

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)****(11) 공개번호** 10-2020-0037421  
**(43) 공개일자** 2020년04월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A01N 1/02* (2006.01) *A61K 38/55* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01) *C07K 14/81* (2006.01)

(52) CPC특허분류  
*A01N 1/0226* (2013.01)  
*A01N 1/0247* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7008581  
(22) 출원일자(국제) 2017년08월28일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년03월24일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/048931  
(87) 국제공개번호 WO 2019/040085  
국제공개일자 2019년02월28일

(30) 우선권주장  
62/550,333 2017년08월25일 미국(US)

(71) 출원인  
**씨에스엘 베링 엘엘씨**  
미국 펜실베이니아주 19406 킹 오브 프러시아 퍼스트 애비뉴 1020

(72) 발명자  
**리우 밍야오**  
캐나다 온타리오 엠6에이 2에이취2 토론토 프린스 찰스 드라이브 2

**케샤브지 샤프**  
캐나다 온타리오 엠4엔 3씨6 토론토 리버뷰 드라이브 29

**버거 멜빈**  
미국 펜실베이니아주 19406 킹 오브 프러시아 1020 1번 애비뉴 씨에스엘 베링

(74) 대리인  
**장훈**

전체 청구항 수 : 총 70 항

**(54) 발명의 명칭 생체의 기관 관류에서 알파-1 항-트립신을 사용하는 관류 조성물 및 방법****(57) 요약**

공여자 기관의 생체의 관류를 위해 A1AT를 포함하는 관류 용액은 공여자 기관 품질을 개선시키고 이식을 위해 손상된 공여자 기관을 복구하기 위해 제공된다. 정상 체온 항에 A1AT-함유 관류 용액을 사용한 공여자 기관의 생체 외 관류의 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 38/55* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*C07K 14/8125* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

알파-1-항트립신 (A1AT)을 포함하는 관류 용액으로 기관을 생체의 관류시킴을 포함하는, 생체의 기관 관류 방법으로서, 여기서, 상기 관류 용액이 정상 체온을 갖는 환경에 노출되는, 방법.

#### 청구항 2

- a) A1AT을 포함하는 관류 용액으로 기관을 생체의 관류(여기서, 상기 관류 용액은 정상 체온을 갖는 환경에 노출된다)시키고;
- b) 생체의 관류된 기관을 수용자에 이식시킴을 포함하는, 기관을 이식하는 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, A1AT가, 기관이 이식되기 전 또는 기관 이식 동안에 기관 수용자에게 추가로 투여되는, 방법.

#### 청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, A1AT가, 기관이 이식된 후에 기관 수용자에게 추가로 투여되는, 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, A1AT 이외의 다른 적어도 하나의 추가의 치료학적 제제가, 기관이 이식되기 전, 이식 동안에 또는 이식 후에 기관 수용자에게 투여되고, 여기서, 상기 제제가 인터페론, 인터페론 유도체, 프로스탄 유도체, 글루코코르티코이드, 면역억제제, 리폭시게나제 억제제, 류코트리엔 길항제, 가용성 TNF-수용체, 항-TNF 항체, 인터류킨의 가용성 수용체, 사이토킨, T-세포 단백질, 항-인터류킨 수용체 항체, 항-CD20 항체, C1 에스테라제 억제제, 인터류킨 길항제(예를 들어, 항-인터류킨 항체), IL6 길항제 (예를 들어, 항-IL6R 항체), IL6R 길항제 (예를 들어, 항-IL6R 항체), IDEs, IVIG, SCIG, 항-CD25/IL-2 수용체 항체, 및/또는 항-흉선세포 글로블린 (ATG) 중 하나 이상인, 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 제제가 베타세론, 베타-인터페론, 일로프로스트(iloprost), 시카프로스트(cicaprost), 코르티졸, 프레드니솔론, 메틸-프레드니솔론, 텍사메타손, 사이클로스포린 A, FK-506, 메톡살렌, 탈리도미드, 설파살라진, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 질레우톤(zileuton), MK-886, WY-50295, SC-45662, SC-41661A, BI-L-357, 아드레노코르티코트로픽 호르몬 (ACTH), ACTC 유사체, 칼시포트리올, 마이코페놀레이트 모페틸, 마이코페놀레이트 모페틸 유사체, 리톡시맙, 바실릭시맙, 다클리주맙, 알렘투주맙, 및/또는 ATG 중 하나 이상인, 방법.

#### 청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 A1AT 및/또는 추가의 치료학적 제제가 정맥내 또는 피하로 기관 수용자에게 투여되는, 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 폐, 심장, 간, 신장, 췌장 또는 소장인, 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 폐인, 방법.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 폐가 환기되는, 방법.

**청구항 11**

A1AT를 포함하는 관류 용액으로 폐를 생체의 관류시키고 상기 폐를 환기시킴을 포함하는, 생체의 폐 관류 방법.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 상기 관류 용액이 정상 체온을 갖는 환경에 노출되는, 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관류 용액이 30℃ 내지 38℃, 32℃ 내지 38℃, 34℃ 내지 38℃, 36℃ 내지 38℃, 30℃, 31℃, 32℃, 33℃, 34℃, 35℃, 36℃, 37℃, 또는 38℃의 정상 체온을 갖는 환경에 노출되는, 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환경이 용기, 순환로, 열-전달 유체 또는 열-전달 유체를 포함하는 저장소인, 방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폐가 20% 내지 100%, 25% 내지 90%, 30% 내지 80%, 40% 내지 70%, 50% 내지 60%, 21%, 또는 100%의 산소 함량을 갖는 가스로 환기되는, 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 1시간 내지 6시간, 1시간 내지 12시간, 1시간 내지 13시간, 1시간 내지 14시간, 1시간 내지 15시간, 1시간 내지 16시간, 1시간 내지 18시간, 1시간 내지 20시간, 1시간 내지 24시간, 1시간 내지 36시간, 1시간 내지 48시간, 1시간 내지 60시간, 1시간 내지 72시간, 적어도 4시간, 적어도 6시간, 적어도 7시간, 적어도 8시간, 적어도 8시간, 적어도 10시간, 적어도 11시간, 적어도 12시간, 6시간 내지 12시간, 6시간 내지 13시간, 6시간 내지 14시간, 6시간 내지 15시간, 6시간 내지 16시간, 6시간 내지 18시간, 6시간 내지 20시간, 6시간 내지 24시간, 6시간 내지 36시간, 6시간 내지 48시간, 6시간 내지 60시간, 6시간 내지 72시간, 12시간 내지 24시간, 12시간 내지 36시간, 12시간 내지 48시간, 12시간 내지 60시간, 12시간 내지 72시간, 24시간 내지 36시간, 24시간 내지 42시간, 24시간 내지 60시간, 24시간 내지 72시간, 36시간 내지 42시간, 36시간 내지 48시간, 36시간 내지 60시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간, 24시간, 30시간, 36시간, 42시간, 48시간, 54시간, 60시간, 66시간, 72시간, 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일의 일정 기간 동안 관류되는, 방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 뇌사 후 공여(DBD)되거나 심장사 후 공여(DCD)된, 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 관류 전, 상기 기관이 실온 미만의 환경에서 가공되거나, 보존되거나, 저장되는, 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 관류 후 및 이식 전에, 상기 기관이 실온 미만의 환경에서 가공되거나, 보존되거나, 저장되는, 방법.

**청구항 20**

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 기관이 관류 전 및/또는 관류 후 4℃ 내지 12℃, 4℃ 내지 8℃, 4℃ 내지 10℃, 4℃, 5℃, 6℃, 7℃, 8℃, 9℃, 10℃, 11℃, 또는 12℃의 온도를 갖는 환경에서 가공되거나, 보존되거나, 저장되는, 방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 기관이 관류 전 및/또는 관류 후 4℃의 온도를 갖는 환경에서 가공되거나, 보존되거나, 저장되는, 방법.

**청구항 22**

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 1시간 내지 6시간, 1시간 내지 12시간, 1시간 내지 24시간, 1시간 내지 36시간, 1시간 내지 48시간, 1시간 내지 60시간, 1시간 내지 72시간, 6시간 내지 12시간, 6시간 내지 24시간, 6시간 내지 36시간, 6시간 내지 48시간, 6시간 내지 6시간, 6시간 내지 72시간, 12시간 내지 24시간, 12시간 내지 36시간, 12시간 내지 48시간, 12시간 내지 60시간, 12시간 내지 72시간, 24시간 내지 36시간, 24시간 내지 42시간, 24시간 내지 60시간, 24시간 내지 72시간, 36 내지 42시간, 36 내지 48시간, 36 내지 60시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간, 24시간, 30시간, 36시간, 42시간, 48시간, 54시간, 60시간, 66시간 또는 72시간의 일정 기간 동안 관류 전 및/또는 관류 후 실온 미만의 환경에서 가공되거나, 보존되거나, 저장되는, 방법.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가공, 보존 및/또는 저장이 기관을 A1AT를 포함하지 않는 용액에 노출시키거나 용액으로 관류시킴을 포함하는, 방법.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 A1AT가 사람 A1AT를 포함하는, 방법.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 A1AT가 풀링된 사람 혈장으로부터 수득되거나 재조합이거나 A1AT 및 임의로 Fc 변이체를 포함하는 융합 파트너를 포함하는 융합 분자인, 방법.

**청구항 26**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관류 용액 중 A1AT의 농도가 0.5 mg/mL 내지 5 mg/mL, 0.5 mg/mL 내지 10 mg/mL, 1 mg/mL 내지 5 mg/mL, 3 mg/mL 내지 10 mg/mL, 또는 5 mg/mL 내지 10 mg/mL인, 방법.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관류 용액 중에서 A1AT의 농도가 0.5 mg/mL, 1 mg/mL, 2 mg/mL, 2.5 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 또는 10 mg/mL인, 방법.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관류 용액이 알부민을 포함하는, 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 상기 알부민이 사람 혈청 알부민을 포함하는, 방법.

**청구항 30**

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 알부민의 농도가 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 55 mg/mL 내지 85 mg/mL, 60 mg/mL 내지 80 mg/mL, 65 mg/mL 내지 85 mg/mL, 70 mg/mL 내지 80 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 65 mg/mL, 70 mg/mL, 75 mg/mL, 80 mg/mL, 85 mg/mL, 90 mg/mL, 또는 100 mg/mL인, 방법.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관류 용액이 텍스트란 화합물을 포함하는, 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 상기 텍스트란 화합물이 1 kDa 내지 250 kDa, 20 kDa 내지 150 kDa, 50 kDa 내지 100 kDa, 1 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 20 kDa, 30 kDa, 40 kDa, 50 kDa, 60 kDa, 70 kDa, 80 kDa, 90 kDa, 100 kDa, 150 kDa, 200 kDa, 또는 250 kDa의 분자량을 갖는 텍스트란을 포함하는, 방법.

**청구항 33**

제31항 또는 제32항에 있어서, 상기 텍스트란 화합물이 40 kDa의 분자량을 갖는 텍스트란을 포함하는, 방법.

**청구항 34**

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텍스트란 화합물의 농도가 1 mg/mL 내지 55 mg/mL, 2 mg/mL 내지 25 mg/mL, 2 mg/mL 내지 20 mg/mL, 2 mg/mL 내지 10 mg/mL, 2 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL, 20 mg/mL, 또는 25 mg/mL인, 방법.

**청구항 35**

제31항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텍스트란 화합물의 농도가 5 mg/mL인, 방법.

**청구항 36**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관류 용액이 조합된 염을 포함하는, 방법.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 상기 조합된 염이 나트륨 이온, 칼륨 이온, 칼슘 이온, 마그네슘 이온, 탄산수소 이온, 클로라이드 이온, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 인산이수소나트륨, 중탄산나트륨 또는 수산화나트륨을 포함하는, 방법.

**청구항 38**

제36항 또는 제37항에 있어서, 각각의 염의 농도가 사람 또는 동물 혈액에서 이의 정상 혈청 농도에 상응하는, 방법.

**청구항 39**

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합된 염이 135 mM 내지 150 mM 농도의 나트륨 이온, 3 mM 내지 5 mM 농도의 칼륨 이온, 95 mM 내지 110 mM 농도의 클로라이드 이온, 20 mM 내지 30 mM 농도의 탄산수소 이온, 2 내지 3 mM 농도의 칼슘 이온, 또는 1 mM 내지 1.5 mM 농도의 포스페이트 이온을 포함하는, 방법.

**청구항 40**

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합된 염이 75 mM 내지 150 mM 농도의 염화나트륨, 0.4 mM 내지 5 mM 농도의 염화칼륨, 1 mM 내지 2 mM 농도의 염화칼슘, 1 mM 내지 2 mM 농도의 황산마그네슘, 또는 10 mM 내지 20 mM 농도의 중탄산나트륨을 포함하는, 방법.

**청구항 41**

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 공여자 기관의 적어도 하나의 생리학적 기능이 생체의 관류 전, 생체의 관류 동안에, 생체의 관류 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에서 측정되는, 방법.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 상기 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 생리학적 기능이 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 생리학적 기능과 비교하여 증가되는, 방법.

**청구항 43**

제41항에 있어서, 상기 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 생리학적 기능이 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 생리학적 기능과 비교하여 감소되는, 방법.

**청구항 44**

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 폐이고, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 폐 동맥 압력 (PAP)이 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 PAP와 비교하여 감소되는, 방법.

**청구항 45**

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 폐이고, 상기 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 폐 혈관 내성 (PVR)이 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 PVR와 비교하여 감소되는, 방법.

**청구항 46**

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 폐이고, 상기 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 샘플링된 최대 흡입 압력 (Ppeak)이 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Ppeak와 비교하여 감소되는, 방법.

**청구항 47**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 폐이고, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 샘플링된 정체기 기도 압력 (Pplat)이 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Pplat 과 비교하여 감소되는, 방법.

**청구항 48**

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 폐이고, 상기 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 샘플링된 동력학적 폐 순응도 (Cdyn)가 (a) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Cdyn과 비교하여 증가되거나 (b) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Cdyn과 비교하여 유지되는, 방법.

**청구항 49**

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 폐이고, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 샘플링된 정적 폐 순응도 (Cstat)가 (a) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Cstat 와 비교하여 증가되거나 (b) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Cstat와 비교하여 유지 되는, 방법.

**청구항 50**

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 폐이고, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 분획 흡입 산소에 대한 동맥 산소 분압의 비율( $PaO_2/FiO_2$ )이 (a) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에  $PaO_2/FiO_2$ 와 비교하여 증가되거나 (b) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에  $PaO_2/FiO_2$ 와 비교하여 유지되는, 방법.

**청구항 51**

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 폐이고, 생체의 관류 전 분획적 흡입 산소에 대한 동맥 산소 분압의 비율( $PaO_2/FiO_2$ )이 250 mmHg 미만, 275 mmHg 미만, 300 mmHg 미만, 325 mmHg 미만, 350 mmHg 미만, 또는 400 mmHg 미만인, 방법.

**청구항 52**

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 폐이고, 생체의 관류 동안에, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 분획 흡입 산소에 대한 동맥 산소 분압의 비율( $PaO_2/FiO_2$ )이 적어도 300 mmHg 이상, 적어도 325 mmHg 이상, 적어도 350 mmHg 이상, 적어도 375 mmHg 이상, 적어도 400 mmHg 이상, 적어도 425 mmHg 이상, 적어도 450 mmHg 이상, 적어도 475 mmHg 이상, 또는 적어도 500 mmHg 이상인, 방법.

**청구항 53**

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 가 좌심방에서 산소 압력( $\text{PO}_2$ )에 의해 측정되는, 방법.

**청구항 54**

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관이 폐이고, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 좌심방(LA)과 폐 동맥(PA) 간의 산소 압력( $\text{PO}_2$ )에서의 차이(델타  $\text{PO}_2$ )가 (a) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 델타  $\text{PO}_2$ 와 비교하여 증가되거나 (b) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 델타  $\text{PO}_2$ 와 비교하여 유지되는, 방법.

**청구항 55**

(a) 알부민, (b) 텍스트란 화합물, (c) 조합된 염, 및 (d) 알파-1-항트립신(A1AT)을 포함하는 관류 용액.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 상기 A1AT가 사람 A1AT를 포함하는, 관류 용액.

**청구항 57**

제56항에 있어서, 상기 A1AT가 폴링된 사람 혈장으로부터 수득되거나 제조되거나 A1AT 및 임의로 Fc 변이체를 포함하는 융합 파트너를 포함하는 융합 분자인, 관류 용액.

**청구항 58**

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 A1AT의 농도가 0.5 mg/mL 내지 5 mg/mL, 0.5 mg/mL 내지 10 mg/mL, 1 mg/mL 내지 5 mg/mL, 3 mg/mL 내지 10 mg/mL, 또는 5 mg/mL 내지 10 mg/mL인, 관류 용액.

**청구항 59**

제55항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 A1AT의 농도가 0.5 mg/mL, 1 mg/mL, 2 mg/mL, 2.5 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 또는 10 mg/mL인, 관류 용액.

**청구항 60**

제55항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알부민이 사람 혈청 알부민을 포함하는, 관류 용액.

**청구항 61**

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알부민의 농도가 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 55 mg/mL 내지 85 mg/mL, 60 mg/mL 내지 80 mg/mL, 65 mg/mL 내지 85 mg/mL, 70 mg/mL 내지 80 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 65 mg/mL, 70 mg/mL, 75 mg/mL, 80 mg/mL, 85 mg/mL, 90 mg/mL, 또는 100 mg/mL인, 관류 용액.

**청구항 62**

제55항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텍스트란 화합물이 1 kDa 내지 250 kDa, 20 kDa 내지 150 kDa, 50 kDa 내지 100 kDa, 1 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 20 kDa, 30 kDa, 40 kDa, 50 kDa, 60 kDa, 70 kDa, 80 kDa, 90 kDa, 100 kDa, 150 kDa, 200 kDa, 또는 250 kDa의 분자량을 갖는 텍스트란을 포함하는, 관류 용액.

**청구항 63**

제55항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텍스트란 화합물이 40 kDa의 분자량을 갖는 텍스트란을 포함하는, 관류 용액.

**청구항 64**

제55항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텍스트란 화합물의 농도가 1 mg/mL 내지 55 mg/mL, 2 mg/mL 내지 25 mg/mL, 2 mg/mL 내지 20 mg/mL, 2 mg/mL 내지 10 mg/mL, 2 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL, 20 mg/mL, 또

는 25 mg/mL인, 관류 용액.

**청구항 65**

제55항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텍스트란 화합물의 농도가 5 mg/mL인, 관류 용액.

**청구항 66**

제55항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합된 염이 나트륨 이온, 칼륨 이온, 칼슘 이온, 마그네슘 이온, 탄산수소 이온, 클로라이드 이온, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 인산이수소나트륨, 중탄산나트륨 또는 수산화나트륨을 포함하는, 관류 용액.

**청구항 67**

제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 염의 농도가 사람 또는 동물 혈액에서 이의 정상 혈청 농도에 상응하는, 관류 용액.

