(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0170652
(43) 공개일자 2023년12월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 1/36 (2006.01) *A61B 5/20* (2006.01)
A61M 1/16 (2006.01) *A61M 25/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61M 1/3613 (2022.05)
A61B 5/208 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7032660
(22) 출원일자(국제) 2022년02월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/054360
(87) 국제공개번호 WO 2022/175546
국제공개일자 2022년08월25일
(30) 우선권주장
63/151,933 2021년02월22일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
디나코 아게
스위스 8952 슐리렌 바기슈트라세 25
(72) 발명자
홀츠마이스터 요하네스
영국 에스더블유3 5에이치제이 런던 그레이터 런던 샤이엔 워크 38
리코티 발레리아
영국 이14 9알유 런던 그레이터 런던 사우스 키스퀘어 디스커버리 도크 이스트 2
데다쉬티안 마크
미국 92603 캘리포니아 어바인 하이게이트 테라스 5672
(74) 대리인
양영준, 김윤기

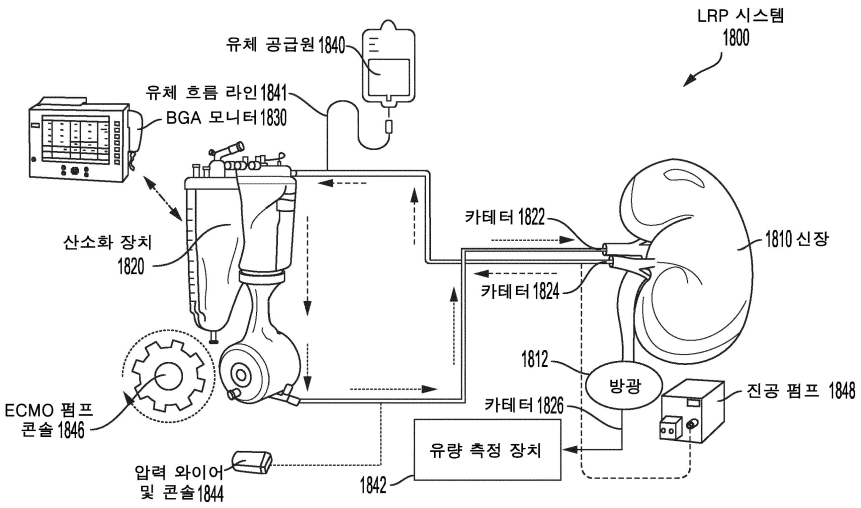
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 **신장의 국소-영역 관류**

(57) 요 약

환자의 신장(1810) 중 한쪽 또는 양쪽의 국소 영역 관류에 의해 신장 질환을 치료하는 방법이 개시된다. 폐쇄 회로는 신장의 신장 동맥에 포지셔닝된 관류 카테터(1822), 신장의 신장 정맥에 포지셔닝된 회수 카테터(1824), 및 이들 사이에 배치되는 외부 막 산소공급기(1820)로 형성될 수 있다. 예를 들어, 약물을 함유한 관류액은 환자의 전신 순환계로부터 폐쇄 회로를 격리시키면서 폐쇄 회로를 통해 순환될 수 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61M 1/1698 (2022.05)
A61M 25/10 (2013.01)
A61M 2025/1052 (2013.01)
A61M 2210/1082 (2013.01)
A61M 2210/1089 (2013.01)

(30) 우선권주장
63/305,960 2022년02월02일 미국(US)
63/312,029 2022년02월20일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

환자의 신장을 관류하는 방법으로서, 상기 방법은,

상기 신장의 신장 동맥에 관류 카테터를 포지셔닝시키는 단계;

상기 신장의 신장 정맥에 회수 카테터를 포지셔닝시키는 단계로서, 상기 관류 카테터 및 상기 회수 카테터는 막 산소화 장치와 함께 상기 신장을 통한 폐쇄 관류 회로를 형성하는, 상기 포지셔닝시키는 단계; 및

