者在接受贮存超过三个星期的压积红细胞后组织氧合显著下降,虽然氧合的减少与理论上增加携氧能力的直觉考虑相悖 (Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, 和 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)。此外,新血液的输血没有增加组织氧合。几个潜在的机制可以解释这些发现。最近的研究工作已经证实压积红细胞在贮存后显著变化。具体来说,已经注意到在红细胞贮存后 S-亚硝基血红蛋白浓度迅速下降。浓度下降限制局部控制血管扩张的能力。在饱和度下降的情况下,贮存的细胞将无法通过增加流量来补偿。红细胞的破裂产生游离血红蛋白。游离血红蛋白清除一氧化氮,阻碍局部血管舒张。这是证实了输血和器官功能下降和死亡率之间关联的多个研究之一。

[0041] 输血产生的不良事件的机制尚不完全清楚,且存在多个因素。输血的免疫抑制作用可能是所观察到的感染风险增加的原因。输血已被证明是感染的独立危险因素。此外,输入的血液实际上可能危及在最需要它的组织中的微循环功能。此外,在创伤后的首个 24 小时内的异体输血与升高的全身炎症反应综合征 (SIRS) 及死亡相关 (Dunne, J. R., D. L. Malone, J. K. Tracy, 和 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)。最近得到了令人信服的证据,表明贮存的 RBC 输血可能对微循环血流和氧的利用产生不利影响,尤其是在脆弱的患者中更是如此 (Tinmouth, A., D. Fergusson, I. C. Yee, 和 P. C. Hebert. 2006. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 46:2014-2027)。在危重疾病、非出血患者的异质群体中,RBC 输血减少氧合,从而增加肺损伤评分,这是剂量依赖性且瞬时的,独立于先前的心肺状态以及红细胞贮存时间 (Cornet, A. D., E. Zwart, S. D. Kingma, 和 A. B. Groeneveld. Pulmonary effects of red blood cell transfusion in critically ill, non-bleeding patients. *Transfus Med.* 20:221-226, 2010)。

[0042] 在当前的实践中,RBC 可以在收集后 42 天内输血。最近的文献报道,红细胞的年龄促进并发症。系统性的文献综述确定了 24 项研究,这些研究评估了 RBC 年龄在给成年患者输血后对结果的影响。研究结果是矛盾的。一些研究表明,所输入的 RBC 的年龄对接受输血的成年患者的发病率和死亡率可能有影响,有的则认为没有。然而,许多因素可以解释这些相互矛盾的数据 (Lelubre, C., M. Piagnerelli, 和 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)。许多报告是小观察组群、单中心的群体异质的研究、以及 RBC 年龄报告方法不同。尽管如此,有大量证据表明,长时间贮存的 RBC 输血后可能对临床结果产生不利