**청구항 68**

제55항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합된 염이 135 mM 내지 150 mM 농도의 나트륨 이온, 3 mM 내지 5 mM 농도의 칼륨 이온, 95 mM 내지 110 mM 농도의 클로라이드 이온, 20 mM 내지 30 mM 농도의 탄산수소 이온, 2 내지 3 mM 농도의 칼슘 이온, 또는 1 mM 내지 1.5 mM 농도의 포스페이트 이온을 포함하는, 관류 용액.

**청구항 69**

제55항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합된 염이 75 mM 내지 150 mM 농도의 염화나트륨, 0.4 mM 내지 5 mM 농도의 염화칼륨, 1 mM 내지 2 mM 농도의 염화칼슘, 1 mM 내지 2 mM 농도의 황산마그네슘, 또는 10 mM 내지 20 mM 농도의 중탄산나트륨을 포함하는, 관류 용액.

**청구항 70**

제55항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 각각의 염의 농도가 사람 또는 동물 혈액에서 이의 정상 혈청 농도에 상응하는, 관류 용액.

**발명의 설명**

**기술 분야**

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2017년 8월 25일자로 출원된 미국 가출원 번호 제62/550,333호에 대한 우선권의 이득을 청구하고 이는 임의의 목적을 위해 전문이 본원에 참조로 인용된다.
- [0003] [001] 본원의 개시내용은 공여자 기관 품질을 개선시키기 위해 알파-1 항트립신 (A1AT)을 사용하는 생체의 기관 관류를 위한 화합물 및 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

- [0004] [002] 폐 이식을 포함하는 기관 이식은 말기 기관 질환을 갖는 환자에 대한 선택사항일 수 있다. 그러나, 많은 공여자 기관은 이식 전에 폐기되어 대기자 사망의 높은 발생률에 기여한다. 예를 들어, 공여자 폐는 공여자 연령, 공여자 흡연력, 사망을 유도하는 손상 유형, 폐 감염의 존재, 공여자로부터의 제거와 이식 사이의 시간 길이 등을 포함하는 임의의 다수의 이유 때문에 이식을 위해 허용될 수 없는 것으로 고려될 수 있다. 문헌 (Diamond, J.M., et al., *Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. 187(5): p. 527-34)을 참조한다. 생체의 폐 관류(EVLP)는 손상된 공여자 폐를 복구하고 허용될 수 있는 공여자 폐의 풀을 확장시키기 위해 시도되었다. 문헌(Machuca and Cypel, *Ex vivo lung perfusion*, J Thorac Dis, 2014 6(8): p. 1054-62)을 참조한다.
- [0005] [003] 공여자 기관은 또한 이식 공정 동안에 손상될 수 있다. 예를 들어, 폐 이식 후 초기 수술 후 기간 동안에 사망의 주요 원인은 1차 이식 기능 장애 (PGD)이다. 폐의 허혈-재관류 (IR) 손상은 일정 기간의 허혈 후 혈액 공급이 폐로 복귀하는 경우 일어날 수 있고 PGD에 기여하는 것으로 사료된다. 염증 및 세포사는 IR 손상의 기저

메커니즘으로서 동정되었다. 허혈로부터의 일부 보호는 냉동 플러시 보존으로 성취될 수 있고 세포 대사는 공여 자 기관의 냉동 저장에 의해 서행될 수 있고 연장된 저체온 보존은 폐에 해로울 수 있다. 그리고 허용되는 공여 자 폐의 지속적인 저장으로 공여자 폐 품질 및 다른 이식가능한 기관의 품질을 유지하고 개선시키기 위한 새로운 조성물 및 방법이 필요하다.

[0006] [004] 알파-1 항트립신 (A1AT)은 프로테아제 억제제이고 단백질의 서핀(serpin) 계열의 구성원이다. 이것은 현재 예를 들어, A1AT 결핍 대체 치료요법용으로 지정되어 있다. A1AT는 호중구 엘라스타제와 같은 효소 표적에 결합하고 항-염증, 항-호중구 유입 및 활성화 및 세포에 대한 항-아포토시스 효과를 갖는 것으로 나타났다. 정상 체온 하에 A1AT-함유 관류 용액을 사용하여, 공여자 폐를 포함하는 공여자 기관의 생체의 관류는 이식을 위해 공여자 기관 품질을 개선시킬 수 있고 손상된 공여자 기관을 복구할 수 있다.

**발명의 내용**

[0007] 발명의 개요

[0008] [005] 본원의 개시내용은 예를 들어, 알파-1-항트립신 (A1AT)을 포함하는 관류 용액으로 기관을 생체의 관류시킴을 포함하는, 생체의 기관 관류의 방법을 포함하고, 여기서, 상기 관류 용액은 정상 체온을 갖는 환경에 노출된다. 본원의 개시내용은 또한 예를 들어, A1AT을 포함하는 관류 용액으로 기관을 생체의 관류(여기서, 상기 관류 용액은 정상 체온을 갖는 환경에 노출된다)시키고; 생체의 관류된 기관을 수용자에 이식시킴을 포함하는, 기관을 이식하는 방법을 포함한다.

[0009] [006] 이식 방법의 일부 구현예에서, A1AT는 추가로 기관이 이식되기 전 또는 기관 이식 동안에 기관 수용자에게 투여된다. 이식 방법의 일부 구현예에서, A1AT는 추가로 기관이 이식된 후에 기관 수용자에게 투여된다. 이식 방법의 일부 구현예에서, A1AT 이외의 다른 적어도 하나의 추가의 치료학적 제제는 기관이 이식되기 전, 이식 동안에 또는 이식 후에 기관 수용자에게 투여되고, 여기서, 상기 제제는 인터페론, 인터페론 유도체, 프로스타틴 유도체, 글루코코르티코이드, 면역억제제, 리포시게나제 억제제, 류코트리엔 길항제, 가용성 TNF-수용체, 항-TNF 항체, 인터류킨의 가용성 수용체, 사이토킨, T-세포 단백질, 항-인터류킨 수용체 항체, 항-CD20 항체, C1 에스테라제 억제제, 인터류킨 길항제(예를 들어, 항-인터류킨 항체), IL6 길항제 (예를 들어, 항-IL6R 항체), IL6R 길항제 (예를 들어, 항-IL6R 항체), IDeS, IVIG, SCIG, 항-CD25/IL-2 수용체 항체, 및/또는 항-흉선세포 글로블린 (ATG) 중 하나 이상이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료학적 제제는 베타세론, 베타-인터페론, 일로프로스트(iloprost), 시카프로스트(cicaprost), 코르티졸, 프레드니솔론, 메틸-프레드니솔론, 텍사메타손, 사이클로스포린 A, FK-506, 메톡살렌, 탈리도미드, 설파살라진, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 질레우톤(zileuton), MK-886, WY-50295, SC-45662, SC-41661A, BI-L-357, 아드레노코르티코트로픽 호르몬 (ACTH), ACTC 유사체, 칼시포트리올, 마이코페놀레이트 모페틸, 마이코페놀레이트 모페틸 유사체, 리톡시맙, 바실릭시맙, 다클리주맙, 알렘투주맙, 및/또는 ATG 중 하나 이상이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료학적 제제는 C1 에스테라제 억제제, IVIG, SCIG, 바실릭시맙, 다클리주맙, 알렘투주맙, 및/또는 ATG 중 하나 이상이다. 일부 구현예에서, A1AT 및/또는 추가의 치료학적 제제는 기관 수용자에게 정맥내 또는 피하로 투여된다.

[0010] [007] 상기 임의의 방법에서, 기관은 폐, 심장, 간, 신장, 췌장 또는 소장일 수 있다. 일부 구현예에서, 기관은 폐이다. 일부 구현예에서, 폐는 생체의 폐 관류 동안에 환기된다.

[0011] [008] 본원의 개시내용의 방법은 또한 생체의 폐 관류 방법을 포함하고, A1AT를 포함하는 관류 용액으로 폐를 생체의 관류시키고 폐를 환기시킴을 포함한다. 일부 구현예에서, 관류 용액은 정상 체온을 갖는 환경에 노출된다.

[0012] [009] 상기 임의의 방법에서, 관류 용액은 30℃ 내지 38℃, 32℃ 내지 38℃, 34℃ 내지 38℃, 36℃ 내지 38℃, 30℃, 31℃, 32℃, 33℃, 34℃, 35℃, 36℃, 37℃, 또는 38℃의 정상 체온을 갖는 환경에 노출될 수 있다. 상기 임의의 방법에서, 환경은 용기, 순환로, 심장-전달 유체, 또는 열-전달 유체를 포함하는 저장소일 수 있다. 기관이 폐인 상기 임의의 방법에서, 폐는 20% 내지 100%, 25% 내지 90%, 30% 내지 80%, 40% 내지 70%, 50% 내지 60%, 21%, 또는 100%의 산소 함량을 갖는 가스로 환기될 수 있다. 상기 임의의 방법에서, 기관은 1시간 내지 6시간, 1시간 내지 12시간, 1시간 내지 13시간, 1시간 내지 14시간, 1시간 내지 15시간, 1시간 내지 16시간, 1시간 내지 18시간, 1시간 내지 20 시간, 1시간 내지 24시간, 1시간 내지 36시간, 1시간 내지 48시간, 1시간 내지 60시간, 1시간 내지 72시간, 적어도 4시간, 적어도 6시간, 적어도 7시간, 적어도 8시간, 적어도 8시간, 적어도 10시간, 적어도 11시간, 적어도 12시간, 6시간 내지 12시간, 6시간 내지 13시간, 6시간 내지 14시간, 6시간 내지 15시간, 6시간 내지 16시간, 6시간 내지 18시간, 6시간 내지 20시간, 6시간 내지 24시간, 6시간 내지 36시

간, 6 시간 내지 48시간, 6시간 내지 60시간, 6시간 내지 72시간, 12시간 내지 24시간, 12시간 내지 36시간, 12시간 내지 48 시간, 12시간 내지 60시간, 12시간 내지 72시간, 24시간 내지 36시간, 24시간 내지 42시간, 24시간 내지 60시간, 24시간 내지 72 시간, 36 내지 42시간, 36 내지 48시간, 36 내지 60시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간, 24시간, 30시간, 36시간, 42 시간, 48시간, 54시간, 60시간, 66시간, 72시간, 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일의 일정 기간동안 관류시킬 수 있다.

[0013] [0010] 상기 임의의 방법에서, 기관은 뇌사 후 공여되거나 (DBD) 심장사 후 공여되었다 (DCD).

[0014] [0011] 상기 임의의 방법에서, 관류 전, 기관은 실온 미만의 환경에서 가공되거나, 보존되거나 저장될 수 있다. 상기 방법에서, 관류 후 및 이식 전에, 기관은 실온 미만의 환경에서 가공되거나, 보존되거나 저장될 수 있다. 상기 방법에서, 기관은 관류 전 및/또는 관류 후 4°C 내지 12°C, 4°C 내지 8°C, 4°C 내지 10°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 또는 12°C의 온도를 갖는 환경에서 가공되거나, 보존되거나 저장될 수 있다. 예를 들어, 기관은 관류 전 및/또는 관류 후 4°C의 온도를 갖는 환경에서 가공되거나, 보존되거나 저장될 수 있다. 예를 들어, 기관은 1시간 내지 6시간, 1시간 내지 12시간, 1시간 내지 24시간, 1시간 내지 36시간, 1시간 내지 48시간, 1시간 내지 60시간, 1시간 내지 72시간, 6시간 내지 12시간, 6시간 내지 24시간, 6시간 내지 36시간, 6시간 내지 48시간, 6시간 내지 6시간, 6시간 내지 72시간, 12시간 내지 24시간, 12시간 내지 36시간, 12시간 내지 48시간, 12시간 내지 60시간, 12시간 내지 72시간, 24시간 내지 36시간, 24시간 내지 42시간, 24시간 내지 60시간, 24시간 내지 72시간, 36 내지 42시간, 36 내지 48시간, 36 내지 60시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간, 24시간, 30 시간, 36시간, 42시간, 48시간, 54시간, 60시간, 66시간 또는 72시간의 일정 기간 동안 관류 전 및/또는 관류 후 실온 미만의 환경에서 가공되거나, 보존되거나 저장될 수 있다. 임의의 이들 방법에서, 가공, 보존 및/또는 저장은 기관을 A1AT를 포함하지 않는 용액에 기관을 노출시키거나 용액으로 관류시킴을 포함할 수 있다.

[0015] [0012] 상기 개시내용의 임의의 방법에서, A1AT는 사람 A1AT를 포함할 수 있다. 임의의 방법에서, A1AT는 풀링된 사람 혈장으로부터 수득되거나 재조합이거나 A1AT 및 임의로 Fc 변이체를 포함하는 융합 파트너를 포함하는 융합 분자이다. 본원에 기재된 임의의 방법에서, 관류 용액 중 A1AT의 농도는 0.5 mg/mL 내지 5 mg/mL, 0.5 mg/mL 내지 10 mg/mL, 1 mg/mL 내지 5 mg/mL, 3 mg/mL 내지 10 mg/mL, 또는 5 mg/mL 내지 10 mg/mL일 수 있다. 본원의 임의의 방법에서, 관류 용액 중에서 A1AT의 농도는 0.5 mg/mL, 1 mg/mL, 2 mg/mL, 2.5 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 또는 10 mg/mL일 수 있다.

[0016] [0013] 본원에 기재된 임의의 방법에서, 관류 용액은 알부민, 예를 들어, 사람 알부민을 포함할 수 있다. 알부민이 포함되는 경우, 알부민의 농도는 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 55 mg/mL 내지 85 mg/mL, 60 mg/mL 내지 80 mg/mL, 65 mg/mL 내지 85 mg/mL, 70 mg/mL 내지 80 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 65 mg/mL, 70 mg/mL, 75 mg/mL, 80 mg/mL, 85 mg/mL, 90 mg/mL, 또는 100 mg/mL일 수 있다. 본원의 임의의 방법에서, 관류 용액은 폴리사카라이드 화합물 또는 당 화합물, 예를 들어, 텍스트란 화합물을 포함할 수 있다. 상기 경우에, 텍스트란 화합물은 1 kDa 내지 250 kDa, 20 kDa 내지 150 kDa, 50 kDa 내지 100 kDa, 1 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 20 kDa, 30 kDa, 40 kDa, 50 kDa, 60 kDa, 70 kDa, 80 kDa, 90 kDa, 100 kDa, 150 kDa, 200 kDa, 또는 250 kDa의 분자량을 갖는 텍스트란을 포함할 수 있다. 예를 들어, 텍스트란 화합물은 40kDa의 분자량을 갖는 텍스트란을 포함할 수 있다. 텍스트란 화합물의 농도는 1 mg/mL 내지 55 mg/mL, 2 mg/mL 내지 25 mg/mL, 2 mg/mL 내지 20 mg/mL, 2 mg/mL 내지 10 mg/mL, 2 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL, 20 mg/mL, 또는 25 mg/mL일 수 있다. 예를 들어, 텍스트란 화합물의 농도는 5 mg/mL일 수 있다.

[0017] [0014] 본원에 기재된 방법에서, 관류 용액은 염중 하나 또는 조합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 염(들)은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 칼슘 이온, 마그네슘 이온, 탄산수소 이온, 클로라이드 이온, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 인산이수소나트륨, 중탄산나트륨 또는 수산화나트륨을 포함한다. 예를 들어, 각각의 염의 농도는 사람 또는 동물 혈액에서 이의 정상 혈청 농도에 상응할 수 있다. 일부 구현예에서, 염의 조합은 135 mM 내지 150 mM 농도의 나트륨 이온, 3 mM 내지 5 mM 농도의 칼륨 이온, 95 mM 내지 110 mM 농도의 클로라이드 이온, 20 mM 내지 30 mM 농도의 탄산수소 이온, 2 내지 3 mM 농도의 칼슘 이온, 또는 1 mM 내지 1.5 mM 농도의 포스페이트 이온을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 염의 조합은 75 mM 내지 150 mM 농도의 염화나트륨, 0.4 mM 내지 5 mM 농도의 염화칼륨, 1 mM 내지 2 mM 농도의 염화칼슘, 1 mM 내지 2 mM 농도의 황산마그네슘, 또는 10 mM 내지 20 mM 농도의 중탄산나트륨을 포함할 수 있다.

[0018] [0015] 본원에 기재된 임의의 방법에서, 공여자 기관의 적어도 하나의 생리학적 기능 또는 적어도 하나의 생물

학적 마커는 생체의 관류 전, 생체의 관류 동안에, 생체의 관류 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에서 측정된다. 일부 상기 구현예에서, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 생리학적 기능은 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 생리학적 기능과 비교하여 증가되거나 개선된다. 일부 구현예에서, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 생리학적 기능은 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 생리학적 기능과 비교하여 감소된다. 일부 구현예에서, 기관은 폐이고 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 폐 동맥 압력 (PAP)은 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 PAP와 비교하여 감소된다. 일부 구현예에서, 기관은 폐이고 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 폐 혈관 내성 (PVR)은 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 PVR와 비교하여 감소된다. 일부 구현예에서, 기관은 폐이고 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 샘플링된 최대 흡입 압력 (Ppeak)은 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Ppeak와 비교하여 감소된다. 일부 구현예에서, 기관은 폐이고 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 샘플링된 정체기 기도 압력 (Ppat)은 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Pplat와 비교하여 감소된다. 일부 구현예에서, 기관은 폐이고 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 샘플링된 동력학적 폐 순응도 (Cdyn)는 (a) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Cdyn과 비교하여 증가되거나 (b) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Cdyn과 비교하여 유지된다. 일부 구현예에서, 기관은 폐이고 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 샘플링된 정적 폐 순응도(Cstat)는 (a) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Cstat와 비교하여 증가되거나 (b) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Cstat와 비교하여 유지된다. 일부 구현예에서, 기관은 폐이고 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 분획 흡입 산소에 대한 동맥 산소 분압의 비율( $PaO_2/FiO_2$ )은 (a) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에  $PaO_2/FiO_2$ 와 비교하여 증가되거나 (b) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에  $PaO_2/FiO_2$ 과 비교하여 유지된다. 일부 구현예에서, 기관은 폐이고 생체의 관류 전 분획적 흡입 산소에 대한 동맥 산소 분압 ( $PaO_2/FiO_2$ )의 비율은 250 mmHg 미만, 275 mmHg 미만, 300 mmHg 미만, 325 mmHg 미만, 350 mmHg 미만, 또는 400 mmHg 미만이다. 일부 구현예에서, 기관은 폐이고 생체의 관류 동안에, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 분획적 흡입 산소에 대한 동맥 산소 분압의 비율( $PaO_2/FiO_2$ )은 적어도 300 mmHg 이상, 적어도 325 mmHg 이상, 적어도 350 mmHg 이상, 적어도 375 mmHg 이상, 적어도 400 mmHg 이상, 적어도 425 mmHg 이상, 적어도 450 mmHg 이상, 적어도 475 mmHg 이상, 또는 적어도 500 mmHg 이상이다. 일부 구현예에서,  $PaO_2/FiO_2$ 는 좌심방에서 산소 압력( $PO_2$ )에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 기관은 폐이고 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 좌심방 (LA) 및 폐 동맥 (PA) 간의 산소 압력 ( $PO_2$ )에서의 차이(델타  $PO_2$ )는 (a) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 델타  $PO_2$ 와 비교하여 증가되거나 (b) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 델타  $PO_2$ 과 비교하여 유지된다.