관류액이 상기 폐쇄 회로를 통해 흐르도록 하는 단계로서, 상기 폐쇄 회로는 상기 환자의 전신 순환계로부터 상기 신장을 통한 관류를 격리시키는, 상기 흐르도록 하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 관류 동안 소변 배설을 측정하기 위해 상기 환자의 방광에 회수 벌룬 카테터를 포지셔닝시키는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 환자의 두 신장의 배설을 차별적으로 측정하기 위해 상기 환자의 두 요관 각각에 추가 회수 카테터를 포지셔닝시키는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 관류 카테터를 상기 신장 동맥에 포지셔닝시키는 단계는 대퇴 동맥을 통해 상기 관류 카테터를 포지셔닝시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 회수 카테터를 상기 신장 정맥에 포지셔닝시키는 단계는 상기 대퇴 정맥을 통해 상기 관류 카테터를 포지셔닝시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 관류액이 상기 폐쇄 회로를 통해 흐르게 하는 단계는,

상기 관류 카테터를 통해 상기 신장 동백으로 들어가기 전에 상기 관류액이 상기 막 산소화 장치를 통과하도록 하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 폐쇄 회로에 추가 관류액을 추가하거나 방광 배설량을 고려하여 식염수 용액의 약 5% 내지 약 50% v/v만큼 상기 관류액을 희석시키는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 폐쇄 회로는 신장당 약 500 mL/분/1.73m^2의 체표면적에서의 상기 관류액의 유량을 신장당 약 650 mL/분/1.73m^2의 체표면적으로 약 15분 내지 약 4시간 동안 유지하는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 회수 카테터에 음압을 인가하는 단계를 더 포함하며, 상기 음압의 범위는 약 -100 ㎜Hg 내지 0 ㎜Hg인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관류 카테터 및 상기 회수 카테터 중 하나 이상이 경피적으로 도입되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관류액은 자가 혈액, 기증자로부터의 매칭 혈액 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 혈액 성분은 하나 이상의 파라미터에 따라 선택되고, 상기 하나 이상의 파라미터는 선택된 항체의 존재 또는 부재를 포함하는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관류는 약 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간의 기간에 걸쳐 또는 이들 사이에 정의된 임의의 범위 내에서 유지되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관류액은 치료 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 치료 폴리뉴클레오티드 서열은 하나 이상의 바이러스 벡터에 존재하는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 하나 이상의 바이러스 벡터는 아데노 관련 바이러스, 아데노바이러스, 레트로바이러스, 단순 헤르페스 바이러스, 소 유두종 바이러스, 렌티바이러스 벡터, 우두 바이러스, 폴리오마 바이러스, 센다이 바이러스, 오르토믹소바이러스, 파라믹소바이러스, 파포바바이러스, 피코르나바이러스, 폭스 바이러스, 알파바이러스, 이들의 변이체 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 아데노 관련 바이러스(adeno-associated virus; AAV)인, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 AAV는 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, 이들의 변이체, 및 이들의 조합 중 하나 이상인, 방법.

청구항 19

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 폴리뉴클레오티드 서열은 프로모터를 포함하는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폐쇄 회로를 통해 순환되는 약 20% v/v 미만, 약 15% v/v 미만, 약 10% v/v 미만, 약 5% v/v 미만, 약 4% v/v 미만, 약 3% v/v 미만, 약 2% v/v 미만, 약 1% v/v 미만, 약 0.5% v/v 미만의, 또는 실질적으로 없는(0% v/v) 혈액이 상기 폐쇄 회로 외부로 누출되는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폐쇄 회로를 통해 순환되는 약 20% v/v 미만, 약 15% v/v 미만, 약 10% v/v 미만, 약 5% v/v 미만, 약 4% v/v 미만, 약 3% v/v 미만, 약 2% v/v 미만, 약 1% v/v 미만, 약

0.5% v/v 미만의, 또는 실질적으로 없는(0% v/v) 관류액이 상기 폐쇄 회로 외부로 누출되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관류 카테터 또는 상기 회수 카테터 중 하나 이상은 벌룬 카테터인, 방법.