影响。一项针对大鼠的研究表明,长期贮存后的 RBC 输血产生由铁和炎症介导的有害影响 (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, 和 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)。也存在针对人的令人信服的数据。出现严重感染的患者 ($n=32$, 51%) 接受了更多单位的大于 14 日龄的红细胞 (11.7 ± 1 单位对 8.7 ± 0.7 单位, $P=0.02$) 或大于 21 日龄的红细胞 (9.9 ± 1.0 单位对 6.7 ± 0.8 单位, $P=0.02$), 但其总的早期输血需求高于无感染的患者 (12.8 ± 0.9 对 10.4 ± 0.8 , $P=0.04$)。在控制了潜在混杂因素的多变量分析中, 超过 14 天和 21 天龄的单位数仍然是严重感染的独立危险因素 (Lelubre, C., M. Piagnerelli, 和 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)。已将输入长期贮存的血液 (但仍然在目前接受的最长贮存时间 42 天之内) 与接受心脏手术的患者和其他患者人群中并发症风险的升高及生存率的降低相关联。最近的一项研究测量了创伤患者输血时的 StO_2 。输血未增加组织氧合, 并且在接收超过三周龄的 RBC 的患者中实际上降低了组织氧合。这高度提示贮存血液中的因子可能会影响到周围脉管和氧气输送 (Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, 和 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] 从体内移除以及增加了贮存的影响后, RBC 会进行生物化学和生物力学的变化 (许多是不可逆的), 这会不利地影响其活力和功能。这些不利的变化包括脂质的氧化和重排、蛋白质损失以及 ATP 和 2, 3- 二磷酸甘油酸的消耗。在贮存中, RBC 通过脱落囊泡和其他有助于增加刚性的过程不断地获得膜的缺陷。此外, 在贮存期间, 生物活性副产物和离子 (血红蛋白、脂类和钾), 它们中的一些具有促炎作用, 从 RBC 中释放并积聚在贮存血液单位中, 由此引起接受者的不良反应。还表明红细胞变形性和聚集也在贮存后受到显著影响。这些参数会妨碍红细胞穿越微血管的能力, 导致局部氧气输送的降低 (Kiraly, L. N., S. Underwood, J. A. Differding, 和 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)。这些变化被统称为“贮存损害”。已将输入长期贮存的血液 (但仍然在目前接受的最长贮存时间 42 天之内) 与接受心脏手术的患者和其他患者人群中并发症风险的升高及生存率的降低相关联 (O' Keefe, S. D., D. L. Davenport, D. J. Minion, E. E. Sorial, E. D. Endean, 和 E. S. Xenos. Blood transfusion is associated with increased morbidity and mortality after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 51:616-621)。内源性 RBC 变形性被认为影响是微细血管血流的关键因素。脓毒症患者中的 RBC 输血改善了 RBC 的变形性, 这可能是由于更多有功能的、或更少功能异常的外源性 RBC 取代了僵化的 RBC。因此, 当给患者输入在贮存时损害了 RBC 变形性的血液时, 输血可能是有害的。这也许可解释以下现象: 当其基本上在正常基线时, RBC 输血可能会降低舌下微循环, 而当其降低在基线以下时, 则能得到改

善 (Sakr, Y., M. Chierago, M. Piagnerelli, C. Verdant, M. J. Dubois, M. Koch, J. Creteur, A. Gullo, J. L. Vincent, 和 D. De Backer. 2007. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. Crit Care Med 35:1639-1644)。

[0044] 总之,已表明:(1)RBC 输血并不能总是在危重病患者中改善组织耗氧量,无论是全身的还是在微循环水平;(2)RBC 输血与危重疾病临床结果的改善没有关联,并可能在一些患者中导致更糟糕的结果,(3)难以确定可用于鉴定能从 RBC 输血中获得改善的患者的具体因素;及(4)RBC 输血疗效的缺乏可能与贮存时间、贮存 RBC 的增加了的内皮粘附、贮存血液中一氧化氮与游离血红蛋白的结合、供体白细胞、宿主的炎症反应以及降低的红细胞变形性相关。

[0045] 因此,需要新的技术,以提高 RBC 输血的安全性和有效性。也需要新的技术,以在表明 RBC 输血无效或可能甚至有害的情况下替换 RBC 输血。

[0046] 由于贫血和输血相关的风险,已探索了危重疾病中贫血的替代治疗。许多努力已经花费超过 30 年来开发血液替代品。试过的第一代用品为全氟化碳,其为具有高氧溶解度的化学品。对全氟化碳的乳液即 Fluosol-DA20% 进行了广泛的研究,并在美国被批准用于通过导管在血管成形术期间输送氧气。然而,这种乳液没有被批准作为血液的替代品,因为它不能携带足够的氧气 (Castro, C. I., 和 J. C. Briceno. 2010. Perfluorocarbon-based oxygen carriers:review of products and trials. Artif Organs 34:622-634)。已经开发了使用全氟化碳、修饰的血红蛋白或其他物质的许多其他的方法,但因缺乏疗效和/或由于毒性而没有进入临床试验中 (Lowe, K. C. 2001. Substitutes for blood. Expert Opin Pharmacother 2:1057-1059)。

[0047] 另一种方法,施与外源性重组人促红细胞生成素(促红细胞生成素 α) 已显示能够提高网织红细胞计数和血细胞比容水平,以及减少危重病患者需要输血的单位总数 (Vincent, J. L., J. F. Baron, K. Reinhart, L. Gattinoni, L. Thijs, A. Webb, A. Meier-Hellmann, G. Nollet, 和 D. Peres-Bota. 2002. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA 288:1499-1507)。然而,这并没有解决在危机时期需要改善向组织的氧输送的需求。贫血、疾病和输血血液的贮存都可能改变红血细胞,使他们更不能输送氧气到最需要的组织。缺乏充足的氧气然后进一步损伤组织,特别是微脉管系统,从而导致氧合进一步减少,引起器官衰竭和/或死亡。