[0019]

[0016] 본원의 개시내용은 또한 (a) 알부민, (b) 텍스트란 화합물, (c) 염의 조합, 및 (d) 알파-1-항-트립신 (A1AT)을 포함하는 관류 용액을 제공한다. 일부 구현예에서, A1AT는 사람 A1AT를 포함한다. 일부 구현예에서, A1AT는 폴링된 사람 혈장으로부터 수득되거나 재조합이거나 A1AT 및 임의로 Fc 변이체를 포함하는 융합 파트너를 포함하는 융합 분자이다. 일부 구현예에서, A1AT의 농도는 0.5 mg/mL 내지 5 mg/mL, 0.5 mg/mL 내지 10 mg/mL, 1 mg/mL 내지 5 mg/mL, 3 mg/mL 내지 10 mg/mL, 또는 5 mg/mL 내지 10 mg/mL일 수 있다. 일부 구현예에서, A1AT의 농도는 0.5 mg/mL, 1 mg/mL, 2 mg/mL, 2.5 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 또는 10 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 알부민은 사람 혈청 알부민을 포함한다. 일부 구현예에서, 알부민의 농도는 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 55 mg/mL 내지 85 mg/mL, 60 mg/mL 내지 80 mg/mL, 65 mg/mL 내지 85 mg/mL, 70 mg/mL 내지 80 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 65 mg/mL, 70 mg/mL, 75 mg/mL, 80 mg/mL, 85 mg/mL, 90 mg/mL, 또는 100 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 텍스트란 화합물은 1 kDa 내지 250 kDa, 20 kDa 내지 150 kDa, 50 kDa 내지 100 kDa, 1 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 20 kDa, 30 kDa, 40 kDa, 50 kDa, 60 kDa, 70 kDa, 80 kDa, 90 kDa, 100 kDa, 150 kDa, 200 kDa, 또는 250 kDa의 분자량을 갖는 텍스트란을 포함한다. 일부 구현예에서, 텍스트란 화합물은 40kDa의 분자량을 갖는 텍스트란을 포함한다. 일부 구현예에서, 텍스트란 화합물의 농도는 1 mg/mL 내지 55 mg/mL, 2 mg/mL 내지 25 mg/mL, 2 mg/mL 내지 20 mg/mL, 2 mg/mL 내지 10 mg/mL, 2 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL, 20 mg/mL, 또는 25 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 텍스트란 화합물의 농도는 5 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 염의 조합은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 칼슘 이온, 마그네슘 이온, 탄산 수소 이온, 클로라이드 이온, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 인산이수소나트륨, 중탄산나트륨 또는 수산화나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 염의 농도는 사람 또는 동물 혈액에서 이의 정상 혈청

농도에 상응한다. 일부 구현예에서, 염의 조합은 135 mM 내지 150 mM 농도의 나트륨 이온, 3 mM 내지 5 mM 농도의 칼륨 이온, 95 mM 내지 110 mM 농도의 클로라이드 이온, 20 mM 내지 30 mM 농도의 탄산수소 이온, 2 내지 3 mM 농도의 칼슘 이온, 또는 1 mM 내지 1.5 mM 농도의 포스페이트 이온을 포함한다. 일부 구현예에서, 염의 조합은 75 mM 내지 150 mM 농도의 염화나트륨, 0.4 mM 내지 5 mM 농도의 염화칼륨, 1 mM 내지 2 mM 농도의 염화칼슘, 1 mM 내지 2 mM 농도의 황산마그네슘, 또는 10 mM 내지 20 mM 농도의 중탄산나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 염의 농도는 사람 또는 동물 혈액에서 이의 정상 혈청 농도에 상응한다.

**도면의 간단한 설명**

[0020]

[0017] 도 1a 및 1b는 A1AT-처리 그룹 및 대조군 그룹으로부터 EVLP 동안에 돼지 공여자 폐의 평균 폐 동맥 압력 (PAP) (도 1a) 및 평균 폐 혈관 내성 (PVR) (도 1b)를 보여준다.

[0018] 도 2a 및 2b는 A1AT-처리 그룹 및 대조군 그룹에 대한 EVLP 동안에 돼지 공여자 폐의 평균 최대 흡입 압력 (Ppeak, 도 2a) 및 정체기 기도 압력(Pplat, 도 2b)을 보여준다.

[0019] 도 3a 및 3b는 A1AT-처리 그룹 및 대조군 그룹에 대해 EVLP의 1시간째에 (기준선) 및 EVLP 말기에 (12 시간) 측정된 돼지 공여자 폐의 기준선 Ppeak (도 3a) 및 기준선 Pplat (도 3b)에서 평균 변화를 보여준다.

[0020] 도 4a 및 4b는 A1AT-처리 그룹 및 대조군 그룹에 대한 EVLP 동안에 돼지 공여자 폐의 평균 동력학적 폐 순응도(Cdyn, 도 4a) 및 정적 폐 순응도(Cstat, 도 4b)를 보여준다.

[0021] 도 5a 및 5b는 A1AT-처리 그룹 및 대조군 그룹에 대해 EVLP의 1시간째에 (기준선) 및 EVLP 말기에 (12 시간) 측정된 돼지 공여자 폐의 기준선 Cdyn (도 5a) 및 기준선 Cstat (도 5b)에서 평균 변화를 보여준다.

[0022] 도 6a 및 6b는 A1AT-처리 그룹 및 대조군 그룹에 대해 EVLP 동안에 돼지 공여자 폐의 분획적 흡입 산소에 대한 동맥 산소 분압의 평균 비율( $PO_2/FiO_2$ , 도 6a) 및 좌심방과 폐 동맥 간의  $PO_2$ 의 차이(델타  $PO_2$ )를 보여준다.

[0023] 도 7a 및 7b는 A1AT-처리 그룹 및 대조군 그룹에 대해 EVLP의 1시간째에 (기준선) 및 EVLP 말기에 (12 시간) 측정된 돼지 공여자 폐의 기준선 좌심방  $PO_2/FiO_2$  (도 7a) 및 기준선 델타  $PO_2$  (도 7b)에서 평균 변화를 보여준다.

[0024] 도 8은 A1AT 처리 그룹 및 대조군 그룹에서 EVLP의 말기에 돼지 공여자 폐의 평균 습윤 대 무수 폐 중량 비를 보여준다.

[0025] 도 9a는 EVLP의 말기에 대조군 폐의 200x 배율에서 대표적인 TUNEL 염색 이미지이다.

[0026] 도 9b는 EVLP의 말기에 A1AT 처리된 폐의 200x 배율에서 대표적인 TUNEL 염색 이미지이다.

[0027] 도 9c는 대조군 그룹 및 A1AT-처리 그룹에서 총 세포에 대한 TUNEL-양성 세포의 평균 비율을 보여준다.

[0028] 도 10a-f는 대조군 그룹 및 A1AT-처리 그룹에 대한 EVLP의 1시간, 3시간, 5시간, 7시간, 9시간, 11시간 및 12시간째에 EVLP 관류액 중 IL-4 (도 10a), IL-6 (도 10b), IL-12 (도 10c), IL-18 (도 10d), IL-10 (도 10e), IL-1 ra (도 10f)의 평균 농도를 보여준다.

[0029] 도 11a-e는 대조군 그룹 및 A1AT-처리 그룹에 대한 EVLP의 1시간, 3시간, 5시간, 7시간, 9시간, 11시간 및 12시간째에 EVLP 관류액 중 IL-1 $\beta$  (도 11a), IL-2 (도 11b), TNF- $\alpha$  (도 11c), IL-1 $\alpha$  (도 11d), 및 IL-8 (도 11e)의 평균 농도를 보여준다.

[0030] 도 12a-d는 대조군 그룹 및 A1AT-처리 그룹에 대한 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간 및 12시간째에 EVLP 관류액 중 나트륨 이온 (도 12a), 칼륨 이온 (도 12b), 클로라이드 이온(도 12c), 및 칼슘 이온(도 12d)의 평균 농도를 보여준다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0021]

[0031] 공여자 기관, 예를 들어, 공여자 폐, 심장, 간, 신장, 췌장, 및 소장의 생체외 관류를 위해 A1AT를 포함하는 관류 용액이 기재되어 있고, 이는 일부 구현예에서 공여자 기관 품질을 개선시킬 수 있고 이식을 위해 손상된 공여자 기관을 복구할 수 있다. 정상 체온 하에 A1AT-함유 관류 용액을 사용한 공여자 기관의 생체외 관류의 방법이 또한 제공된다.

- [0022] [0032] 본원에 사용된 바와 같은, 수치 항목은 과학적 측정을 근거로 계산되고, 따라서 적당한 측정 오류에 적용된다. 일부 경우에, 수치 항목은 최근접 유효 숫자로 반올림된 수치를 포함할 수 있다.
- [0023] [0033] 본원에 사용된 바와 같은 “a” 또는 “an” 은 달리 특정되지 않는 경우 “적어도 하나” 또는 “하나 이상” 을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 “또는” 은 달리 특정되지 않는 경우 “및/또는” 을 의미한다. 다중 종속항과 관련하여, 다른 청구항을 다시 언급하는 경우의 “또는” 의 사용은 단지 대안적으로 상기 청구항을 언급한다.
- [0024] [0034] 본원에 인용된 참조문헌은 이들의 전문이 참조로 인용된다.
- [0025] **A1AT를 포함하는 EVLP 용액**
- [0026] [0035] 신규 공여자 기관 관류 용액, 예를 들어, 정상 체온 하에 생체의 기관 관류 방법에 사용하기 위해 A1AT를 함유하는 관류 용액이 제공된다.
- [0027] [0036] “관류 용액” 은 기관 또는 조직을 통과한 액체 혼합물을 언급한다. 용어 “관류액” 이 또한 본원에 사용되고 이것이 기관 또는 조직을 통과한 후의 관류 용액을 언급한다.
- [0028] [0037] 일부 구현예에서, 관류 용액은 정상 체온 하에서 생체의 기관 관류 방법에 사용하기 위해 A1AT를 포함한다. 일부 구현예에서, 관류 용액은 A1AT, 알부민, 텍스트란 화합물 및 염의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 관류 용액은 A1AT 및 STEEN™ 용액을 포함한다. 일부 구현예에서, 관류 용액은 미국 특허 제7,255,983호에 기재된 A1AT 및 용액을 포함한다.
- [0029] [0038] “알파-1 항트립신” 또는 “A1AT” 는 전장 A1AT, A1AT 및 융합 파트너, 예를 들어, Fc 폴리펩타이드를 포함하는 A1AT 융합 분자 또는 적어도 하나의 프로테아제 억제 기능을 보유하는 A1AT의 단편을 포함하는 폴리펩타이드를 언급한다.
- [0030] [0039] A1AT는 달리 지적되지 않는 경우 영장류(예를 들어, 사람 및 시노몰구스 몽키), 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트), 및 가축(예를 들어, 소 및 돼지)과 같은 포유동물을 포함하는, 임의의 척추동물 공급원으로부터 유래할 수 있다. 일부 구현예에서, A1AT는 세포에 혈장-유래된 것일 수 있다. 일부 구현예에서, A1AT는 재조합일 수 있다. 일부 구현예에서, A1AT는 사람 A1AT이고, 이는 재조합 사람 A1AT 또는 폴링된 사람 혈장으로부터 수득된 A1AT를 포함한다. 일부 구현예에서, A1AT는 신호 폴리펩타이드를 포함하는 반면 다른 구현예에서 이는 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, A1AT는 Zemaira® (CSL Behring), Prolastin® (Grifols), Prolastin® C (Grifols), Aralast® (Shire), Aralast NP® (Shire), Glassia® (Kamada), Trypsone® (Grifols), Alfalastin (LFB Biomedicaments), 또는 다른 시판되는 제형 또는 이의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, A1AT는 A1AT와 융합 파트너, 임의로 Fc 분자 (예를 들어, Fc 단편, Fc 유사체 등), PEG, 또는 알부민을 포함하는 융합 분자, 예를 들어, W02013/106589 및 W02014/160768에 기재된 A1AT-Fc 융합 분자이다.
- [0031] [0040] 일부 구현예에서, 관류 용액은 알부민을 포함한다. “알부민” 은 전장 알부민 또는 알부민의 기능성 단편을 포함하는 폴리펩타이드를 언급하고 달리 지적되지 않는 경우 영장류(예를 들어, 사람 및 시노몰구스 몽키), 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트), 및 가축(예를 들어, 소 및 돼지)과 같은 포유동물을 포함하는, 임의의 척추동물 공급원으로부터 유래할 수 있다. 알부민은 사람 또는 동물 혈청 공급원으로부터 정제될 수 있거나 알부민은 유전자 조작에 의해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 알부민은 사람 혈청 알부민, 소 혈청 알부민, 또는 돼지 혈청 알부민이다.
- [0032] [0041] 일부 구현예에서, 관류 용액은 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 55 mg/mL 내지 85 mg/mL, 60 mg/mL 내지 80 mg/mL, 65 mg/mL 내지 85 mg/mL, 70 mg/mL 내지 80 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 65 mg/mL, 70 mg/mL, 75 mg/mL, 80 mg/mL, 85 mg/mL, 90 mg/mL, 또는 100 mg/mL 농도로 알부민, 예를 들어, 사람 혈청 알부민을 포함한다.
- [0033] [0042] 일부 구현예에서, 관류 용액은 폴리사카라이드 화합물 또는 당 화합물, 예를 들어, 텍스트란 화합물을 포함한다. “텍스트란 화합물” 은쇄 내에 글루코스 단위로 구성되고 글루코스 측쇄 또는 이의 유도체를 포함하는 합성 텍스트란 분자를 언급한다. 텍스트란 분자가 길 수록 이의 분자량은 보다 높다.
- [0034] [0043] 일부 구현예에서, 텍스트란 화합물은 1 kDa 내지 250 kDa, 20 kDa 내지 150 kDa, 50 kDa 내지 100 kDa, 1 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 20 kDa, 30 kDa, 40 kDa, 50 kDa, 60 kDa, 70 kDa, 80 kDa, 90 kDa, 100 kDa, 150 kDa, 200 kDa, 또는 250 kDa의 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 텍스트란 화합물은 40kDa의 분자량을 갖는

텍스트란 40이다. 일부 구현예에서, 텍스트란 화합물은 텍스트란 50, 텍스트란 60, 또는 텍스트란 70이고, 이들은 각각 50 kDa, 60 kDa, 및 70 kDa의 분자량을 갖는다.

[0035] [0044] 일부 구현예에서, 관류 용액은 1 mg/mL 내지 55 mg/mL, 2 mg/mL 내지 25 mg/mL, 2 mg/mL 내지 20 mg/mL, 2 mg/mL 내지 10 mg/mL, 2 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL, 20 mg/mL, 또는 25 mg/mL의 농도로 텍스트란 40과 같은 텍스트란 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 보다 저분자량을 갖는 텍스트란 화합물 (예를 들어, 텍스트란 1 등)이 사용되는 경우, 사용되는 농도는 보다 클 수 있다(예를 들어, 10 mg/mL 내지 150 mg/mL).

[0036] [0045] 일부 구현예에서, 관류 용액은 염을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 “염”은 이온 화합물 또는 이온 화합물을 형성할 수 있는 이온 (양이온 및/또는 음이온)을 언급한다. 예를 들어, 염은 염화나트륨, 나트륨 이온 또는 염화리튬 이온을 포함한다.

[0037] [0046] 일부 구현예에서, 관류 용액은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 칼슘 이온, 마그네슘 이온, 탄산수소 이온 또는 염화리튬 이온으로부터 선택되는 염의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 관류 용액은 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 인산이수소나트륨, 중탄산나트륨, 또는 수산화나트륨으로부터 선택되는 염의 조합을 포함한다.

[0038] [0047] 일부 구현예에서, 관류 용액은 각각의 염의 농도가 사람 또는 동물 혈액에서 이의 정상 혈청 농도에 상응하는 염의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 관류 용액은 135 mM 내지 150 mM 농도의 나트륨 이온, 3 mM 내지 5 mM 농도의 칼륨 이온, 95 mM 내지 110 mM 농도의 염화리튬 이온, 20 mM 내지 30 mM 농도의 탄산수소 이온, 2 내지 3 mM 농도의 칼슘 이온, 및 1 mM 내지 1.5 mM 농도의 포스페이트 이온을 포함한다. 문헌(Ch. 26-3, *Electrolyte Balance*, in *Anatomy & Physiology*, copyright 2013 by Rice University, pp. 1199-1204, available at the following Internet address: [solr\(dot\)bccampus\(dot\)ca:8001/bcc/file/f4873e49-e09c-469e-9ee8-9f14ca5a4e00/1/AnatomyPhysiology-OpenStax\(dot\)pdf](http://solr(dot)bccampus(dot)ca:8001/bcc/file/f4873e49-e09c-469e-9ee8-9f14ca5a4e00/1/AnatomyPhysiology-OpenStax(dot)pdf))을 참조하고, 이는 이의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0039] [0048] 일부 구현예에서, 관류 용액은 75 mM 내지 150 mM 농도의 염화나트륨, 0.4 mM 내지 5 mM 농도의 염화칼륨, 1 mM 내지 2 mM 농도의 염화칼슘, 1 mM 내지 2 mM 농도의 황산마그네슘, 또는 10 mM 내지 20 mM 농도의 중탄산나트륨을 포함한다. 미국 특허 제7,255,983호를 참조한다.

[0040] [0049] 일부 구현예에서, 생체의 기관 관류는 정상 체온에서 일어난다. 본원에 사용된 바와 같은 “정상 체온”은 30°C 내지 38°C, 예를 들어, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 또는 38°C를 포함하는 정상 체온에서 또는 이의 주변에서의 평균 온도를 언급한다. 일부 구현예에서, 관류 용액은 30°C 내지 38°C, 32°C 내지 38°C, 34°C 내지 38°C, 36°C 내지 38°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 또는 38°C의 정상 체온을 갖는다. 일부 구현예에서, 관류 용액은 30°C 내지 38°C, 32°C 내지 38°C, 34°C 내지 38°C, 36°C 내지 38°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 또는 38°C의 정상 체온을 갖는 환경에 노출된다. 일부 구현예에서, 정상 체온을 갖는 환경은 용기(즉, 물리적 컨테이너), 순환계, 심장-전달 유체(예를 들어, 물 또는 다른 수용액), 또는 열-전달 유체를 포함하는 저장소(예를 들어, 용기에서)일 수 있다.