청구항 23

환자의 전신 순환계로부터 상기 환자의 신장을 격리하는 방법으로서, 상기 방법은,

상기 신장의 신장 동맥에 관류 카테터를 포지셔닝시키는 단계;

상기 신장의 신장 정맥에 회수 카테터를 포지셔닝시키는 단계로서, 관류 카테터 및 상기 회수 카테터는 막 산소화 장치와 함께 상기 신장을 통한 폐쇄 관류 회로를 형성하는, 상기 포지셔닝시키는 단계; 및

산소화된 혈액이 상기 폐쇄 회로를 통해 흐르게 하는 단계로서, 상기 폐쇄 회로는 상기 환자의 전신 순환계로부터 상기 신장을 격리시키는, 상기 흐르게 하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

신장 독성 약물을 상기 환자의 전신 순환계에 도입시키는 단계를 더 포함하며, 상기 신장에 대한 상기 신장 독성 약물의 노출이 상기 폐쇄 회로가 없는 상태에서 상기 신장 독성 약물을 투여하는 것에 비해 예방되거나 감소되는, 방법.

청구항 25

유체 결합될 때 환자의 신장의 국소 영역 관류를 수행하기 위한 시스템으로서, 상기 시스템은,

상기 신장의 신장 동맥으로의 삽입을 위해 적응된 관류 카테터;

상기 신장의 신장 정맥으로의 삽입을 위해 적응된 회수 카테터;

상기 관류 카테터, 상기 회수 카테터 및 산소 공급원에 유체 결합된 막 산소화 장치로서, 상기 관류 카테터, 상기 회수 카테터 및 상기 막 산소화 장치는 상기 관류 카테터가 상기 신장 동맥에 삽입되고 상기 회수 카테터가 상기 신장 정맥에 삽입될 때 상기 환자의 전신 순환계로부터 격리되는 상기 신장을 통해 폐쇄 회로를 함께 형성하는, 상기 막 산소화 장치; 및

상기 관류 카테터 및 상기 회수 카테터를 통해 유체 흐름을 구동하도록 구성된 펌프를 포함하는, 시스템.

청구항 26

제25항에 있어서,

상기 관류 동안 소변 배설을 측정하기 위해 상기 환자의 방광에 삽입하도록 적응된 회수 벌룬 카테터를 더 포함하는, 시스템.

청구항 27

제25항에 있어서,

상기 환자의 두 신장의 배설을 차별적으로 측정하기 위해 상기 환자의 두 요관 각각에 삽입하도록 적응된 추가 회수 카테터를 더 포함하는, 시스템.

청구항 28

제25항에 있어서, 상기 막 산소화 장치는 관류 동안 상기 폐쇄 회로에 약물을 주입하도록 구성된 저장소를 포함하는, 시스템.

청구항 29

제25항에 있어서, 상기 시스템은 신장당 약 500 mL/분/1.73㎡의 체표면적에서의 상기 폐쇄 회로를 통한 관류액의 유량을 신장당 약 650 mL/분/1.73㎡의 체표면적으로 약 15분 내지 약 4시간 동안 유지하도록 적응되는, 시스템.

청구항 30

환자의 신장의 국소 영역 관류를 수행하기 위한 시스템으로서,

상기 신장의 신장 동맥에 삽입된 관류 카테터;

상기 신장의 신장 정맥에 삽입된 회수 카테터; 및

상기 관류 카테터, 상기 회수 카테터 및 산소 공급원에 유체 결합된 막 산소화 장치로서, 상기 관류 카테터, 상기 회수 카테터 및 상기 막 산소화 장치는 상기 신장과 함께 상기 환자의 전신 순환계로부터 격리되는 상기 신장을 통해 폐쇄 회로를 형성하는, 상기 막 산소화 장치; 및

상기 회수 카테터를 통해 상기 신장 밖으로 상기 관류 카테터를 통해 상기 신장으로 유체 흐름을 구동하도록 구성된 펌프를 포함하는, 시스템.