[0048] 因此,所需要的是一种药物组合物,其可通过丧失了 RBC 柔性的危重病患者的微脉管改善氧气至组织的输送;使僵化 RBC 恢复柔性,促进它们通过微脉管;在有休克风险的患者中维持正常的组织氧合,由此预防发展为休克;在有罹患局部组织缺血所造成的疾病(如镰状细胞病和外周动脉病的急性肢体综合症)风险的患者中维持正常的组织氧合,从而防止疾病并发症的发展;改善 RBC 输血的安全性和有效性;改善输注的 RBC 通过需要氧气的脆弱组织的微循环输送氧气的的能力;以及应对贮存损害对所输注血液的有害影响。

[0049] 发明概述

[0050] 本文描述了用于改善受到危害的组织的氧合的方法。该方法可用于减少输血需求,提高输血的安全性和有效性,改善器官移植,以及用于治疗罹患影响血液和组织氧合的病患或疾病的患者。可用本文所述方法治疗的示例性病患或病症包括但不限于:贫血症、创伤、血容量不足、炎症、脓毒症、微血管损害、镰状细胞病、急性胸部综合征 (acute chest

syndrome)、外周动脉疾病、心肌梗死、中风、周围血管疾病、黄斑变性、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、多器官衰竭、缺血(包括严重肢体缺血)、失血性休克、脓毒症性休克、酸中毒、低体温以及贫血腐烂(anemic decomposition)。本文描述的方法还可用于治疗需要输血的患者、进行手术治疗(包括整形外科手术)的患者以及血液疾病患者。此外,在一个实施方案中,本文描述的方法用于预防向患者输入被贮存损害致损的血液的不利影响。本文所描述的组合物和方法也可用于保持供体器官的功能。

[0051] 在本文所提供的方法的一个实施方案中,给患者施用有效量的含有下文所述的聚氧乙烯/聚氧丙烯共聚物的药物组合物。

[0052] 根据另一实施方案,将含有下文所述的聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物的药物组合物与血液或血液制品(诸如患者自身的血液或献血者的血液)组合或混合,并将该组合产品以例如输血的形式施用至患者。备选地,在输血前、输血时或输血后立即将含有下文所述的聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物的药物组合物独立地施用至患者。

[0053] 根据另一实施方案,将含有下文所述的聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物的药物组合物在捐献器官前施用至器官捐献者,用下文所述的聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物灌注待移植到患者的器官,或在器官移植后将下文所述的聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物施用至器官接受患者。

[0054] 本文还提供了生物器官组合物,其中该生物器官已从患者或器官捐献者中移除,并用含有下文所述的聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物的药物组合物灌注。

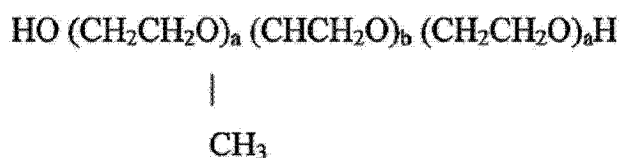
[0055] 本文所描述的方法中施用的药物组合物中的聚氧乙烯/聚氧丙烯共聚物具有下述化学式:

[0056] $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a-(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b-(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$

[0057] 其中 b 是使得由 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 表示的疏水部分或聚氧丙烯部分具有约 950 至 4000 道尔顿、优选约 1200 至 3500 道尔顿的分子量的整数,且 a 是使得 $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})$ 表示的亲水部分或聚氧乙烯部分构成化合物重量的约 50% 至 95% 的整数。共聚物具有在 5000 至 15000 道尔顿之间的优选分子量。

[0058] 优选的共聚物是泊洛沙姆 188 (Poloxamer 188 ;P188),其具有以下化学式:

[0059]



[0060] 其中疏水部分 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 或聚氧丙烯的分子量为约 1750 道尔顿,且该化合物的总分子量约为 8400 道尔顿。