[0041] **A1AT-함유 관류 용액을 사용한 생체의 관류 방법**

[0042] [0050] 정상 체온 하에 A1AT를 포함하는 관류로 기관을 관류시킴을 포함하는 생체의 기관 관류의 방법이 제공된다.

[0043] [0051] 본원에 사용된 바와 같은 “기관”은 사람 또는 다른 포유동물 기원의 전신 기관 또는 상기 신체 기관의 섹션을 언급하고, 상기 기관의 섹션은 사람 또는 다른 포유동물 수용자로 이식될 수 있어 수용자에서 적어도 부분적으로 환부 또는 상실 기관의 기능을 대체할 수 있다. 일부 구현예에서, 기관은 폐, 심장, 간, 신장, 췌장, 소장, 또는 다른 이식가능한 기관이다. 일부 구현예에서, 폐는 전체 폐이다. 일부 구현예에서, 폐는 폐의 엽이다. 일부 구현예에서, 폐는 폐의 섹션이다. 일부 구현예에서, 간은 전체 간이다. 일부 구현예에서, 간은 간의 섹션이다. 일부 구현예에서, 췌장은 전체 췌장이다. 일부 구현예에서, 췌장은 췌장의 섹션이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 췌장의 섹션은 췌장 섬 세포를 포함하는 췌장 조직의 섹션이다. 일부 구현예에서, 소장은 전체 소장이다. 일부 구현예에서, 소장은 소장의 섹션이다.

[0044] [0052] 본원에 사용된 바와 같은 “생체의 기관 관류”는 당업계에 이해되는 방법에 의한 생체의 환경, 즉, 신체 외부에서 기관의 관류를 언급한다.

[0045] [0053] 본원에 사용된 바와 같은 “생체의 폐 관류” 또는 “EVLP”는 당업계에서 이해되는 방법에 의한, 생체

의 환경, 즉, 신체의 외부에서 폐의 관류를 언급한다. 폐는 사람 폐, 또는 동물 폐, 예를 들어, 돼지 폐일 수 있다. 폐는 전체 폐, 폐의 엽 또는 폐의 섹션일 수 있다.

- [0046] [0054] 일부 구현예에서, 생체의 기관 관류의 방법은 정상 체온 하에서 A1AT를 포함하는 관류 용액으로 기관을 관류시킴을 포함한다. 일부 구현예에서, 생체의 기관 관류의 방법은 정상 체온 하에서 A1AT를 포함하는 관류 용액으로 폐, 심장, 간, 신장, 췌장 또는 소장을 관류시킴을 포함한다. 일부 구현예에서, 생체의 폐 관류의 방법은 문헌(참조: Cypel, M., et al., *Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion*, *J. Heart Lung Transplant*, 2008, 27(12): p. 1319-25)에 기재된 바와 같이, Toronto 기술을 사용하여 A1AT를 포함하는 관류 용액으로 폐를 관류시킴을 포함한다.
- [0047] [0055] 일부 구현예에서, 공여자 기관은 기관, 본원에 기재된 바와 같이 A1AT를 포함하는 관류 용액을 함유하는 용기, 펌프, 및 순환로 (예를 들어, 관류 용액을 기관으로 전달하고 관류액을 기관으로부터 수거하기 위한)를 위치시키기 위한 플랫폼을 포함하는 관류 시스템에 연결한다. 일부 구현예에서, 관류 시스템은 폐쇄된 시스템이다. 일부 구현예에서, 관류 시스템은 부분적으로 폐쇄된 시스템이고 여기서 일부 성분이 하우징에 함유되어 있다. 일부 구현예에서, 관류 시스템은 본원에 기재된 바와 같이 관류 용액을 포함하는 용기와의 열 교환을 위한 열 전달 유체 (예를 들어, 물)를 함유하는 저장소를 포함한다. 일부 구현예에서, 관류 시스템은 본원에 기재된 바와 같이 용기의 온도, 저장소 내 유체, 순환로의 온도, 폐쇄된 시스템의 온도, 또는 관류 용액의 온도를 유지하기 위한 가열기/냉각기를 포함한다.
- [0048] [0056] 일부 구현예에서, 공여자 폐는 폐, 본원에 기재된 바와 같이 A1AT를 포함하는 관류 용액을 함유하는 용기, 펌프, 환풍기, 관류액 가스 모니터, 산소 공급 및 순환로를 위치시키기 위한 플랫폼을 포함하는 관류 시스템에 연결한다.
- [0049] [0057] 공여자 기관은 본원에 기재된 바와 같이 A1AT를 포함하는 관류 용액으로 관류시킬 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 관류 용액, 관류 용액을 함유하기 위한 용기, 열-교환 저장소, 열 전달 유체(예를 들어, 물), 또는 순환로는 30°C 내지 38°C, 32°C 내지 38°C, 34°C 내지 38°C, 36°C 내지 38°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 또는 38°C의 정상 체온을 가질 수 있다.
- [0050] [0058] 일부 구현예에서, 생체의 기관 관류의 방법은 정상 체온 및 생리학적 관류 압력 하에서 A1AT를 포함하는 관류 용액으로 기관을 관류시킴을 포함한다. 예를 들어, A1AT를 포함하는 관류 용액은 공여자 기관으로 진입시키기 전 펌프를 통해 흘릴 수 있다.
- [0051] [0059] 일부 구현예에서, 생체의 폐 관류의 방법은 정상 체온하에 A1AT를 포함하는 관류 용액으로 폐를 관류시키고 및 폐를 환기시킴을 포함한다. 일부 구현예에서, 폐는 21% 내지 100% (0.21 내지 1.0 FiO<sub>2</sub> (흡입 산소의 분획)와 균등한)의 산소 함량을 갖는 가스로 환기시킨다. 일부 구현예에서, 폐는 20% (0.2 FiO<sub>2</sub>) 내지 100% (1.0 FiO<sub>2</sub>), 25% (0.25 FiO<sub>2</sub>) 내지 90% (0.9 FiO<sub>2</sub>), 30% (0.3 FiO<sub>2</sub>) 내지 80%(0.8 FiO<sub>2</sub>), 40% (0.4 FiO<sub>2</sub>) 내지 70% (0.7 FiO<sub>2</sub>), 50% (0.5 FiO<sub>2</sub>) 내지 60% (0.6 FiO<sub>2</sub>)의 산소 함량을 갖는 가스로 환기시킨다. 일부 구현예에서, 폐는 21% (0.21 FiO<sub>2</sub>)의 산소 함량을 갖는 가스로 환기시킨다. 일부 구현예에서, 폐는 100% (1.0 FiO<sub>2</sub>)의 산소 함량을 갖는 가스로 환기시킨다.
- [0052] [0060] 일부 구현예에서, 공여자 기관은 1시간 내지 6시간, 1시간 내지 12시간, 1시간 내지 13시간, 1시간 내지 14시간, 1시간 내지 15시간, 1시간 내지 16시간, 1시간 내지 18시간, 1시간 내지 20 시간, 1시간 내지 24시간, 1시간 내지 36시간, 또는 1시간 내지 48시간, 1시간 내지 60시간, 1시간 내지 72시간, 적어도 4시간, 적어도 6 시간, 적어도 7시간, 적어도 8시간, 적어도 8시간, 적어도 10시간, 적어도 11시간, 적어도 12시간, 6시간 내지 12시간, 6시간 내지 13시간, 6시간 내지 14시간, 6시간 내지 15시간, 6시간 내지 16시간, 6시간 내지 18시간, 6 시간 내지 20시간, 6시간 내지 24시간, 6시간 내지 36시간, 6 시간 내지 48시간, 6시간 내지 60시간, 6시간 내지 72시간, 12시간 내지 24시간, 12시간 내지 36시간, 12시간 내지 48 시간, 12시간 내지 60시간, 12시간 내지 72시간, 24시간 내지 36시간, 24시간 내지 42시간, 24 시간 내지 60시간, 24시간 내지 72 시간, 36 내지 42시간, 36 내지 48시간, 36 내지 60시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간, 24시간, 30시간, 36시간, 42 시간, 48시간, 54시간, 60시간, 66시간, 72시간, 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일의 일정 기간동안 관류시킨다.
- [0053] [0061] 일부 구현예에서, 사망한 공여자 환자의 기관은 초기에 4°C 내지 12°C의 온도로 냉각될 수 있다. 일부 구현예에서, 기관은 냉각된 Perfadex® 용액으로 처리한다. 상기 과정이 수행될 수 있고 상기 기관은 여전히 공

여자 신체에 또는 공여자로부터 조달 후 존재한다.

- [0054] [0062] 일부 구현예에서, 공여자 기관을 A1AT를 포함하는 관류 용액으로 관류시키기 전에, 일정 기간 동안 실온 미만의 환경에서 공여자 기관을 가공하거나, 보존하거나 저장할 수 있다. 일부 구현예에서, 공여자 기관을 A1AT를 포함하는 관류 용액으로 관류시키기 전에, 공여자 기관은 일정 기간 동안 4°C 내지 12°C, 4°C 내지 8°C, 4°C 내지 10°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 또는 12°C의 온도를 갖는 환경에서 가공되거나, 보존되거나 저장될 수 있다.
- [0055] [0063] 일부 구현예에서, 공여자 기관을 A1AT를 포함하는 관류 용액으로 관류시키기 전에, 공여자 기관은 1시간 내지 6시간, 1시간 내지 12시간, 1시간 내지 24시간, 1시간 내지 36시간, 1시간 내지 48시간, 1시간 내지 60시간, 1시간 내지 72시간, 6시간 내지 12시간, 6시간 내지 24시간, 6시간 내지 36시간, 6시간 내지 48시간, 6시간 내지 60시간, 6시간 내지 72시간, 12시간 내지 24시간, 12시간 내지 36시간, 12시간 내지 48시간, 12시간 내지 60시간, 12시간 내지 72시간, 24시간 내지 36시간, 24시간 내지 42시간, 24시간 내지 60시간, 24시간 내지 72시간, 36시간 내지 42시간, 36시간 내지 48시간 또는 36 내지 60시간의 일정 기간 동안 가공되거나, 보존되거나 저장된다.
- [0056] [0064] 예를 들어, 일부 구현예에서, A1AT를 포함하는 관류 용액으로 공여자 기관을 관류시키기 전, 공여자 기관은 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간, 24시간, 30시간, 36시간, 42시간, 48시간, 54시간, 60시간, 66시간, 또는 72시간의 일정 기간 동안 실온 미만의 환경 (예를 들어, 4°C의 온도를 갖는 환경)에서 저장한다.
- [0057] [0065] 일부 구현예에서, 사망한 공여자 환자의 기관은 본원에 기재된 바와 같이 정상 체온에서 생체의 관류시킬 수 있고 이어서 4°C 내지 12°C의 온도로 냉각될 수 있다. 일부 구현예에서, 기관은 냉각된 Perfadex® 용액으로 처리한다.
- [0058] [0066] 일부 구현예에서, 공여자 기관을 예를 들어 정상 체온에서 A1AT를 포함하는 관류 용액으로 관류시킨 후, 공여자 기관을 일정 기간 동안 실온 미만의 환경에서 가공하거나, 보존하거나 저장할 수 있다. 일부 구현예에서, 공여자 기관을 A1AT를 포함하는 관류 용액으로 예를 들어, 정상 체온에서 관류시킨 후에, 공여자 기관은 일정 기간 동안 4°C 내지 12°C, 4°C 내지 8°C, 4°C 내지 10°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 또는 12°C의 온도를 갖는 환경에서 가공되거나, 보존되거나 저장될 수 있다.
- [0059] [0067] 일부 구현예에서, 공여자 기관을 A1AT를 포함하는 관류 용액으로 정상 체온에서 관류시킨 후에, 공여자 기관은 1시간 내지 6시간, 1시간 내지 12시간, 1시간 내지 24시간, 1시간 내지 36시간, 1시간 내지 48시간, 1시간 내지 60시간, 1시간 내지 72시간, 6시간 내지 12시간, 6시간 내지 24시간, 6시간 내지 36시간, 6시간 내지 48시간, 6시간 내지 60시간, 6시간 내지 72시간, 12시간 내지 24시간, 12시간 내지 36시간, 12시간 내지 48시간, 12시간 내지 60시간, 12시간 내지 72시간, 24시간 내지 36시간, 24시간 내지 42시간, 24시간 내지 60시간, 24시간 내지 72시간, 36시간 내지 42시간, 36시간 내지 48시간 또는 36 내지 60시간의 일정 기간 동안 가공되거나, 보존되거나 저장된다.
- [0060] [0068] 예를 들어, 일부 구현예에서, A1AT를 포함하는 관류 용액으로 예를 들어, 정상 체온에서 공여자 기관을 관류시킨 후에, 공여자 기관은 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간, 24시간, 30시간, 36시간, 42시간, 48시간, 54시간, 60시간, 66시간, 또는 72시간의 일정 기간 동안 실온 미만의 환경 (예를 들어, 4°C의 온도를 갖는 환경)에서 가공되거나, 보존되거나 저장한다.
- [0061] [0069] 일부 구현예에서, 공여자 기관은 생체의 관류 과정 전, 과정 동안에 과정의 종결시에 또는 과정 후 평가된다. 공여자 기관이 이식을 위해 허용될 수 있는지는 또 다른 공여자 기관의 적어도 하나의 생리학적 기능, 생물학적 마커, 또 다른 특성을 기준으로 결정될 수 있다. 허용될 수 있는 경우, 생체의 관류된 공여자 기관은 수용자에게 이식될 수 있다.
- [0062] [0070] 일부 구현예에서, 공여자 기관의 적어도 하나의 생리학적 기능, 생물학적 마커 또는 또 다른 특성은 생체의 관류 전, 생체의 관류 동안에, 생체의 관류 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에서 측정된다. 일부 구현예에서, 공여자 기관의 생리학적 기능은 생체의 기관 관류 과정에 의해 증가되거나, 공여자 기관의 생물학적 마커의 수준 또는 다른 특성은 개선된다. 일부 구현예에서, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 공여자 기관의 생리학적 기능, 생물학적 마커 또는 다른 특성은 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 생리학적 기능, 생물학적 마커 또는 다른 특성과 비교하여 증가된다. 일부 구현예에서, 공여자 기관의 생리학적 기능, 생물학적 마커 또는 다른 특성은 생체의 기관 관류 과정에 의해 감소된다. 일부 구현예에서, 생체

의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 공여자 기관의 생리학적 기능, 생물학적 마커 또는 다른 특성은 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 생리학적 기능, 생물학적 마커 또는 다른 특성과 비교하여 감소된다.

- [0063] [0071] 일부 구현예에서, 생체의 폐 관류 과정 전, 과정 동안에, 과정 종결시에, 또는 과정 후 폐 동맥 (PA) 산소 압력 ( $PO_2$ ), 좌심방 (LA)  $PO_2$ , LA와 PA 간의  $PO_2$ 의 차이(델타  $PO_2$ ), 폐 혈관 내성 (PVR), 최대 흡입 압력 (Ppeak), 정체기 기도 압력 (Pplat), 동력학적 폐 순응도(Cdyn), 정적 폐 순응도(Cstat), 또는 분획적 흡입 산소에 대한 동맥 분압의 비율 ( $PaO_2/FiO_2$ )은 측정되거나 결정될 수 있다. 공여자 폐가 이식을 위해 허용될 수 있는지는 상기된 것들과 같이 공여자 폐의 적어도 하나의 생리학적 기능, 생물학적 마커, 또 다른 특성을 기준으로 결정될 수 있다. 허용될 수 있는 경우, 생체의 관류된 공여자 폐는 수용자에게 이식될 수 있다.
- [0064] [0072] 일부 구현예에서, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 폐 동맥 압력 (PAP)은 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 PAP 미만이다. 일부 구현예에서, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 폐 혈관 내성 (PVR)은 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 PVR 미만이다. 일부 구현예에서, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 샘플링된 최대 흡입 압력 (Ppeak)은 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Ppeak 미만이다. 일부 구현예에서, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 정체기 기도 압력 (Pplat)은 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 Pplat 미만이다.
- [0065] [0073] 일부 구현예에서, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 샘플링된 관류액의 동력학적 폐 순응도 (Cdyn)는 (a) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Cdyn 초과이거나 (b) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Cdyn과 비교하여 유지된다. 일부 구현예에서, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 샘플링된 정적 폐 순응도(Cstat)는 (a) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Cstat 초과이거나 (b) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 샘플링된 Cstat와 비교하여 유지된다.
- [0066] [0074] 일부 구현예에서, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 분획적 흡입 산소에 대한 동맥 산소 분압의 비율( $PaO_2/FiO_2$ )은 (a) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에  $PaO_2/FiO_2$  초과이거나 (b) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에  $PaO_2/FiO_2$ 과 비교하여 유지된다. 일부 구현예에서, 생체의 관류 전  $PaO_2/FiO_2$ 는 250 mmHg 미만, 275 mmHg 미만, 300 mmHg 미만, 325 mmHg 미만, 350 mmHg 미만, 또는 400 mmHg 미만이다. 일부 구현예에서, 생체의 관류 동안에, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에  $PaO_2/FiO_2$ 은 적어도 300 mmHg 이상, 적어도 325 mmHg 이상, 적어도 350 mmHg 이상, 적어도 375 mmHg 이상, 적어도 400 mmHg 이상, 적어도 425 mmHg 이상, 적어도 450 mmHg 이상, 적어도 475 mmHg 이상, 또는 적어도 500 mmHg 이상이다. 일부 구현예에서,  $PaO_2/FiO_2$ 는 좌심방에서 산소 압력( $PO_2$ )에 의해 측정된다.
- [0067] [0075] 일부 구현예에서, 생체의 관류의 종결시에 또는 생체의 관류 후 시점에 좌심방 (LA)과 폐 동맥 (PA) 간의 산소 압력 ( $PO_2$ )에서의 차이(델타  $PO_2$ )는 (a) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 델타  $PO_2$  초과이거나 (b) 생체의 관류 전 시점에 또는 생체의 관류 동안에 델타  $PO_2$ 와 비교하여 유지된다.
- [0068] [0076] “증가시킨다” 는 참조물과 비교하여 활성, 기능 또는 양을 증가시키거나, 개선하거나 증강시키는 것을 의미한다.
- [0069] [0077] 일부 구현예에서, “증가시킨다” 란 참조 값에 상대적으로 5% 이상, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상의 전체 증가를 유발하는 능력을 의미한다. 일부 구현예에서, “증가시킨다” 란 참조 값에 상대적으로 5% 내지 50%, 10% 내지 20%, 50% 내지 100%, 25% 내지 70%의 전체 증가를 유발하는 능력을 의미한다. 일부 구현예에서, “증가시킨다” 란 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 전체 증가를 유발하는 능력을 의미한다.
- [0070] [0078] “감소시킨다” 는 것은 참조와 비교하여 활성, 기능 또는 양을 줄이거나 감소시키거나 억제한다는 것을 의미한다.
- [0071] [0079] 일부 구현예에서, “감소시킨다” 란 참조 값에 상대적으로 5% 이상, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상의 전체 감소를 유발하는 능력을 의

미한다. 일부 구현예에서, “감소시킨다”란 참조 값에 상대적으로 5% 내지 50%, 10% 내지 20%, 50% 내지 100%, 25% 내지 70%의 전체 감소를 유발하는 능력을 의미한다. 일부 구현예에서, “감소시킨다”란 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 전체 감소를 유발하는 능력을 의미한다.