청구항 31

제30항에 있어서,

상기 관류 동안 소변 배설을 측정하기 위해 상기 환자의 방광에 삽입된 회수 벌룬 카테터를 더 포함하는, 시스템.

청구항 32

제30항에 있어서,

상기 환자의 두 신장의 배설을 차별적으로 측정하기 위해 상기 환자의 두 요관 각각에 삽입된 추가 회수 카테터를 더 포함하는, 시스템.

청구항 33

제30항에 있어서, 상기 막 산소화 장치는 관류 동안 상기 폐쇄 회로에 약물을 주입하도록 구성된 저장소를 포함하는, 시스템.

청구항 34

제30항에 있어서, 상기 시스템은 신장당 약 500 mL/분/1.73㎡의 체표면적에서의 상기 폐쇄 회로를 통한 관류액의 유량을 신장당 약 650 mL/분/1.73㎡의 체표면적으로 약 15분 내지 약 4시간 동안 유지하도록 적응되는, 시스템.

청구항 35

제25항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 방법을 수행하도록 구성되는, 시스템.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원(들)에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 2월 20일자로 출원된 미국 임시 특허 출원 번호 제63/312,029호, 2022년 2월 2일자로 출원된 미국 임시 특허 출원 번호 제63/305,960호, 및 2021년 2월 22일자로 출원된 미국 임시 특허 출원 번호 제63/151,933호의 우선권 혜택을 주장하며, 그 개시 내용은 그들 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 발명은 신장 질환(renal disease)의 치료에 관한 것으로, 특히 환자의 신장(kidney)에 치료제를 국소적으로 전달하는 것에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 유전자 치료 및 세포 치료와 같은 대체 접근법은 많은 심장 질환의 근본 원인 병인을 해결하는 데 고유하게 맞춤화되고 효과적일 수 있는 잠재력으로 인해 관심이 높아졌다. 그럼에도 불구하고 벡터 효율성, 용량, 특이성, 안전성 등을 포함한 전달과 관련된 문제는 여전히 남아 있다. 이와 같이, 효과적이고 내약성이 뛰어나며 최소 침습성인 다양한 신장 질환의 치료에 적합한 약물의 보다 표적화하고 균일한 전달을 달성하는 방법에 대한 추가 연구가 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 최소 침습 방식으로 환자의 한쪽 또는 양쪽의 신장에 약물을 관류시키는 방법을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 목적은 관류액이 환자의 전신 순환계로부터 분리되도록 환자의 한쪽 또는 양쪽 신장을 통해 관류액(혈액 또는 약물 중 하나 이상을 함유할 수 있음)을 순환시키는 방법을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 목적은 약물 유전자 치료법의 국소 영역 전달을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 목적은 신장 질환을 치료하기 위해 환자에게 전달되는 약물의 전체 용량을 감소시키는 것이다.

[0010] 본 발명의 목적은 신장 질환 치료에 적합한 약물 투여에 대한 위험 및/또는 불리한 면역 반응을 감소시키는 것이다.

[0011] 본 발명의 목적은 중화 항체, 예를 들어 유전자 치료 벡터에 대한 항체를 보유한 환자에게 약물 유전자 치료 약물을 재투여 및/또는 투여하는 것을 가능하게 하는 것인데, 그렇지 않으면 이러한 약물을 수용하기에 부적합한 후보가 될 수 있다.

[0012] 본 발명의 목적은 신장을 통해 관류액을 순환시키고 신장 순환계를 환자의 전신 순환계로부터 격리하여 신장에 대한 약물의 노출을 방지하거나 감소시키면서 잠재적으로 신장 독성이 있는 약물이 전신 순환계로 유입되도록 하는 것이다.

[0013] 본 발명의 목적은 상염색체 우성 다낭성 신장 질환(autosomal dominant polycystic kidney disease) 및 신장황폐증(nephronopthisis)과 같은 신장 질환을 치료하는 것이다.