[0061] 更优选的共聚物为纯化的 P188。纯化的 P188 减少了低分子量和高分子量污染物,其中聚氧丙烯/聚氧乙烯嵌段共聚物的多分散性值小于或等于约 1.07,优选小于或等于约 1.05,或小于或等于约 1.03,如美国专利 5,696,298 所述,该专利在此引入本文作为参考。

[0062] 详细说明

[0063] 本文提供了改善受到危害的组织的氧合的方法。该方法可用于减少输血需求,提高输血的安全性和有效性,改善器官移植,以及用于治疗罹患影响血液和组织氧合的病患或疾病的患者。

[0064] 例如,可用本文所述方法治疗多种病患或病症,包括但不限于:贫血症、创伤、血容量不足、炎症、脓毒症、微血管损害、镰状细胞病、急性胸部综合征、外周动脉疾病、心肌梗死、中风、周围血管疾病、黄斑变性、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、多器官衰竭、缺血(包括严重肢体缺血)、失血性休克、脓毒症性休克、酸中毒、低体温以及贫血腐烂。本文描述的方法还可用于治疗需要输血的患者、进行手术治疗(包括整形外科手术)的患者以及血液疾病患者。此外,在一个实施方案中,本文描述的方法用于预防向患者输入被贮存损害致损的血液或血液制品的不利影响。本文所描述的组合物和方法也可用于保持供体器官的功能。

[0065] 在本文所提供的方法的一个实施方案中,给患者施用有效量的含有下文所述的聚氧乙烯/聚氧丙烯共聚物的药物组合物。该方法可用于降低输血的需求,或用于治疗罹患影响血液和组织氧合的病患或疾病的患者。

[0066] 根据另一实施方案,将含有下文所述的聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物的药物组合物与血液或血液制品(诸如患者自身的血液或献血者的血液及)组合或混合,并将该组合产品以例如输血的形式施用至患者。该方法可用于改善输血的安全性和有效性。

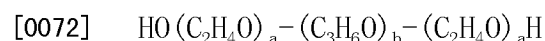
[0067] 根据另一实施方案,在输血前、输血时或输血后立即将含有下文所述的聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物的药物组合物独立地施用至患者。该方法可用于改善输血的安全性和有效性。

[0068] 根据另一实施方案,将含有下文所述的聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物的药物组合物在捐献器官前施用至器官捐献者,将待移植到患者的器官用下文所述的聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物灌注,或在器官移植后将下文所述的聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物施用至器官接受患者。

[0069] 本文还提供了生物器官组合物,其中该生物器官已从患者或器官捐献者中移除,并用含有下文所述的聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物的药物组合物灌注。

[0070] 更具体地,本发明提供用于下述的方法:预防或减少组织缺血;在与受损的微血管功能相关的贫血情况下增加组织氧合;逆转贮存损害对RBC的影响,并增加RBC向组织输送氧气的的能力;提高输注具有贮存损害的血液的安全性和有效性;逆转或改善疾病对RBC变形性和粘附的影响,并提高其向组织输送氧气的的能力;提高贫血患者输血的有效性和安全性;提高血浆分离置换法的有效性和安全性;提高贫血患者中红细胞交换的有效性和安全性;提高正进行手术的患者中输血的有效性和安全性;通过提高RBC输送氧气的的能力,从而减少手术过程中的输血需求;在RBC变形性降低以及RBC输送氧气到组织的能力降低的情况下,提高心输出量;在整形和重建手术中改善组织氧合;预防或减少多器官衰竭;在器官移之前和/或期间改善器官氧合;预防或减少镰状细胞病危象;预防或减少镰状细胞病的急性胸部综合征的发展;预防或减少创伤后ARDS的发展;在整形和重建手术中改善氧气至皮瓣的输送;预防低血容量性(出血性)休克;预防或减少脓毒症性休克;预防或减少急性肢体综合征/严重肢体缺血的发展;预防或减少年龄相关性黄斑变性患者的视力退化;以及预防或减少捐献器官的体内恶化。

[0071] 本文所描述的方法中施用的药物组合物中的聚氧乙烯/聚氧丙烯共聚物是具有下述化学式的线性共聚物:



[0073] 其中b是使得由 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ 表示的疏水部分具有约950至4000道尔顿、优选约1200