[0072] [0080] “유지한다”는 것은 참조와 비교하여 활성, 기능 또는 양이 유사한 값 또는 수준으로 유지됨을 의미한다.

[0073] [0081] 일부 구현예에서, “유지한다”는 것은 참조 값의 0.5% 초과, 0.5% 미만, 1% 초과, 1% 미만, 2% 초과, 2% 미만, 3% 초과, 3% 미만, 4% 초과, 4% 미만, 5% 초과, 5% 미만, 10% 초과, 10% 미만, 15% 초과, 15% 미만, 20% 초과, 또는 20% 미만임을 의미한다. 일부 구현예에서, “유지한다”는 것은 참조 값의 20% 이하 초과, 20% 이하 미만, 15% 이하 초과, 15% 이하 미만, 10% 이하 초과, 10% 이하 미만, 5% 이하 초과, 5% 이하 미만, 1% 이하 초과, 또는 1% 이하 미만을 의미한다.

[0074] [0082] 본원에 사용된 바와 같은 “참조”는 비교 목적을 위해 사용되는 임의의 샘플, 표준 또는 수준을 언급한다.

[0075] [0083] 일부 구현예에서, 양은 동일한 기간 동안 대조군 기관에 상대적으로, 일정 기간 동안 증가되거나, 감소되거나 유지된다. 일부 구현예에서, 양은 동일한 기관에 대해 초기 시점에서의 양에 상대적으로 일정 기간 동안 증가되거나, 감소되거나 유지된다.

[0076] **A1AT-함유 관류 용액으로 생체의 관류된 기관의 이식**

[0077] [0084] A1AT를 포함하는 관류 용액으로 생체의 관류된 기관을 이식하는 방법이 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 기관을 이식하는 방법은 본원에 제공된 바와 같은 A1AT를 포함하는 관류 용액으로 기관을 생체의 관류시키고 생체의 관류된 기관을 수용자에게 이식시킴을 포함한다. 일부 구현예에서, 관류 용액은 정상 체온을 갖는 환경에 노출된다.

[0078] [0085] 일부 구현예에서, 기관의 생체의 관류 동안에 A1AT의 사용에 추가로, A1AT는 또한 기관이 이식되기 전, 이식 동안에 또는 이식 후 기관 수용자에게 투여된다. 일부 구현예에서, A1AT는 기관 이식 전 기관 수용자에게 투여된다. 일부 구현예에서, A1AT는 기관 이식 동안에 기관 수용자에게 투여된다. 일부 구현예에서, A1AT는 기관이 이식된 후에 기관 수용자에게 투여된다. 일부 구현예에서, A1AT는 기관 수용자에게 정맥내 또는 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 제제는 기관 수용자에게 정맥내 주사 또는 피하 주사 등으로 투여된다.

[0079] [0086] 일부 구현예에서, A1AT 이외의 다른 적어도 하나의 추가의 치료학적 제제는 기관이 이식되기 전, 이식 동안에 또는 이식 후 기관 수용자에게 투여된다. 예를 들어, 일부 수용자에서, 외인성 기관의 이식과 관련된 염증 및/또는 면역학적 증상을 감소시킬 수 있는 제제를 첨가하는 것이 요구될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 제제는 항-염증 제제이다. 일부 구현예에서, 상기 제제는 면역조절제이다. 일부 구현예에서, 상기 제제는 인터페론, 인터페론 유도체(예를 들어, 베타세론, 베타-인터페론 등), 프로스타틴 유도체 (예를 들어, 일로프로스트, 시카프로스트 등), 글루코코르티코이드 (예를 들어, 코르티솔, 프레드니솔론, 메틸-프레드니솔론, 텍사메타손 등), 면역억제제(예를 들어, 사이클로스포린 A, FK-506, 메톡스살렌, 탈리도미드, 설파살라진, 아자티오프린, 메토티렉세이트 등), 리폭시게나제 억제제(예를 들어, 질레우톤, MK-886, WY-50295, SC-45662, SC-41661A, BI-L-357 등), 류코트리엔 길항제, 펩타이드 유도체(예를 들어, 아드레노코르티코트로픽 호르몬 (ACTH) 또는 유사체 등), 가용성 TNF-수용체, 항-TNF 항체, 인터류킨의 가용성 수용체, 항-인터류킨 항체, 항-염증 사이토킨, 염증 촉진 사이토킨 길항제, T-세포 단백질, 항-인터류킨 수용체 항체, 항-CD20 항체 (예를 들어, 리툽시맙 등), C1 에스테라제 억제제, 칼시포트리올, 마이코페놀레이트 모페틸(예를 들어, Cellcept®), 마이코페놀레이트 모페틸 유사체, IdeS (에스. 피오게네스(*S. pyogenes*))의 IgG-분해 효소), IL6 길항제 (예를 들어, 항-IL6R 항체 등), IL6R 길항제 (예를 들어, 항-IL6R 항체 등), 정맥내 IgG 제제 (IVIG; 예를 들어, Privigen®, Gammagard®, Gamunex®) 또는 피하 IgG 제제(예를 들어, Hizentra®, HyQvia®), 항-CD25/IL-2 수용체 항체, 예를 들어, 바실릭시맙, 다클리주맙, 알렘투주맙, 및/또는 항-흉선세포 글로불린 (ATG; 예를 들어, Thymoglobulin®, 등)이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료학적 제제는 C1INH, IVIG, SCIG, 항-CD25/IL-2 수용체 항체(예를 들어, 바실릭시맙, 다클리주맙, 또는 알렘투주맙), 및 ATG 중 하나 이상이다. 일부 구현예에서, A1AT 및 추가의 치료학적 제제 둘다는 이식 전, 이식 동안에 및/또는 이식 후 수용자에게 투여된다.

[0080] [0087] 일부 구현예에서, A1AT 및 적어도 하나의 추가의 제제 (들)은 조합으로 투여된다. 하나 이상의 추가의

제제와 “조합된” 투여는 임의의 순서로 동시 (공동), 연속 또는 순차적 투여를 포함한다. 용어 “공동으로” 는 2개 이상의 제제의 투여를 언급하기 위해 본원에 사용되고, 여기서, 투여의 적어도 일부는 시간적으로 중복 되거나 여기서, 하나의 제제의 투여는 다른 치료학적 제제의 투여에 상대적으로 짧은 기간 내에 있다. 예를 들어, 2개 이상의 제제는 약 특정된 수분, 수시간 또는 수일 이하의 별도의 시간으로 투여될 수 있다. 용어 “순차적으로” 는 하나 이상의 제제 (들)의 투여가 하나 이상의 다른 제제(들)의 투여 중단 후 계속하는 경우 또는 하나 이상의 제제(들)의 투여가 하나 이상의 다른 제제(들)의 투여 전에 개시하는 2개 이상의 치료학적 제제의 투여를 언급하기 위해 본원에 사용된다. 예를 들어, 2개 이상의 제제는 약 특정된 수분 초과와 별도의 시간으로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, “와 연계된” 은 또 다른 치료 양상에 추가로 하나의 치료 양상의 투여를 언급한다. 이와 같이, “와 연계된” 은 다른 치료 양상의 대상체로의 투여 전, 투여 동안에 또는 투여 후 하나의 치료 양상의 투여를 언급한다.

[0081] [0088] 하기의 실시예는 본원 개시내용의 특정 양상을 설명하고 어떠한 방식으로든지 개시내용을 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0082] 실시예

[0083] **실시예 1. 공여자 폐 회수 및 보존**

[0084] [0089] 15마리 요크셔 수컷 돼지 (대략 30 kg)로부터의 폐를 회수하고 24시간동안 4℃에서 보존하였다. 돼지는 케타민(20 mg/kg IM), 미다졸람 (0.3 mg/kg IM) 및 아트로핀 (0.04 mg/kg IM)으로 진정시키고, 이어서 흡입 이소플루란(1-3%)으로 마취시킴에 이어서 공여자 폐 회수 동안에 레미펜타닐 (9-30 μg/kg/h)을 계속 정맥내 주입하였다. 동물을 0.5의 흡입 산소 분획 (FiO<sub>2</sub>), 15회 호흡 / 분의 빈도, 5cm H<sub>2</sub>O의 양성 최종 호기 압력 (PEEP) 및 15cm H<sub>2</sub>O의 PEEP 이상의 제어된 압력에서 삽관하고 환기시켰다.

[0085] [0090] 메디안 흉골 절제술을 수행하고 나트륨 헤파린 (10,000 IU)을 전신 주사하였다.. 주요 폐동맥 (PA)을 캐눌라화하고 플러싱 라인에 연결하였다. 상부 대정맥과 하부 대정맥을 실크로 결찰시켰다. 좌심방 (LA) 부속물을 배수를 위해 도입하고 폐를 심장 위로 30 cm의 높이로부터 4 ℃에서 60 mL/kg의 Perfadex® 폐 보존 용액으로 PA를 통해 플러싱하였다.. 폐가 팽창된 상태에서 심장 폐 블록을 제거하고, 추가 1 L의 차가운 Perfadex® 용액을 역행 플러시를 통해 LA에서 PA로 주입 하였다.. 15개 공여자 폐 중 12개를 차가운 Perfadex® 용액에 침지/보존하고 24시간동안 4℃에 저장하였다. 공여자 폐 중 3개는 기술적 이유로 인해 배제하였다.

[0086] **실시예 2. 생체의 폐 관류 (EVLV) 동안에 A1AT 처리**

[0087] [0091] 12개의 보존된 공여자 폐는 하기의 과정을 사용하여 12시간동안 EVLP에 적용하였다. LA 커프를 다듬고 4-0 폴리프로필렌 러닝(running) 봉합사로 캐눌라에 봉합하였다. 플러시 캐눌라는 이의 분기점에 인접한 주요 PA에 삽입하고 2개의 무거운 실크 묶음으로 고정시켰다. 기관이 카리나 수준에서 클램핑된 상태에서 스테이플 라인을 개방하고 통상의 기관 내 튜브를 삽입하여 2개의 무거운 실크 타이로 고정하였다. 1 L의 Perfadex® 용액 (XVIVO Perfusion, Goteborg, Sweden)을 사용한 제2 역행 플러시를 수행하였다. 팽창된 폐를 이어서 XVIVO 챔버 (XVIVO, Denver, CO, USA)에 전달하고 문헌(참조: Nishina, K., et al., *ONO-5046, an elastase inhibitor, attenuates endotoxin-induced acute lung injury in rabbits*, Anesth Analg, 1997. 84(5): p. 1097-103)에 기재된 과정에 따라 관류 순환로에 연결하였다.

[0088] [0092] 공여자 폐는 2개의 그룹 (각각의 그룹에 대해 n=6)으로 무작위화하였다. 처리 그룹에 Steen® 용액 (XVIVO Perfusion, Goteborg, Sweden) 중에 3 mg/mL의 A1AT (Zemaira®, CSL Behring, King of Prussia, PA, USA)를 투여하고 대조군 그룹에는 Steen® 용액만을 투여하였다. 처리 그룹에서, A1AT는 상기 과정 전에 Steen® 용액에 새롭게 첨가하였다. 관류액 유동을 실온에서 완전한 유속의 10%에서 개시하였다. 관류액을 활발하게 가운시키고 관류액의 온도가 32℃에 도달하는 경우, 환기는 0.21의 FiO<sub>2</sub>로 개시하고 1회 환기량(V<sub>T</sub>)은 7 mL/kg이고, 빈도는 7회 호흡/분이고 PEEP는 5 cm H<sub>2</sub>O이다. 관류액의 온도는 점진적으로 37℃까지 증가시켰다. 폐로부터 배수된 산소화된 관류액은 질소 (86%), 이산화탄소 (8%), 및 산소 (6%)의 가스 혼합물로 스위칭된 막 산소화기를 사용하여 탈산소화시켰다. 관류액을 계산된 최대 유속으로 점차 증가 시켰으며, 이는 추정된 심 박출량의 40 % (CO = 100 mL / kg)였다. EVLP 동안에, 100 mL의 관류액은 그룹에 따라 A1AT의 존재 또는 부재하에 새롭게 제조된 Steen® 용액으로 매시간 대체하였다.

[0089] **실시예 3. 공여자 폐 특징**

[0090] [0093] A1AT 및 대조군 그룹의 공여자 체중, 산소의 분압(PaO<sub>2</sub>), 냉각 허혈 시간 (CIT) 및 동역학적 폐 순응도

는 표 1에 제공된다.

[0091] [0094] [표 1]

| 공여자 폐 및 EVLP 특징                                     | 대조군 그룹<br>(n=6) | A1AT 그룹<br>(n=6) |
|---|-----------------|------------------|
| 공여자 체중, kg  | 32.00 ± 0.84    | 33.98 ± 0.86     |
| 공여자 PaO <sub>2</sub> , mmHg (FiO <sub>2</sub> =50%) | 262.3 ± 18.99   | 248.2 ± 17.23    |
| 공여자 폐 CIT 시간(time), 시간(hour)                        | 24.19 ± 0.086   | 24.41 ± 0.17     |
| 공여자 폐 Cdyn, ml/cm H <sub>2</sub> O                  | 28.83 ± 2.482   | 33.83 ± 4.861    |

[0092]

[0093] \*모든 변수는 평균 ± 평균의 표준 오차로서 기록하였다.\*PaO<sub>2</sub>, 동맥 혈액 중 O<sub>2</sub>의 분압; FiO<sub>2</sub>, 흡입 산소의 분획; CIT, 냉각된 허혈 시간; Cdyn, 동력학적 폐 순응도.

[0094] **실시예 4. EVLP 동안에 공여자 폐의 생리학적 기능**

[0095] 12개 공여자 폐의 생리학적 기능은 12시간 EVLP 과정 동안에 매시간 모니터링하였다. EVLP 동안에 폐 기능의 하기의 생리학적 파라미터를 기록하였다: PA 압력, LA 압력, 최대 흡입 압력 (Ppeak), 정체기 기도 압력 (Pplat), 및 동력학적 및 정적 순응도. 정적 순응도(Cstat)는 가스 유동의 부재하의 기간 동안에 폐 순응도, Cstat=V<sub>T</sub>/(Pplat-PEEP)를 나타낸다. 동력학적 순응도(Cdyn)는 가스 유동의 기간 동안에 폐 순응도, Cdyn=V<sub>T</sub>/(Ppeak-PEEP)를 나타낸다. 폐 동원은 V<sub>T</sub>를 최대 14 mL/kg까지 증가시키고 후속적 흡입 유지 조작을 3회 3초 동안 25 cm H<sub>2</sub>O까지 증가시킴에 의한 각각의 평가후 30분에 수행하였다.

[0096] 생리학적 결과는 도면에 반영한다. 본원에 제공된 데이터는 평균 ± 평균의 표준 오차 (SEM)으로서 표현된다. 변량의 2개 방식 분석을 사용하여 시간 경과에 따른 관찰로부터의 데이터를 분석하였다. 맨-휘트니는 비-상자성 시험을 위해 사용되었다. 통계학적 분석은 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 7 (Prism 7, La Jolla, CA, USA)을 사용하여 수행하였다. 차이는 p-값이 ≤ 0.05인 경우 유의적인 것으로 고려되었다.

[0097] 폐 동맥 압력(PAP) (도 1a) 및 폐 혈관 내성(PVR) (도 1b)는 대조군 그룹에서 EVLP 동안에 점진적으로 증가하였고, 처리 그룹에서 PAP 및 PVR 둘다는 처음 4시간 동안에 안정하게 유지되었고 이어서 점진적으로 감소하였다. PAP 및 PVR 둘다는 EVLP의 10시간 (\*p<0.05), 11시간 (\*p<0.05), 및 12시간 (\*\*p<0.01) 시점에 처리 그룹에서 유의적으로 낮았다.

[0098] 피크 (Ppeak) 및 정체기 (Pplat) 기도 압력은 대조군 그룹에서 EVLP의 7시간 후 점진적으로 증가하였고, 이들은 A1AT 처리 그룹에서 점진적으로 감소하였다(도 2a 및 2b). 기준선 (EVLP의 1시간에 측정된)으로부터 EVLP의 종료 때까지 Ppeak 및 Pplat에서의 변화는 처리 그룹에서 유의적으로 낮았다(\*\*p<0.01) (도 3a 및 3b). 대조적으로, 공여자 폐의 동력학적 (Cdyn) 및 정적(Cstat) 폐 순응도는 대조군 그룹에서 점진적으로 감소하였지만 처리 그룹에서 동일한 수준에서 유지되었다(도 4a 및 4b). 기준선 (EVLP의 1시간에 측정된)으로부터 EVLP의 종료 때까지 Cdyn 및 Cstat에서의 변화는 처리 그룹에서 유의적으로 높았다(\*\*p<0.01) (도 5a 및 5b).

[0099] **실시예 5. EVLP 동안에 폐 산소화**

[0100] 공여자 폐 산소화는 EVLP 1시간 (기준선)에서 및 EVLP의 12시간에 평가하였다. 산소화를 평가하기 위해, 흡입 산소의 분획(FiO<sub>2</sub>)은 5분동안 0.21 (천연 공기와 같이 21% 산소와 균등한)로부터 1.0 (100% 산소)으로 증가하였다. 관류액 샘플은 가스 분석을 위해 좌심방 (LA) 및 폐 심방 (PA)으로부터 취득하였다. FiO<sub>2</sub>는 이후 1.0에서 0.21로 복귀하였다.

[0101] [01010] 공여자 폐 산소화 기능은 EVLP 동안에 A1AT 그룹에서 보존되었다. LA에서 산소 분압 (PO<sub>2</sub>)은 분획적 흡입 산소에 대한 동맥 산소 분압의 비율 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)을 반영하기 위해 측정하였다. LA와 PA 간의 PO<sub>2</sub> 차이는 델타 PO<sub>2</sub>로서 표현하였다. 이들 값은 대조군 그룹에서 12시간 EVLP 기간 동안에 점진적으로 감소하였고, 이들은 A1AT 처리 그룹에서 보다 높은 수준으로 유지되었다(도 6a 및 6b). EVLP 1시간에 측정된 기준선 값과 비교하여, 12시간 말기에, PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (도 7a) 및 델타 PO<sub>2</sub> (도 7b)는 대조군 그룹에서 감소하였지만 A1AT 그룹에서는 증가하였다. 상기 차이는 2개의 그룹 간에 유의적으로 상이하였다 (\*p<0.05).