[0014] 본 발명의 목적은 PKD2 및 NPHP1 유전자의 돌연변이와 같은 유전자 돌연변이를 치료하기 위한 약물-유전자 치료법의 국소 영역 전달을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기 목적 및 기타 목적은 특정 실시예에서 환자의 한쪽 또는 양쪽 신장에 약물을 관류시키는 방법에 관한 본 발명에 의해 충족된다. 일 양태에서, 방법은 신장의 신장 동맥에 관류 카테터를 포지셔닝시키는 단계; 관류 카테터 및 회복 카테터가 막 산소화 장치와 함께 신장을 통해 폐쇄 관류 회로를 형성하도록 회복 카테터를 신장의 신장 정맥에 포지셔닝시키는 단계; 및 관류액이 폐쇄 회로를 통해 흐르게 하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 폐쇄 회로는 환자의 전신 순환계로부터 신장을 통한 관류를 격리시킨다.

[0016] 일부 실시예들에서, 본 방법은 관류 동안 소변 배설을 측정하기 위해 환자의 방광에 회수 벌룬 카테터를 포지셔닝시키는 단계를 더 포함한다.

[0017] 일부 실시예들에서, 방법은 환자의 두 신장의 배설을 차별적으로 측정하기 위해 환자의 두 요관 각각에 추가 회수 카테터를 포지셔닝시키는 단계를 더 포함한다.

[0018] 일부 실시예들에서, 관류 카테터를 신장 동맥에 포지셔닝시키는 단계는 대퇴 동맥을 통해 관류 카테터를 포지셔닝시키는 단계를 포함한다.

[0019] 일부 실시예들에서, 회수 카테터를 신장 정맥에 포지셔닝시키는 단계는 대퇴 정맥을 통해 관류 카테터를 포지셔

닝시키는 단계를 포함한다.

[0020] 일부 실시예들에서, 관류액이 폐쇄 회로를 통해 흐르도록 하는 단계는 관류 카테터를 통해 신장 동백으로 들어가기 전에 관류액이 막 산소화 장치를 통과하도록 하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 방법은 폐쇄 회로에 추가 관류액을 추가하거나 방광 배설량을 고려하여 식염수 용액의 약 5% 내지 약 50% v/v만큼 관류액을 희석시키는 단계를 더 포함한다.

[0021] 일부 실시예들에서, 폐쇄 회로는 신장당 약 500 mL/분/1.73m^2의 체표면적에서의 관류액의 유량을 신장당 약 650 mL/분/1.73m^2의 체표면적으로 약 15분 내지 약 4시간 동안 유지한다.

[0022] 일부 실시예들에서, 방법은 회수 카테터에 음압을 인가하는 단계를 더 포함하며, 음압의 범위는 약 -100 mmHg 내지 0 mmHg이다.

[0023] 일부 실시예들에서, 관류 카테터 및 회수 카테터 중 하나 이상은 경피적으로 삽입된다.

[0024] 일부 실시예들에서, 관류액은 자가 혈액, 기증자로부터의 매칭 혈액 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0025] 일부 실시예들에서, 혈액 성분은 하나 이상의 파라미터에 따라 선택되고, 하나 이상의 파라미터는 선택된 항체의 존재 또는 부재를 포함한다.

[0026] 일부 실시예들에서, 관류는 약 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간의 기간에 걸쳐 또는 이들 사이에 정의된 임의의 범위 내에서 유지된다.

[0027] 일부 실시예들에서, 관류액은 치료 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시예들에서, 치료 폴리뉴클레오티드 서열은 하나 이상의 바이러스 벡터에 존재한다. 일부 실시예들에서, 하나 이상의 바이러스 벡터는 아데노 관련 바이러스, 아데노바이러스, 레트로바이러스, 단순 헤르페스 바이러스, 소 유두종 바이러스, 렌티바이러스 벡터, 우두 바이러스, 폴리오마 바이러스, 센다이 바이러스, 오르토믹소바이러스, 파라믹소바이러스, 파포바바이러스, 피코르나바이러스, 폭스 바이러스, 알파바이러스, 이들의 변이체 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예들에서, 바이러스 벡터는 아데노 관련 바이러스(adeno-associated virus; AAV)이다. 일부 실시예들에서, AAV는 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, 이들의 변이체, 및 이들의 조합 중 하나 이상이다. 일부 실시예들에서, 치료 폴리뉴클레오티드 서열은 프로모터를 포함한다.