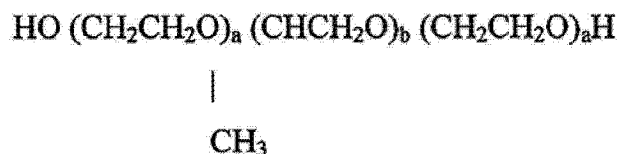
至 3500 道尔顿的分子量的整数,且 a 是使得 (C_2H_4O) 表示的亲水部分构成化合物重量的约 50% 至 95% 的整数。

[0074] 从上式,本领域普通技术人员将会理解,给定聚合物中的整数“a”的值在两侧的聚氧乙烯单元中可能不同(在此情况下,两侧单元中的整数还可以被视为“ a^1 ”和“ a^2 ”,其中 a^1 和 a^2 不同),或者可以是相同的(在此情况下,两侧单元中的整数也可以被视为“ a^1 ”和“ a^2 ”,其中 a^1 和 a^2 是相同的);优选地,“a”的这两个值是大致相同的,例如,使得在给定的聚合物分子中,这两个聚氧乙烯嵌段分子量彼此大致相等,例如在彼此的约 20% 之内,更优选为约 10% 之内。应当理解,就中心疏水部分嵌段每一侧中“a”的上述讨论同样适用于这里和本申请中提供了聚合物通式的其它地方。共聚物的优选的分子量为 5000 至 15000 道尔顿。

[0075] 聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物是表面活性剂或表面活性物质,可通过本领域技术人员已知的标准技术通过环氧乙烷-氧化丙烯缩合而成。该共聚物是聚(环氧乙烷)-聚(氧化丙烯)-聚(环氧乙烷)的三嵌段共聚物。

[0076] 优选的共聚物是泊洛沙姆 188(P188),其 CAS 号为 9003-11-6,其是一种市售的非离子型三嵌段共聚物表面活性剂,由两侧为亲水性聚氧乙烯链的疏水性聚氧丙烯中心嵌段组成。泊洛沙姆 188 的特征在于其为固体,具有 7680 至 9510 道尔顿的平均分子量,氧化乙烯的重量百分比为 $81.8 \pm 1.9\%$,不饱和度水平为 $0.026 \pm 0.008 \text{mEq/g}$,并由下述化学式表示:

[0077]



[0078] 其中疏水部分 (C_3H_6O) 的分子量约为 1750 道尔顿,以及化合物的总分子量约为 8400 道尔顿。P188 的分子量约为 8400g/mol,以及聚(环氧乙烷)-聚(氧化丙烯)-聚(环氧乙烷)的重量比为 4:2:4。

[0079] 更优选的共聚物是纯化的 P188,其具有降低的低分子量和高分子量污染物,其多分散性小于或等于约 1.07,优选小于或等于约 1.05,或小于或等于约 1.03。多分散性通过高效液相色谱(HPLC)-凝胶渗透色谱法测得。纯化的 P188 描述在美国专利第 5,696,298 中。

[0080] P188

[0081] 已发现某些聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物当施用至人或动物时对一些疾病具有有益的生物效果。这些活性已描述于美国专利 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、RE36,665(重新颁布 5,523,492)、5,605,687、5,696,298、6,359,014 和 6,747,064,以及国际申请 PCT/US2005/034790、PCT US2005/037157 和 PCT/US2006/006862,临时专利申请号 60/995,046 中,所有这些都纳入本申请作为参考。

[0082] 可将 P188 的临床制剂配制为透明、无色、无菌、无热原溶液,用于在稀释后或未经稀释施用。优选的溶液浓度为约 15%。在 15% 溶液中,每 100ml 含有 15g 纯化的 P188(150mg/

m1)、308mg 氯化钠 USP、238mg 柠檬酸钠 USP、36.6mg 柠檬酸 USP 和调量至 100 毫升的 USP 注射用水。溶液的 pH 值大约是 6.0, 渗透压 (osmolarity) 为 312mOsm/L。根据预期用途, 临床制剂最佳地包括抑菌剂或防腐剂。

[0083] 治疗方法

[0084] 改善受到危害的组织的氧合从而降低输血需求、提高输血的安全性和有效性、改善器官移植以及治疗罹患受血液氧合影响的病患或疾病影响的患者的方法, 可通过给患者施用有效量的含有本文所述的聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物可药用组合物来实现。将有效量的组合物根据本领域技术人员熟知的方法直接施用至患者。药物组合物优选静脉输注施用; 然而, 其他的施用途径也可考虑, 优选的途径将取决于疾病状态和患者需要。