[0102] **실시예 6. 급성 폐 손상의 조직학적 평가**

- [0103] [00101] EVLP 과정 말기에, 조직 생검은 모든 염으로부터 수거하였고 3개의 샘플로 나누었다: 1) 후속적 생물학적 평가를 위해 -80℃에서 유지된 샘플, 2) 조직학적 평가를 위해 10% 완충 포르말린에 정적 샘플, 및 3) 습윤 대 건조(W/D) 폐 중량비의 측정을 위한 샘플.
- [0104] [00102] 10% 완충 포르말린 중에 정적 폐 조직 샘플은 파라핀에 매립하였고 슬라이드 상에 분할하였다. 슬라이드는 헤마톡실린 및 에오신 (HE)으로 염색하였고 맵검 방식으로 폐 병리학자에 의한 미시적 폐 손상에 대해 평가하였다. 그룹 들다는 경미한 폐 손상을 보여주었고 어떠한 유의적 차이가 HE-염색된 슬라이드에서 주지되지 않았다(데이터는 나타내지 않음).
- [0105] **실시예 7. 습윤 대 건조 폐 중량비**
- [0106] [00103] 중량 대 건조 (W/D) 폐 중량비는 폐 부종의 정도를 반영하고, 72℃에서 72시간 동안 건조시키기 전 및 후에 폐 조직 중량을 나누어 계산하였다. EVLP의 종료시에, 공여자 폐의 습윤 대 건조 중량비는 대조군 그룹 ( $6.203 \pm 0.1418$ ) ( $*p<0.05$ )에서 보다 A1At 처리 그룹( $5.765 \pm 0.1037$ )에서 현저히 낮았다(도 8).
- [0107] **실시예 8. 폐 조직 및 관류액 중 A1AT 농도**
- [0108] [00104] 폐 조직 및 EVLP 관류액 중 A1AT 농도는 제조업자의 지침에 따라 사람 A1AT (SERPINA1 (ab189579, Abcam, Toronto, Canada)과 함께 SimpleStep ELISA®)에 특이적인 ELISA 키트를 사용하여 측정하였다. 처리 그룹에서, 관류액에서 사람 A1AT의 농도는 EVLP의 12시간 동안 0.5 mg/mL이었다. 사람 A1AT는 대조군 그룹에서 검출되지 않았다. EVLP의 말기에 처리 그룹의 공여자 폐 조직에서 사람 A1AT의 농도는  $13.49 \pm 1.78 \mu\text{g}/\text{mg}$  단백질이었다.
- [0109] **실시예 9. 아포토시스 평가**
- [0110] [00105] 아포토시스 세포사는 TUNEL (말단 데옥시뉴클레오티딜 트랜스퍼라제 dUTP Nick-말단 표지화) 염색에 의해 조사하였고 맵검 양상으로 정량하였다. 문헌(Wijsman, J.H., et al., *A new method to detect apoptosis in paraffin sections: in situ end-labeling of fragmented DNA*. J Histochem Cytochem, 1993. 41(1): p. 7-12)을 참조한다. 현미경을 사용하여 슬라이드 당 10개 필드를 사진촬영하였다. TUNEL-양성 갈색 세포 및 청색 염색된 핵은 NIS-요소 기본 연구 현미경 이미지화 소프트웨어(Nikon Instruments Inc., USA)를 사용하여 맵검 방식으로 계수하였다. EVLP의 종료 시점에 대조군 샘플 및 처리 샘플로부터의 200x 배율에서 대표적인 TUNEL 염색 이미지는 각각 도 9a 및 9b에 나타낸다. 도 9a에 나타낸 바와 같이, 그룹 들다에서 폐포 구조는 온전하게 유지되었다. 암갈색 염색된 TUNEL 양성 세포는 주로 폐포 벽을 따라 존재하였다. 총 세포에 대한 TUNEL-양성 (아포토시스) 세포의 비율은 대조군 그룹 ( $11.98 \pm 0.64\%$ ) ( $**p<0.01$ ) 보다 A1AT 처리 그룹( $7.12 \pm 0.75\%$ )에서 현저히 낮았다(도 9c).
- [0111] **실시예 10. 염증 매개인자의 평가**
- [0112] [00106] 관류액 샘플은 EVLP의 매시간에 수거하였고, 10개 튜브에 분취하였고 추가로 분석될때까지 즉각적으로 -80℃에서 저장하였다. 관류액 샘플 중 염증 촉진 사이토킨 수준은 IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, 및 TNF $\alpha$ 에 대해 Milliplex MAP 돼지 사이토킨/케모킨 자기 비드 패널 11 (Millipore EMD, Billerica, MA, USA)을 사용하여 측정하였다. 키트는 제조업자의 지침에 따라 사용하였고 분석물은 루미넥스 (Luminex) 100 분석기 (Luminex, Austin, CA, USA)를 사용하여 판독하였다. 데이터는 바이오-플렉스 매니저(Bio-plex Manager) 6.0 (Bio-Rad Laboratories, Mississauga, Canada)를 사용하여 분석하였고, 각각의 분석물의 농도를 시간에 대해 플롯팅하였다(도 10a-f 및 11a-e).
- [0113] [00107] A1AT 처리는 EVLP 과정 동안에 대조군과 비교하는 경우 IL-4, IL-6, IL-12, IL-18, IL-10, 또는 IL-1 ra 수준에 영향을 미치는 것으로 나타나지 않았다(도 10a-f). IL-4의 수준은 변화되지 않은 상태로 남아있고(도 10a), IL-6 및 IL-12 수준은 EVLP의 12시간 동안에 계속적으로 증가하였다(도 10b 및 10c). IL-18의 수준은 처음 3시간 동안에 증가하였고 이어서 이후 점진적으로 감소하였다(도 10d). 2개의 항-염증 사이토킨, IL-10(도 10e) 및 IL-1 ra(도 10f)는 특히 7시간 후 EVLP 동안에 점진적으로 증가하였다.
- [0114] [00108] 염증 조절인자 IL-1 $\beta$  (도 11a), IL-2 (도 11b), TNF $\alpha$  (도 11c), IL-1 $\alpha$  (도 11d), 및 IL-8 (도 11e)는 처음 7시간 동안 EVLP 관류액 중에서 거의 검출될 수 없었고 이어서 대조군 그룹에서 점진적으로 증가하였다. A1AT는 이들 사이토킨의 증가를 차단하는 것으로 나타났고, 12시간 후에 IL-1 $\alpha$  및 11시간 후에 IL-8의 수준은 2개의 그룹 간에 유의적으로 상이하였다( $*p<0.05$ ).

[0115] 실시예 11. EVLP 관류액 중 전해질 수준

[00109] 전해질 농도는 과정 동안에 시간마다 수거된 EVLP 관류액 샘플에서 측정하였다. 나트륨(도 12a), 칼륨(도 12b), 클로라이드(도 12c), 및 칼슘(도 12d) 이온 농도는 대조군 및 A1AT 처리 그룹 둘다에서 EVLP 과정 동안 증가하였다. 대조군과 처리 그룹 간의 칼륨 이온 농도에서 통계학적으로 유의적인 차이는 검출되지 않았지만(도 13b), 나트륨 이온(도 12a) 및 클로라이드 이온(도 12c) 농도는 EVLP (각각 \*\*\*\*p<0.0001 및 \*\*p<0.01) 동안에 처리 그룹에서 유의적으로 보다 낮았다. 10시간에서 12시간 까지 관류액 중 칼슘 이온 농도는 A1AT 처리 그룹에서 유의적으로 낮았다(도 12d, 10시간(\*p<0.05), 11시간 (\*\*p<0.01), 및 12시간(\*\*p<0.01)째에).

[0117] 실시예 12. 사람 공여자 폐의 이식

[00110] 사람 공여자 폐는 토론토 (Toronto) 기술에 따른 환기 하에 5 mg/mL 내지 10 mg/mL 범위의 농도에서 A1AT을 함유하는 Steen<sup>TM</sup> 용액을 사용하여 정상 체온하에 EVLP에 적용한다. (Ref. 30을 참조한다) 사람 공여자 폐는 4°C에서 가공하거나, 보존하거나 저장되었을 수 있거나 이전에 그런적이 없을 수 있다. EVLP/A1AT-처리된 공여자 폐는 적합한 수용자에게 이식될 수 있다. 수용자에게 이식 과정 전 또는 후에 정맥내 주사에 의해 A1AT를 투여할 수 있다.

[0119] 참조자료

1. Punch, J.D., et al., *Organ donation and utilization in the United States, 1996-2005*. Am J Transplant, 2007. **7**(5 Pt 2): p. 1327-38.
2. Cypel, M., et al., *Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion*. J Heart Lung Transplant, 2008. **27**(12): p. 1319-25.
3. Cypel, M. and S. Keshavjee, *Extending the donor pool: rehabilitation of poor organs*. Thorac Surg Clin, 2015. **25**(1): p. 27-33.
4. Lee, J.W., et al., *Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(38): p. 16357-62.
5. Mordant, P., et al., *Mesenchymal stem cell treatment is associated with decreased perfusate concentration of interleukin-8 during ex vivo perfusion of donor lungs after 18-hour preservation*. J Heart Lung Transplant, 2016. **35**(10): p. 1245-1254.

[0120]

6. Cypel, M., et al., *Functional repair of human donor lungs by IL-10 gene therapy*. *Sci Transl Med*, 2009. **1**(4): p. 4ra9.
7. Machuca, T.N., et al., *Safety and Efficacy of Ex Vivo Donor Lung Adenoviral IL-10 Gene Therapy in a Large Animal Lung Transplant Survival Model*. *Hum Gene Ther*, 2017, doi: 10.1089/hum.2016.070.
8. Yeung, J.C., et al., *Ex vivo adenoviral vector gene delivery results in decreased vector-associated inflammation pre- and post-lung transplantation in the pig*. *Mol Ther*, 2012. **20**(6): p. 1204-11.
9. Nakajima, D., et al., *Ex Vivo Perfusion Treatment of Infection in Human Donor Lungs*. *Am J Transplant*, 2016. **16**(4): p. 1229-37.
10. Andreasson, A., et al., *The effect of ex vivo lung perfusion on microbial load in human donor lungs*. *J Heart Lung Transplant*, 2014. **33**(9): p. 910-6.11.  
 Nakajima, D., et al., *Lung Lavage and Surfactant Replacement During Ex Vivo Lung Perfusion for Treatment of Gastric Acid Aspiration-Induced Donor Lung Injury*. *J Heart Lung Transplant*, 2016. **36**(5): p. 577-585.
12. Inci, I., et al., *Reconditioning of an injured lung graft with intrabronchial surfactant instillation in an ex vivo lung perfusion system followed by transplantation*. *J Surg Res*, 2013. **184**(2): p. 1143-9.
13. Machuca, T.N., et al., *Injury-specific ex vivo treatment of the donor lung: pulmonary thrombolysis followed by successful lung transplantation*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. **188**(7): p. 878-80.
14. Inci, I., et al., *Successful lung transplantation after donor lung reconditioning with urokinase in ex vivo lung perfusion system*. *Ann Thorac Surg*, 2014, **98**(5): p. 1837-8.
15. Tang, P.S., et al., *Acute lung injury and cell death: how many ways can cells die?* *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008. **294**(4): p. L632-41.

[0121]

16. Okutani, D., et al., *Src protein tyrosine kinase family and acute inflammatory responses*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006. **291**(2): p. L129-41.
17. Kim, H., et al.,  *$\delta$ V1-1 Reduces Pulmonary Ischemia Reperfusion-Induced Lung Injury by Inhibiting Necrosis and Mitochondrial Localization of PKC $\delta$  and p53*. *Am J Transplant*, 2016. **16**(1): p. 83-98.
18. Andrade, C.F., et al., *Innate immunity and organ transplantation: the potential role of toll-like receptors*. *Am J Transplant*, 2005. **5**(5): p. 969-75.
19. Gettins, P.G., *Serpin structure, mechanism, and function*. *Chem Rev*, 2002. **102**(12): p. 4751-804.
20. Campos, M.A., et al., *Effects of a disease management program in individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency*. *COPD*, 2009. **6**(1): p. 31-40.
21. Iskender, I., et al., *Human alpha(1)-antitrypsin improves early post-transplant lung function: Pre-clinical studies in a pig lung transplant model*. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2016. **35**(7): p. 913-921.
22. Gao, W., et al., *alpha1-Antitrypsin inhibits ischemia reperfusion-induced lung injury by reducing inflammatory response and cell death*. *J Heart Lung Transplant*, 2014. **33**(3): p. 309-15.
23. Nita, I.M., D. Serapinas, and S.M. Janciauskiene, *alpha1-Antitrypsin regulates CD14 expression and soluble CD14 levels in human monocytes in vitro*. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007. **39**(6): p. 1165-76.
24. Churg, A., et al., *Alpha-1-antitrypsin and a broad spectrum metalloprotease inhibitor, RS113456, have similar acute anti-inflammatory effects*. *Lab Invest*, 2001. **81**(8): p. 1119-31.
25. Bergin, D.A., et al., *alpha-1 Antitrypsin regulates human neutrophil chemotaxis induced by soluble immune complexes and IL-8*. *J Clin Invest*, 2010. **120**(12): p. 4236-50.

[0122]

26. Lewis, E.C., et al., *alpha1-Antitrypsin monotherapy induces immune tolerance during islet allograft transplantation in mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(42): p. 16236-41.
27. Toldo, S., et al., *Alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-1 and protects from acute myocardial ischemia-reperfusion injury*. J Mol Cell Cardiol, 2011. **51**(2): p. 244-51.
28. Chen, G., et al., *ECDI-fixed allogeneic splenocytes combined with alpha1-antitrypsin prolong survival of rat renal allografts*. Int Immunopharmacol, 2015. **26**(1): p. 43-9.
29. Zager, R.A., A.C. Johnson, and K.B. Frostad, *Rapid renal alpha-1 antitrypsin gene induction in experimental and clinical acute kidney injury*. PLoS One, 2014. **9**(5): p. e98380.
30. Jedicke, N., et al., *alpha-1-antitrypsin inhibits acute liver failure in mice*. Hepatology, 2014. **59**(6): p. 2299-308.
31. Machuca, T.N. and M. Cypel, *Ex vivo lung perfusion*. J Thorac Dis, 2014. **6**(8): p. 1054-62.
32. Klinzing, S., et al., *Wet-to-dry ratio of lung tissue and surfactant outwash after one-lung flooding*. Res Exp Med (Berl), 2000. **200**(1): p. 27-33.
33. Cypel, M., et al., *Normothermic ex vivo perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation*. Am J Transplant, 2009. **9**(10): p. 2262-9.
34. Nishina, K., et al., *ONO-5046, an elastase inhibitor, attenuates endotoxin-induced acute lung injury in rabbits*. Anesth Analg, 1997. **84**(5): p. 1097-103.
35. Wijsman, J.H., et al., *A new method to detect apoptosis in paraffin sections: in situ end-labeling of fragmented DNA*. J Histochem Cytochem, 1993. **41**(1): p. 7-12.

[0123]

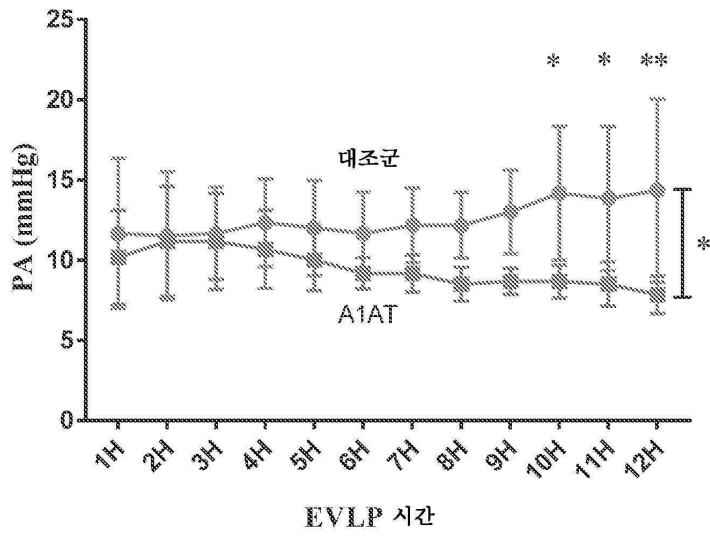
36. Machuca, T.N., et al., *Protein expression profiling predicts graft performance in clinical ex vivo lung perfusion*. *Ann Surg*, 2015. **261**(3): p. 591-7.
37. Gao X, L.W., and Liu M., *Ex Vivo Lung Perfusion: Scientific Research and Clinical Application*. *Practical Journal of Organ Transplantation*, 2017, 5(3): p. 177-178.
38. Gennai, S., et al., *Effects of cyclosporine a in ex vivo reperfused pig lungs*. *Microcirculation*, 2014. **21**(1): p. 84-92.
39. Valenza, F., et al., *beta-adrenergic agonist infusion during extracorporeal lung perfusion: effects on glucose concentration in the perfusion fluid and on lung function*. *J Heart Lung Transplant*, 2012. **31**(5): p. 524-30.
40. Emaminia, A., et al., *Adenosine A(2)A agonist improves lung function during ex vivo lung perfusion*. *Ann Thorac Surg*, 2011. **92**(5): p. 1840-6.
41. Nakajima, D., et al., *Lung Lavage and Surfactant Replacement During Ex Vivo Lung Perfusion for Treatment of Gastric Acid Aspiration-Induced Donor Lung Injury*. *J Heart Lung Transplant*, 2017. 36(5): p. 577-585.
42. Haam, S., et al., *The effects of hydrogen gas inhalation during ex vivo lung perfusion on donor lungs obtained after cardiac death*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015. 48(4): p. 542-7.
43. Kondo, T., et al., *beta2-Adrenoreceptor Agonist Inhalation During Ex Vivo Lung Perfusion Attenuates Lung Injury*. *Ann Thorac Surg*, 2015. 100(2): p. 480-6.
44. Harada, M., et al., *A neutrophil elastase inhibitor improves lung function during ex vivo lung perfusion*. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2015. 63(12): p. 645-51.
45. Charles, E.J., et al., *Lungs donated after circulatory death and prolonged warm ischemia are transplanted successfully after enhanced ex vivo lung perfusion using adenosine A2B receptor antagonism*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017. Apr 12 pii: S0022-5223(17)30678-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.02.072.
46. Martens, A., et al., *Immunoregulatory effects of multipotent adult progenitor cells in a porcine ex vivo lung perfusion model*. *Stem Cell Res Ther*, 2017. 8(1): p. 159.
47. Lewis, E.C., et al., *Alpha-1-antitrypsin monotherapy prolongs islet allograft survival in mice*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. **102**(34): p. 12153-8.
48. Tawara, I., et al., *Alpha-1-antitrypsin monotherapy reduces graft-versus-host disease after experimental allogeneic bone marrow transplantation*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. **109**(2): p. 564-9.