[0028] 일부 실시예들에서, 폐쇄 회로를 통해 순환되는 약 20% v/v 미만, 약 15% v/v 미만, 약 10% v/v 미만, 약 5% v/v 미만, 약 4% v/v 미만, 약 3% v/v 미만, 약 2% v/v 미만, 약 1% v/v 미만, 약 0.5% v/v 미만, 또는 실질적으로 없는(0% v/v) 혈액이 상기 폐쇄 회로 외부로 누출된다.

[0029] 일부 실시예들에서, 폐쇄 회로를 통해 순환되는 약 20% v/v 미만, 약 15% v/v 미만, 약 10% v/v 미만, 약 5% v/v 미만, 약 4% v/v 미만, 약 3% v/v 미만, 약 2% v/v 미만, 약 1% v/v 미만, 약 0.5% v/v 미만, 또는 실질적으로 없는(0% v/v)의 관류액이 폐쇄 회로 외부로 누출된다.

[0030] 일부 실시예들에서, 관류 카테터 또는 회수 카테터 중 하나 이상은 벌룬 카테터이다.

[0031] 다른 양태에서, 방법은 신장의 신장 동맥에 관류 카테터를 포지셔닝시키는 단계; 관류 카테터 및 회복 카테터가 막 산소화 장치와 함께 신장을 통해 폐쇄 관류 회로를 형성하도록 회복 카테터를 신장의 신장 정맥에 포지셔닝시키는 단계; 및 산소화된 혈액이 폐쇄 회로를 통해 흐르게 하여 폐쇄 회로가 환자의 전신 순환계에서 신장을 격리시키는 단계를 포함한다. 일부 실시예들에서, 이 방법은 환자의 전신 순환계에 신장 독성 약물을 도입하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시예들에서, 신장에 대한 신장 독성 약물의 노출이 폐쇄 회로가 없는 상태에서 신장 독성 약물을 투여하는 것에 비해 예방되거나 감소된다.

[0032] 다른 양태에서, 유체 결합될 때 환자의 신장의 국소 영역 관류를 수행하기 위한 시스템으로서, 신장의 신장 동맥으로의 삽입을 위해 적응된 관류 카테터; 신장의 신장 정맥으로의 삽입을 위해 적응된 회수 카테터; 관류 카테터, 회수 카테터 및 산소 공급원에 유체 결합된 막 산소화 장치로서, 관류 카테터, 회수 카테터 및 막 산소화 장치는 관류 카테터가 신장 동맥에 삽입되고 회수 카테터가 신장 정맥에 삽입될 때 환자의 전신 순환계로부터 격리되는 신장을 통해 폐쇄 회로를 함께 형성하는, 상기 막 산소화 장치; 및 관류 카테터 및 회수 카테터를 통해 유체 흐름을 구동하도록 구성된 펌프를 포함한다.

[0033] 일부 실시예들에서, 시스템은 관류 동안 소변 배설을 측정하기 위해 환자의 방광에 삽입하도록 적응된 회수 벌

룬 카테터를 더 포함한다.

[0034] 일부 실시예들에서, 환자의 두 신장의 배설을 차별적으로 측정하기 위해 환자의 두 요관 각각에 삽입하도록 적응된 추가 회수 카테터를 더 포함한다.

[0035] 일부 실시예들에서, 막 산소화 장치는 관류 동안 폐쇄 회로에 약물을 주입하도록 구성된 저장소를 포함한다.

[0036] 일부 실시예들에서, 시스템은 신장당 약 500 mL/분/1.73㎡의 체표면적에서의 폐쇄 회로를 통한 관류액의 유량을 신장당 약 650 mL/분/1.73㎡의 체표면적으로 약 15분 내지 약 4시간 동안 유지하도록 적응된다.