[0085] 向其施用本文所描述的聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物的患者是具有任何疾病的人或非人类, 其中所述疾病使得组织氧合的量不足。

[0086] 所述有效量优选通过作为输液的施用来输送, 所述输液如单次推注或施用一次或多次的连续输注。有效量将优选以约 0.05mg/ml 至 10mg/ml 的患者循环浓度为目标, 取决于输液的持续时间和个体患者的需要。以一周、二周或三周的时间间隔的间歇推注输注的优选实施方案中, 目标范围是约 0.5-5.0mg/ml。在连续输注的优选实施方案中, 目标范围大约为 0.1-1mg/ml, 优选约 0.5mg/ml。这些范围的目的不是限制性的, 并且会根据个体患者的需要和反应而不同。足以达到目标浓度的聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物的剂量的量可由本领域普通技术人员根据常规方法很容易地确定。药物组合物一般以约 0.5%-15% 的浓度施用。视个体患者的需要, 组合物也可以以更稀的或更高度浓缩的剂量输送。引起期望效果所需的组合物的实际量或剂量会根据个体的反应而对于每个个体患者有所不同。因此, 施用至个人的具体量将通过常规实验并根据本领域技术人员的训练和经验来确定。

[0087] 聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物的有效量将依赖于组织缺血的程度、疾病状态或病患以及其他临床因素, 包括但不限于诸如患者体重和肾功能等因素, 这是本领域已知的。本文描述的方法考虑在达到期望效果所需的一段时间内的单次连续输注、多次连续输注、或施用一次或多次的推注施用。

[0088] 就提高输血的安全性和有效性而言, 在输血之前、期间或之后改善组织氧合是通过给患者施用有效量的含本文所述聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物的可药用组合物来实现的。有效量的所述组合物直接施用给患者、与待输血的血液混合、或作为其各种组合施用。正如上文所述, 优选的共聚物是作为基本上纯的组合物优选以其可药用制剂提供的 P188。该制剂通常通过静脉输注施用; 然而, 其他的途径也可考虑, 优选的途径将取决于疾病状态和患者需要。

[0089] 有效量的聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物通过直接与待输入的血液混合输送, 或紧临输血前、伴随着输血、或紧随输血后作为单独的输注施用, 或它们的组合。作为单独的输注施用时, 该有效量可以作为施用一次或多次的单个推注施用, 或施用一次或多次的连续输注施用。无论是与待输血液混合还是分别施用, 有效量将优选以 0.05mg/ml 至 10mg/ml 的输血患者循环浓度为目标; 然而, 这个范围不意在限制, 并且将根据个体患者的需要和反应而有所不同。目标循环浓度一般在输入后保持长达 72 小时, 然而此时间并不是限制性的。为达到目标浓度的与输血血液混合的可药用共聚物组合物的量或剂量可由本领域普通技术人员通过以下常规方式很容易地确定。可药用共聚物组合物通常以 0.5% 至 15% 的浓度

与输血血液混合或单独施用。所述组合物也可以以更稀或更高度浓缩的剂量输送。单独施用时,优选的施用途径是静脉输注,虽然也可以使用其它途径。引起期望效果所需的组合物的实际量或剂量会根据个体的反应而对每个个体患者有所不同。因此,施用给个人的具体量将通过常规实验并根据本领域技术人员的训练和经验来确定。

[0090] 聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物的有效量将取决于输血的血液量、组织缺血的程度、疾病状态或病患以及其他临床因素,包括但不限于诸如患者体重和肾功能等因素,这是本领域已知的。本文描述的方法考虑了在达到期望效果所需的一段时间内的单次连续输注、多次连续输注、或施用一次或多次的推注 (bolus) 施用。

[0091] 应当理解的是,本文所提供的方法可应用于人和兽用。

[0092] 本文所提供的药物组合物适用于各种施用途径,包括但不限于:皮下、腹膜内、肌肉内、肺内和静脉内。制剂可以以单位剂量或多剂量形式存在,并且可以通过常规的药物技术制备。这类技术包括将活性成分和药物载体或赋形剂混在一起的步骤。