[0124]

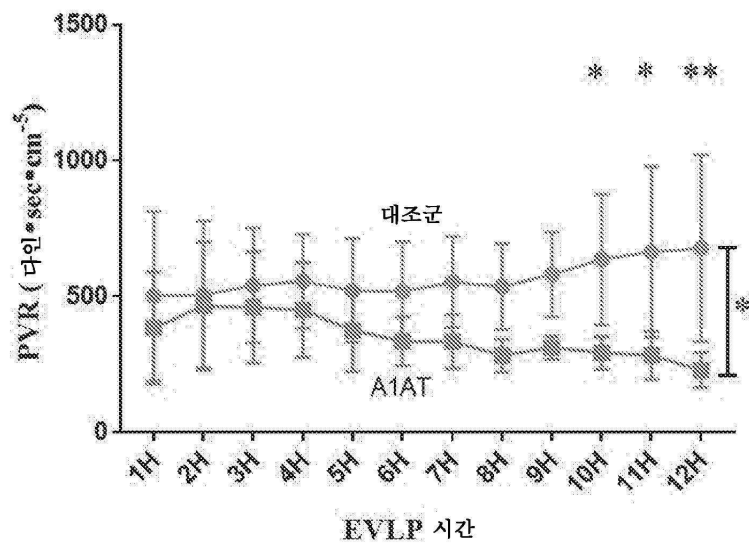
[0125]