[0037] 다른 양태에서, 환자의 신장의 국소 영역 관류를 수행하기 위한 시스템으로서, 신장의 신장 동맥에 삽입된 관류 카테터; 신장의 신장 정맥에 삽입된 회수 카테터; 및 관류 카테터, 회수 카테터 및 산소 공급원에 유체 결합된 막 산소화 장치로서, 관류 카테터, 회수 카테터 및 막 산소화 장치는 신장과 함께 환자의 전신 순환계로부터 격리되는 신장을 통해 폐쇄 회로를 형성하는, 상기 막 산소화 장치; 및 회수 카테터를 통해 신장 밖으로 관류 카테터를 통해 신장으로 유체 흐름을 구동하도록 구성된 펌프를 포함한다.

[0038] 일부 실시예들에서, 시스템은 관류 동안 소변 배설을 측정하기 위해 환자의 방광에 삽입된 회수 벌룬 카테터를 더 포함한다.

[0039] 일부 실시예들에서, 시스템은 환자의 두 신장의 배설을 차별적으로 측정하기 위해 환자의 두 요관 각각에 삽입된 추가 회수 카테터를 더 포함한다.

[0040] 일부 실시예들에서, 막 산소화 장치는 관류 동안 폐쇄 회로에 약물을 주입하도록 구성된 저장소를 포함한다.

[0041] 일부 실시예들에서, 시스템은 신장당 약 500 mL/분/1.73㎡의 체표면적에서의 폐쇄 회로를 통한 관류액의 유량을 신장당 약 650 mL/분/1.73㎡의 체표면적으로 약 15분 내지 약 4시간 동안 유지하도록 적응된다.

[0042] 다른 양태에서, 전술한 시스템 중 어느 하나의 시스템은 전술한 방법 중 어느 하나의 방법을 수행하도록 구성된다.

[0043] 상기 목적 및 다른 목적은 특정 실시예들에서 전술한 방법 중 임의의 방법을 수행하도록 구성된 국소 역 관류 시스템에 관한 본 발명에 의해 추가로 충족된다.

도면의 간단한 설명

[0044] 본 개시의의 상기 특징 및 다른 특징, 그 특징 및 다양한 이점은 첨부 도면과 함께 하기의 상세한 설명을 고려하면 더욱 명백해질 것이다:

도 1은 적어도 하나의 실시예에 따른 단일 벌룬 구조를 갖는 제1 예시적인 회수 카테터의 개략도를 예시한다;

도 2는 제1 예시적인 회수 카테터의 일 실시예에 따른 제작된 회수 카테터의 사진이다;

도 3은 적어도 하나의 실시예에 따른 제1 예시적인 회수 카테터의 배치를 예시한다.

도 4는 적어도 하나의 실시예에 따른 단일 벌룬 구조를 갖는 제2 예시적인 회수 카테터의 배치를 예시한다;

도 5는 적어도 하나의 실시예에 따른 단일 벌룬 구조를 각각 갖는 제3 예시적인 회수 카테터 및 제4 예시적인 회수 카테터의 배치를 예시한다;

도 6은 적어도 일 실시예에 따른 단일 벌룬 구조를 갖는 제5 예시적인 회수 카테터 및 벌룬 구조가 없는 제6 예시적인 회수 카테터의 배치를 예시한다;

도 7은 적어도 하나의 실시예에 따른 다중 벌룬 구조를 갖는 제7 예시적인 회수 카테터의 배치를 예시한다;

도 8은 적어도 하나의 실시예에 따른 부분적으로 덮여있고 재포획 가능한 스텐트 구조를 갖는 제8 예시적인 회수 카테터의 배치를 예시한다;

도 9는 적어도 일 실시예에 따른 전개 가능하고 수축 가능한 스텐트 구조를 갖는 제9 예시적인 회수 카테터의 배치를 예시한다;

도 10은 적어도 하나의 실시예에 따른 덮힌 디스크형 스텐트 구조를 갖는 제10 예시적인 회수 카테터의 배치를

예시한다;