[0093] 适于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性的无菌注射液,其最好含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期施用途径相容的溶质。制剂可存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶、预充式注射器或其他输送设备,并可贮存于水溶液中,贮存在干燥或冷冻干燥(冻干)条件下,只需在即将使用时加入无菌液体载体,例如注射用水。

[0094] 本文提供的方法将通过参考下面的实施例作进一步的说明,所述实施例不以任何方式解释为对本发明范围施加限制。与此相反,应当清楚地理解,本领域技术人员在阅读本说明书后,在不背离本发明精神和所附权利要求范围的情况下,其它实施方案、修改及其等价物将呈现到本领域技术人员面前。

实施例

[0095] 实施例 1. 需要输血的创伤患者

[0096] 一位 42 岁的男子在机动车事故后被送往创伤重症监护病房。第二天,他相对稳定,血压为 130/65,没有脓毒症的迹象。然而,当他的血细胞比容下降至 22%,进行了一个单位的压积红细胞输血。用近红外组织光谱仪记录组织氧饱和度值 (StO_2)。光谱仪放置在鱼际隆起 (thenar eminence)。持续测量组织氧合,并每三分钟记录一次。输血开始前一小时开始数据收集,直到完成输血后 6 小时结束。

[0097] 输血前的基线 StO_2 值在 86% 至 87% 之间波动。输血用 39 天之久的压积红血细胞进行。患者的血压和心脏率没有显著改变。然而输血开始后 2 小时时, StO_2 下降到 81% 的值。此时,用 200mg/kg 的 P188 在 10 分钟的一段时间内输给患者。 StO_2 值然后上升至 91%,并持续在这一水平直到研究结束。血压或心率没有显著变化。

[0098] 实施例 2. 需要输血的创伤患者

[0099] 给危重创伤患者输注一个单位的压积 RBC,其使平均血红蛋白从 9.2g/dl 升高至 10.1g/dl。然而,氧气输送 ($490\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$)、耗氧量 ($210\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$) 或混合静脉 PO_2 (37Torr) 均没有变化。输血一小时后,在 10 分钟期间内给患者输注 P188 (200mg/kg)。在接下来的小时内,氧气输送增加至 $600\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$,耗氧量增加至 $300\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$,混合静脉 PO_2 增加至 60Torr。(PMID:7120526)

[0100] 实施例 3. 患有镰状细胞前驱症状的患者

[0101] 由于迫切的镰状细胞病的急性危象的前驱症状,一个 10 岁的女孩被送进医院。以往的经验表明,这种前驱症状通常紧随有急性危象。在 10 分钟的时间给她注入 P188(100mg/kg),接着持续输注 30mg/kg/ 小时,输注六小时。前驱症状解除,危象没有发生。

[0102] 实施例 4. 具有镰状细胞的患者预防急性胸部综合征 (ACS)

[0103] 一个 12 岁的女孩由于进行性镰状细胞疼痛危象而住院,其出现了新的肺部浸润,并显示出生命体征恶化。StO₂ 测量从 70% 下降到 50%。尽管积极的呼吸支持 (aggressive respiratory support),她的动脉血氧饱和度为 76%。用血浆分离置换交换输血治疗该患者,目标是 1.5 红细胞体积。输血前 15 分钟开始以 200mg/kg/ 小时输注 P188。用生理盐水稀释 P188 至如下浓度:其输送所需的剂量,同时借助可编程的输液泵保持适当的水合。开始治疗后一小时内,患者 O₂ 饱和度在 90% 以上,StO₂ 升高至 75%,生命体征得到改善。P188 输液持续 12 小时,患者不断得到改善,且没有高粘血症 (hyperviscosity) 或其他输血相关并发症的证据。

[0104] 实施例 5. 严重贫血患者拒绝输血

[0105] 一位 67 岁的男子在外科手术中失去了 7 个单位 (3500ml) 的血液,但基于宗教理由拒绝输血。抵达 ICU 时他具有 7.9gm 的血红蛋白、心搏过速 (150-160 次 / 分)、呼吸急促 (32-35 次 /min)、发汗和昏睡。血压正常,为 130-150/70-90mm Hg。动脉血氧饱和度为 95%,通过鼻导管吸氧 3L/min。以 150mL/hr 给他输注胶体 (2 单位的羟乙基淀粉) 和类晶体 (crystalloid) 流体。第二天一早,由于流体平衡 (因为没有活动性出血),他的血红蛋白下降至危险水平,3.0g/dl。插入肺动脉导管以更好地监测他的病情,并且给予 100% 氧气进行呼吸。混合静脉氧饱和度 (SvO₂) 下降至 50% (正常 =60%-80%) 且 TcPO₂ 为 60。