도면

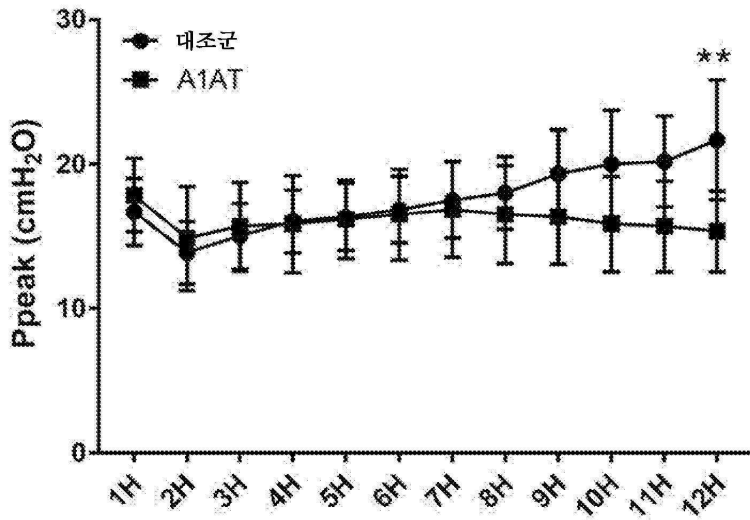
도면1a



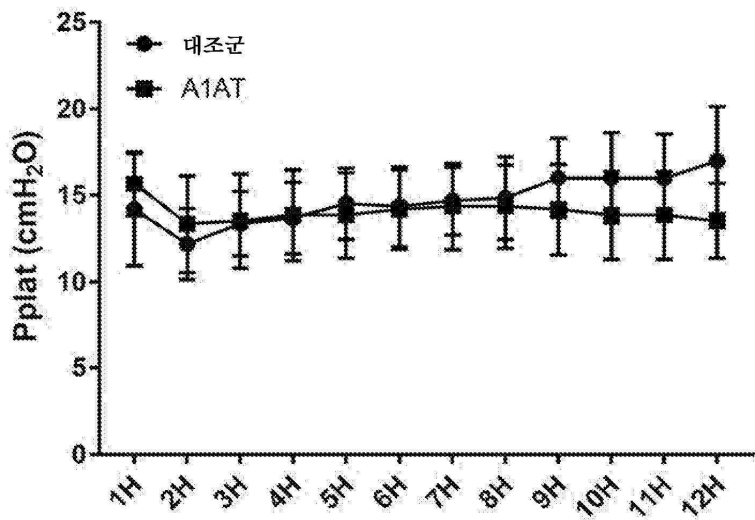
도면1b



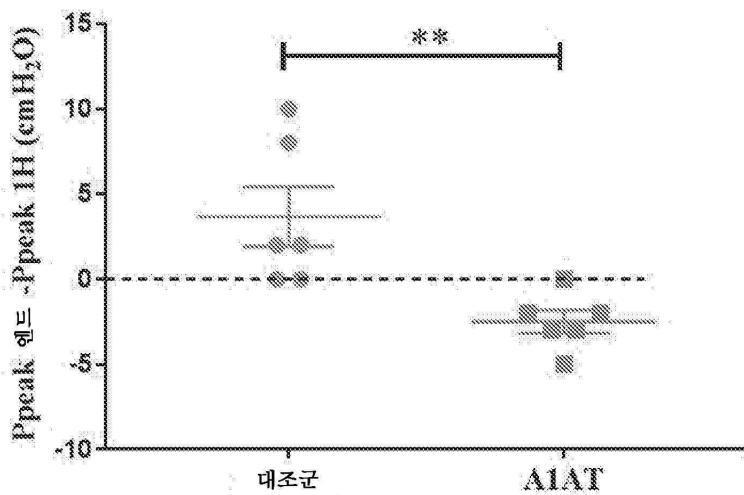
도면2a



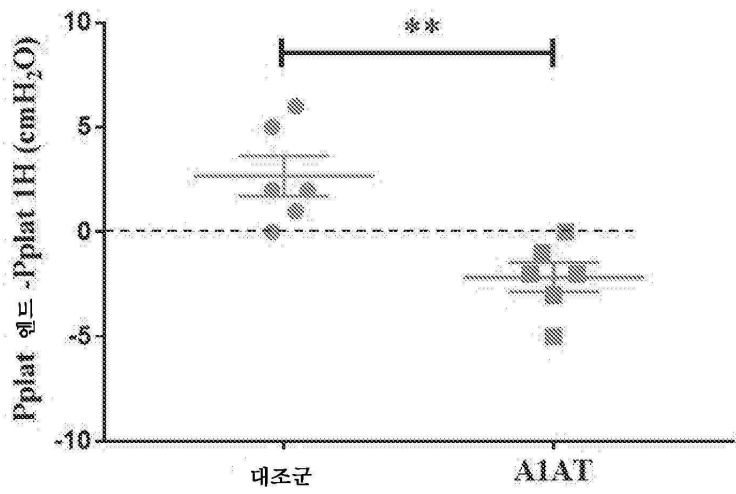
도면2b



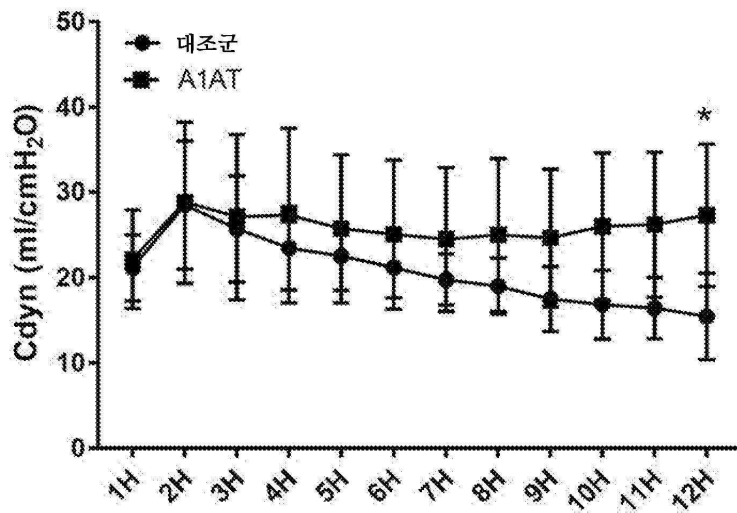
도면3a



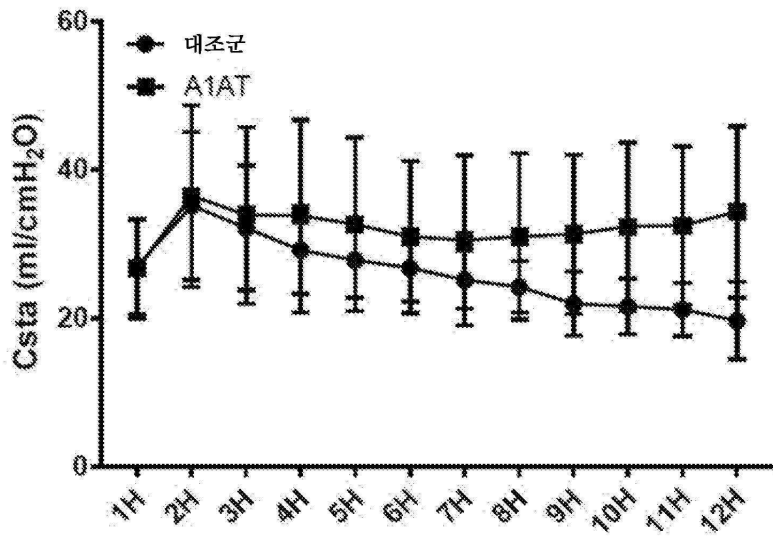
도면3b



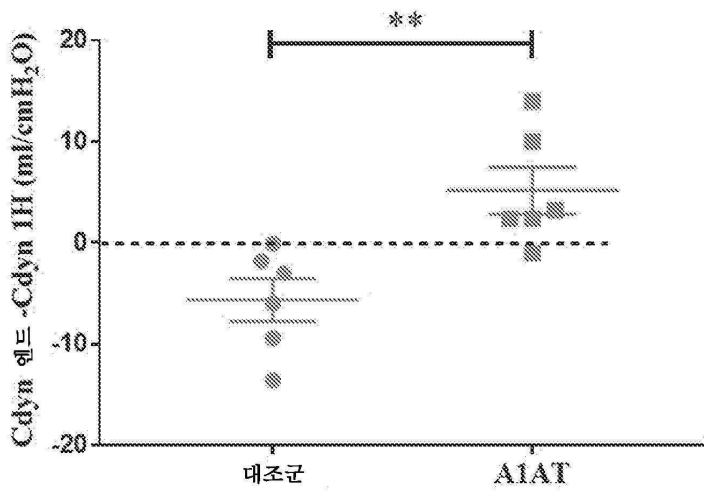
도면4a



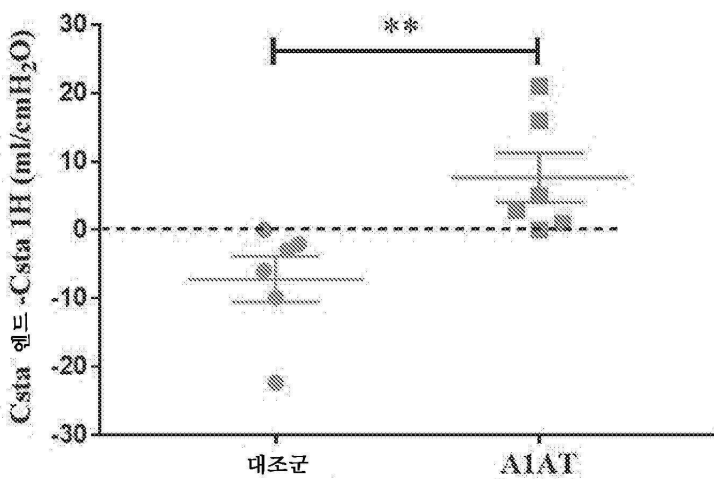
도면4b



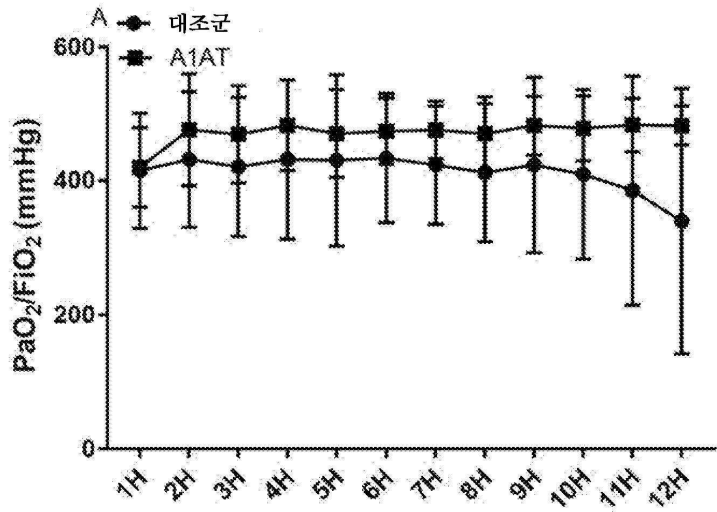
도면5a



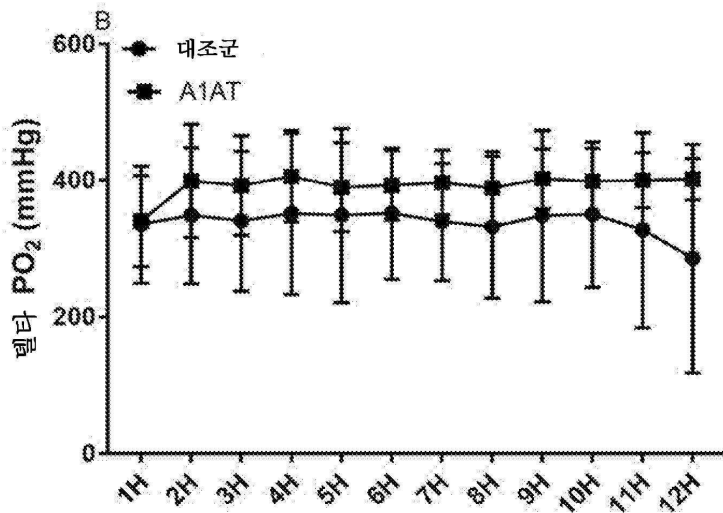
도면5b



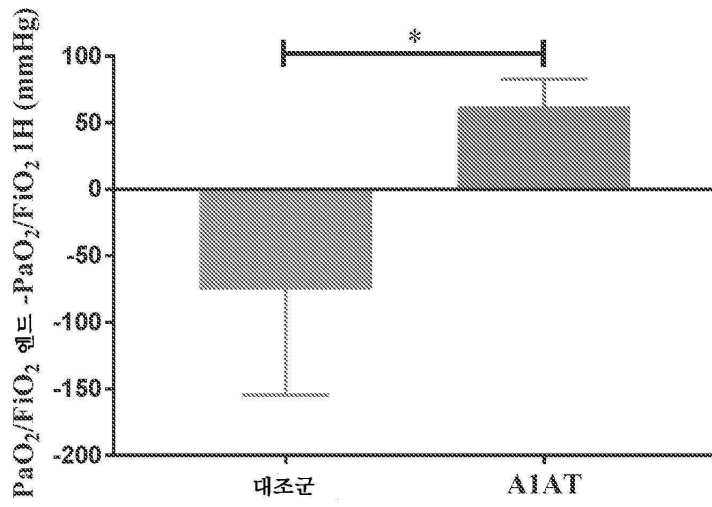
도면6a



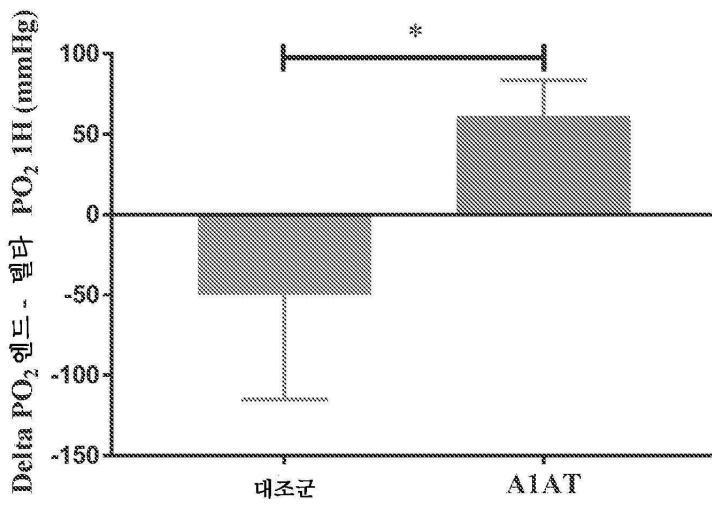
도면6b



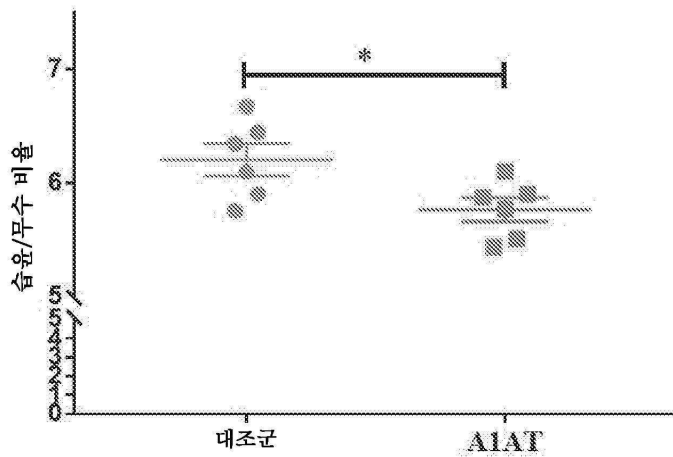
도면7a



도면7b

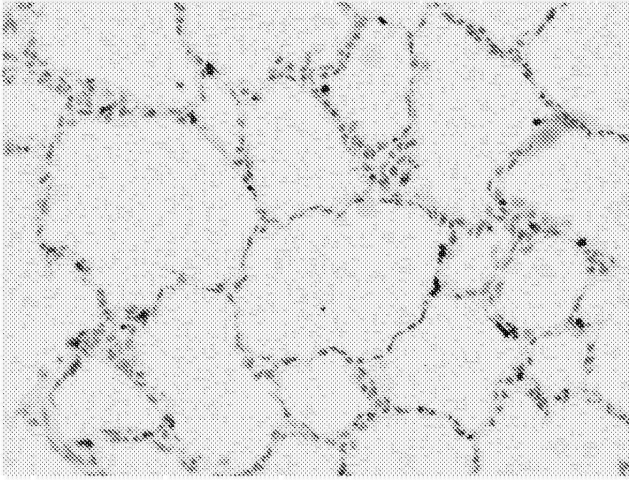


도면8



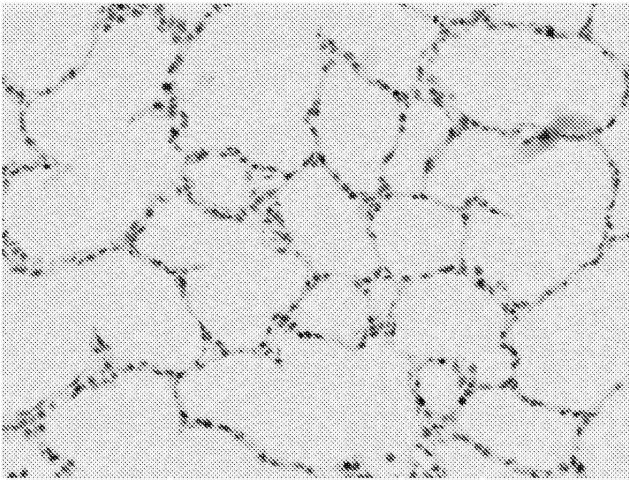
도면9a

대조군

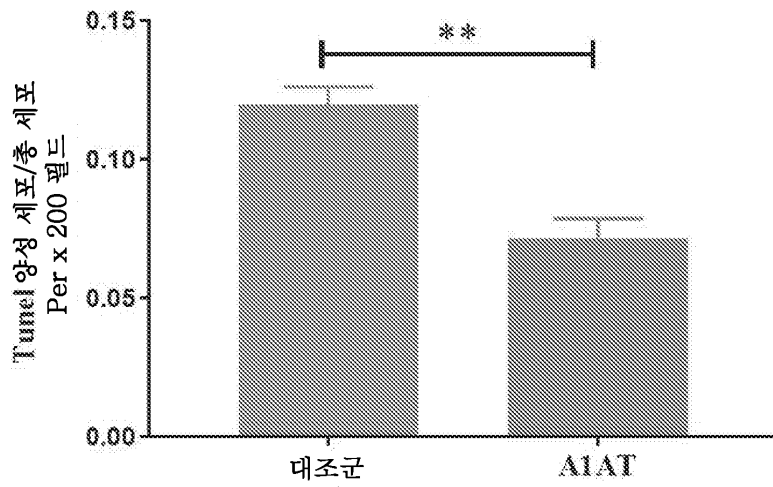


도면9b

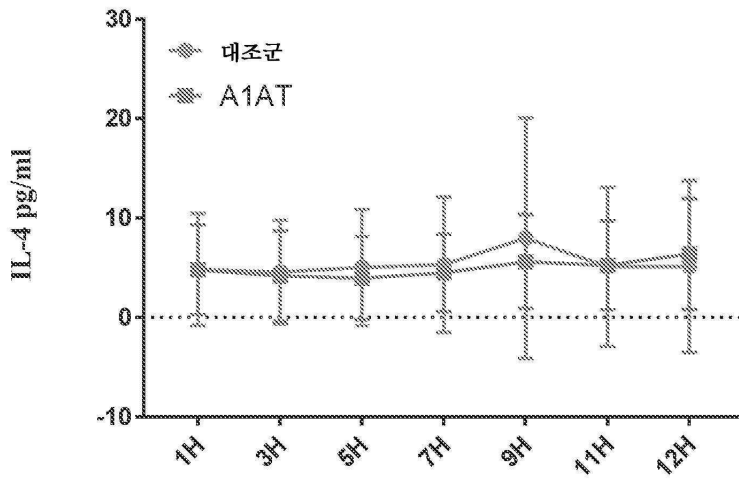
A1AT



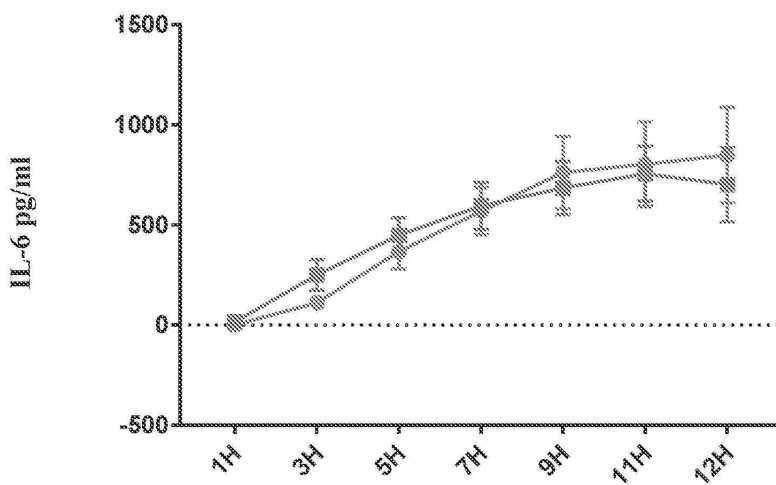
도면9c



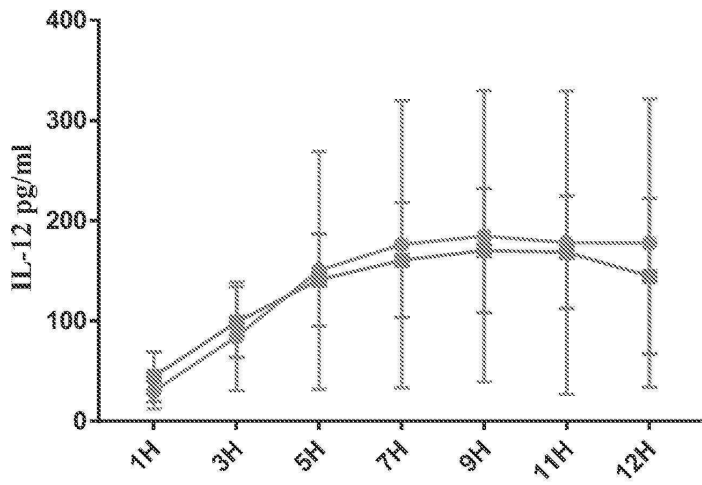
도면10a



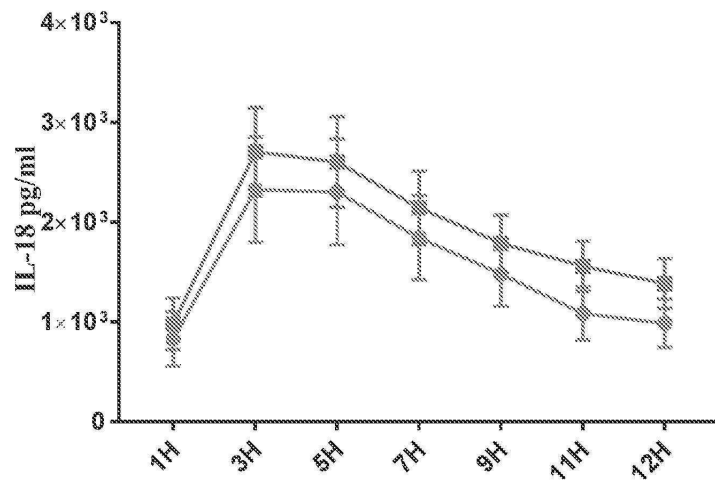
도면10b



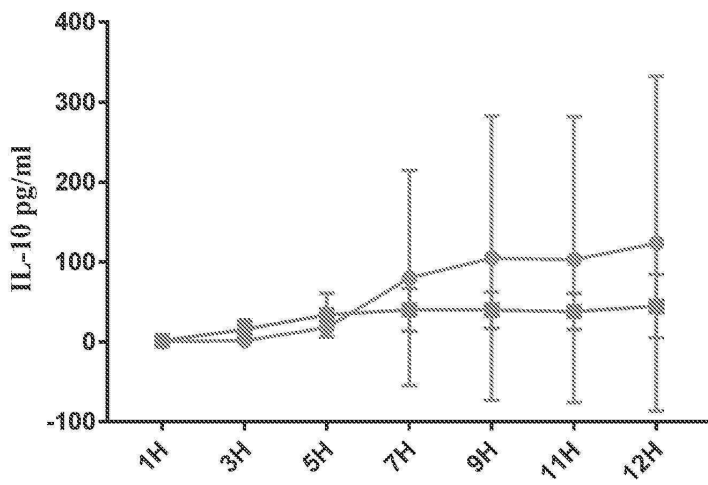
도면10c



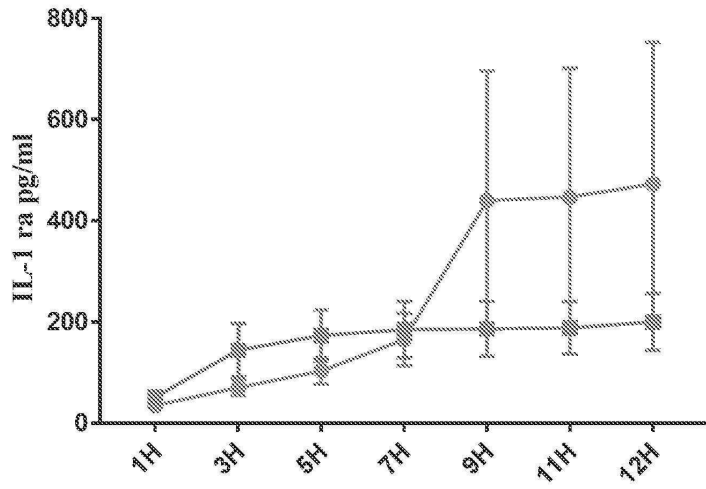
도면10d



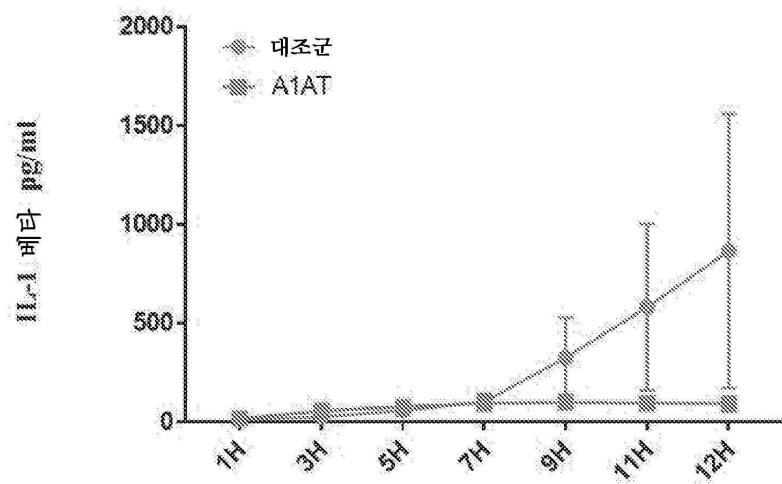
도면10e



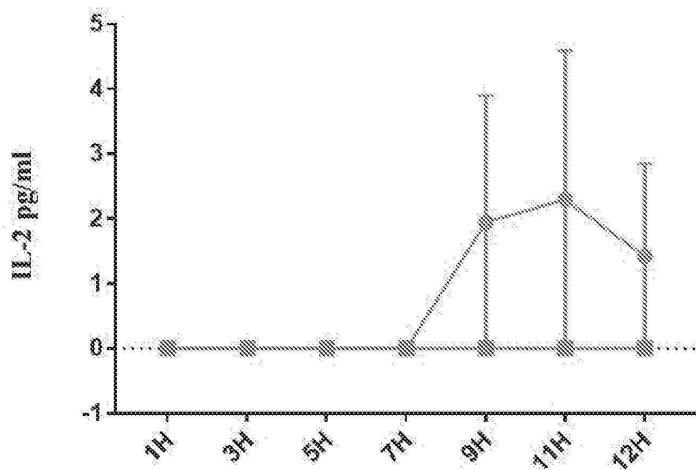
도면10f



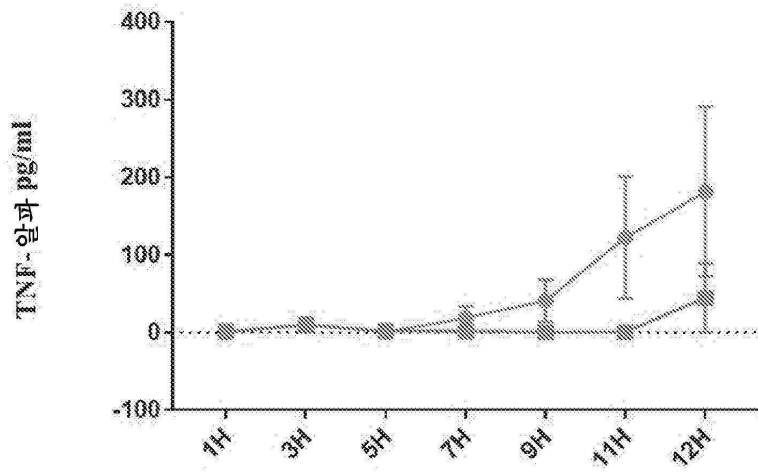
도면11a



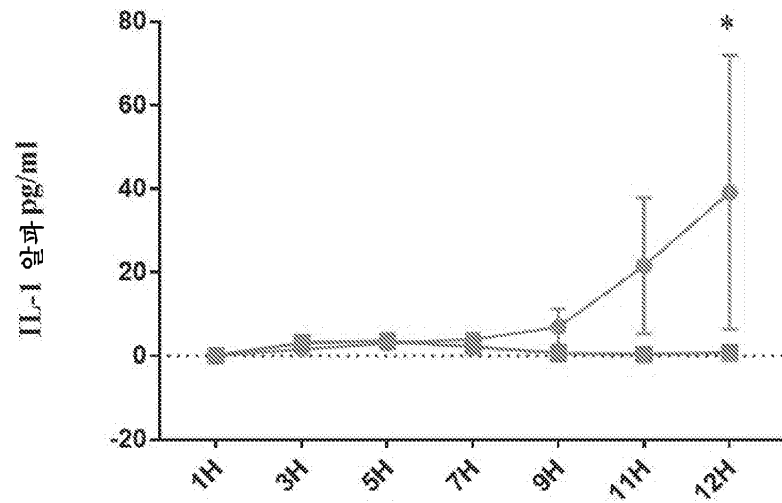
도면11b



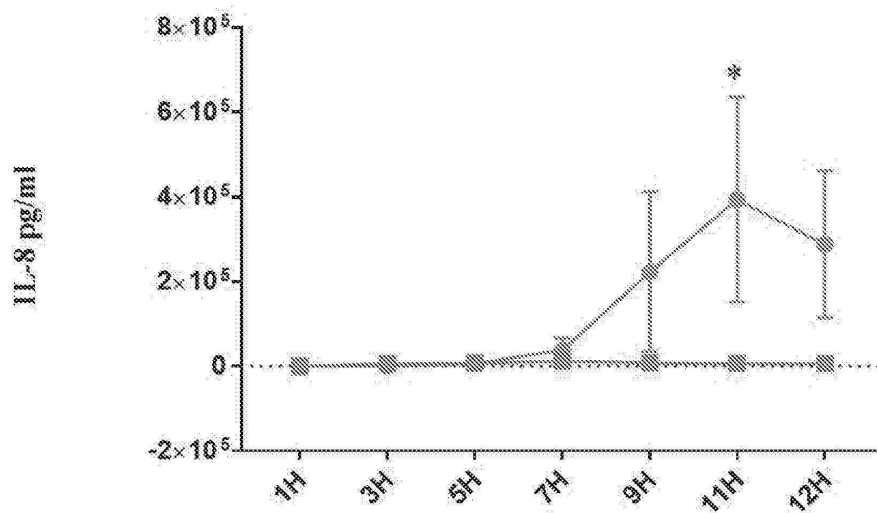
도면11c



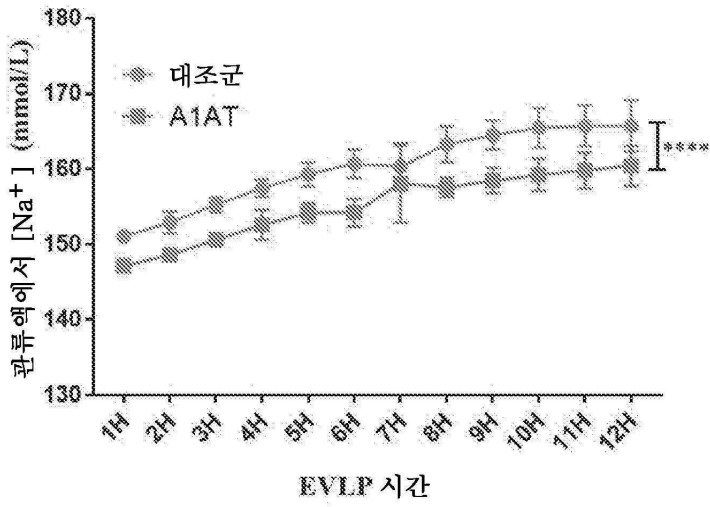
도면11d



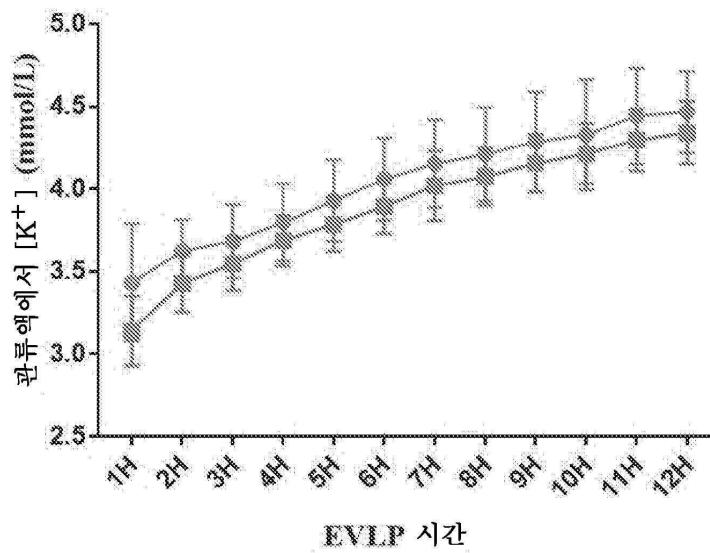
도면11e



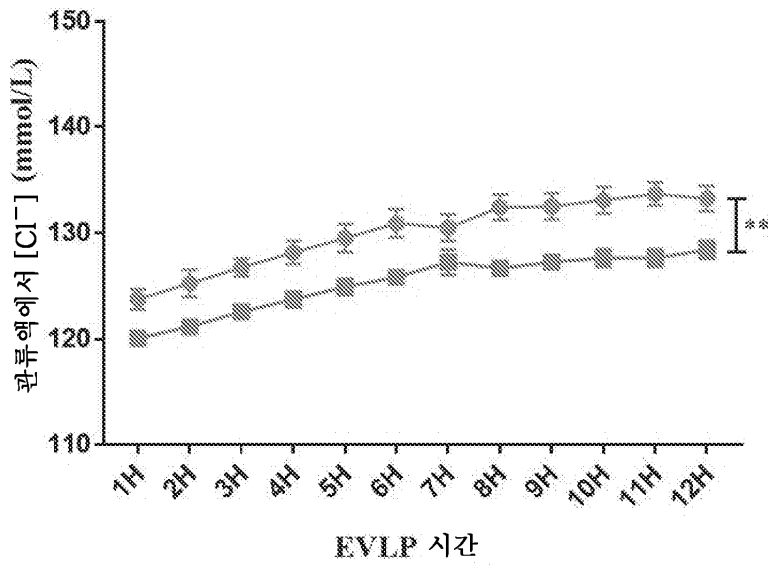
도면12a



도면12b



도면12c



도면12d