[0106] 在 15 分钟内施用 P188 (200mg/kg),随后连续输注 24 小时 (30mg/kg/ 小时)。SvO₂ 在一个小时内上升至 75%,且 TcPO₂ 上升至 80,改善了危险状况。此后,当 SvO₂ 降至 60% 以下时,以 30mg/kg/ 小时施用 P188。还给该患者施用促红细胞生成素、叶酸和静脉铁,以刺激红细胞产生。他的血红蛋白逐渐增加,他在 10 天后离开 ICU,并再 8 天后出院。

[0107] 实施例 6. 消化道出血患者拒绝输血

[0108] 一名 49 岁的男子患有胃肠道 (GI) 出血,通过常规治疗控制。然而,他的血红蛋白降至 4.7g/dl (血细胞比容 14%)。他基于宗教理由拒绝输血。放置了肺和桡动脉导管以监视生命机能。通过面罩施用氧气增加了动脉氧分压 (80mmHg 至 350mmHg)、血氧含量 (5.2% 体积至 6.5% 体积) 和混合静脉氧含量 (51mmHg 至 80mmHg)。然而,单独的氧气未能增加耗氧量 (190ml/min 至 189ml/min)。在两个小时的一段时间给该患者输注 P188 (500mg/kg)。他的耗氧量在输注后立即上升至 255ml/min,而他的血氧含量和心输出量变化很小。他完全康复。

[0109] 实施例 7. 进行整形手术的患者

[0110] 一位 48 岁的患者进行了乳房重建手术。连续 72 小时 NIRS 监测由整形重建手术产生的术后皮瓣,可检测到缺氧。手术后连续监测乳房瓣的 StO₂。该值稳定在 30%,该值对于最佳愈合而言太低。15 分钟期间给患者输注 P188 (100mg/kg,此后以 30mg/kg/ 小时连续输注 48 小时)。StO₂ 上升至 60%,皮瓣顺利愈合。

[0111] 实施例 8. 出现静止时痛的 PAD 患者

[0112] 一位 59 岁的外周动脉疾病 (PAD) 患者到医院进行检查, 报告了疼痛。测量了他的 $TcPO_2$, 并且发现该值过低, 导致腿组织氧合不足。还测量了患者腿中的 StO_2 , 发现该值太低。然后给患者输注 P188 (200mg/kg)。结果, $TcPO_2$ 得到改善, 并且患者的疼痛终止了。没有必要进行腿截肢。

[0113] 实施例 9. 出现了降低的 StO_2 的脓毒症患者

[0114] 通过标准条件, 一名 72 岁的女性被诊断出患有脓毒症综合征。通过 StO_2 测量的组织氧合下降至 60%。在给予压积红细胞之前和之后获得具有血清乳酸盐水平的血液动力学谱。相应于增加的动脉和混合静脉氧含量, 输血后摄氧量未增加。然后给她输注 P188 (200mg/kg)。她的摄氧量和 StO_2 同时增加。

[0115] 实施例 10. 患者受致命伤; 需要保持器官功能用于捐赠

[0116] 一位 32 岁男子在一次摩托车事故中受到致命的头部伤害。宣布脑死亡后, 他的家人同意捐出其器官用于移植。他休克了并通过呼吸机维持。静脉输注 P188 (500mg/kg), 以防止肾脏和其他器官在被移除用于移植前受到局部缺血损伤。

[0117] 实施例 11. 正常患者

[0118] 给一位正常的 26 岁女子输注 400mg/kg 的 P188。血液中的任何生命体征、耗氧量、 $TcpO_2$ 或 StO_2 没有改变。

[0119] 本文引用的所有文献在此引入作为参考。从前面的详细描述, 本发明方法的修改和变化对于本领域技术人员而言将是显而易见的。这种修改和变化都将落入所附权利要求书的范围内。