도 11a는 적어도 하나의 실시예에 따른 단일 벌룬 구조를 갖는 제1 예시적인 관류 카테터의 개략도이다;

도 11b는 적어도 하나의 실시예에 따른 팽창 상태의 제1 예시적인 관류 카테터의 벌룬 구조의 개략도이다;

도 11c는 적어도 하나의 실시예에 따른 수축 상태의 제1 예시적인 관류 카테터의 벌룬 구조의 개략도이다;

도 12a는 적어도 하나의 실시예에 따른 원위 플러그를 갖는 제2 예시적인 관류 카테터의 개략도이다;

도 12b는 적어도 하나의 실시예에 따른 제2 예시적인 관류 카테터의 플러그의 개략도이다;

도 12c는 적어도 하나의 실시예에 따른 팽창 상태의 제2 예시적인 관류 카테터의 플러그의 개략도이다;

도 13a는 적어도 하나의 실시예에 따른 원위 웨지를 갖는 제3 예시적인 관류 카테터의 개략도이다;

도 13b는 적어도 하나의 실시예에 따른 제3 예시적인 관류 카테터의 웨지의 개략도이다;

도 13c는 적어도 하나의 실시예에 따른 팽창 상태의 제3 예시적인 관류 카테터의 원위 단부의 추가 개략도이다;

도 14a는 적어도 하나의 실시예에 따른 부분적으로 덮여있고 재포획 가능한 스텐트 구조를 갖는 제4 예시적인 관류 카테터의 배치를 예시한다;

도 14b는 적어도 하나의 실시예에 따른 수축 상태의 제4 예시적인 관류 카테터의 스텐트 구조를 예시한다;

도 14c는 적어도 하나의 실시예에 따른 전개 상태의 제4 예시적인 관류 카테터의 스텐트 구조를 예시한다;

도 15a는 적어도 하나의 실시예에 따른 해체 가능한 덮여있는 편조 디스크를 갖는 제5 예시적인 관류 카테터의 배치를 예시한다;

도 15b는 적어도 하나의 실시예에 따른 전개 상태의 제5 예시적인 관류 카테터의 편조 디스크를 예시한다;

도 16a는 적어도 하나의 실시예에 따른 테이퍼형 루멘 샤프트를 갖는 제6 예시적인 관류 카테터의 개략도이다;

도 16b는 적어도 하나의 실시예에 따른 제6 예시적인 관류 카테터의 배치를 예시한다;

도 16c는 적어도 하나의 실시예에 따른 제6 예시적인 관류 카테터의 사전 형상 루멘 샤프트를 예시한다;

도 17은 다양한 실시예에 따른 예시적인 카테터를 위한 예시적인 미리 형성된 루멘 샤프트를 예시한다;

도 18은 본 개시의 실시예에 따른 예시적인 국소 영역(loco-regional) 관류 시스템을 도시한다;

도 19는 본 개시의 실시예에 따른 예시적인 국소 영역 관류 장치의 개략도이다;

도 20은 조영제 정맥 주사 전(상부 이미지) 및 후(하부 이미지) 돼지 신장의 신장 동맥 및 신장 정맥 각각에 동맥 및 정맥 카테터의 배치를 보여주는 방사선 사진을 포함한다;

도 21은 본 개시의 실시예에 따라 수행된 신장 LRP의 60분 후 신장 형질도입 및 생체분포를 나타내는 플롯이다.

도 22a는 높은 벡터 게놈 용량을 사용한 60분 신장 LRP 절차 동안 다양한 시점에서 측정된 혈장 mL당 벡터 게놈을 도시한다;

도 22b는 낮은 벡터 게놈 용량을 사용한 45분 신장 LRP 절차 동안 다양한 시점에서 측정된 혈장 mL당 벡터 게놈을 도시한다;

도 23a는 2마리의 서로 다른 동물에 대한 신장 LRP 처리 후 수일 동안의 C3a 수준의 플롯이다.

도 23b는 다양한 샘플 희석에 대한 형질도입 억제율(%)의 플롯이다;

도 24a는 신장 LRP 동안 유속의 플롯이다; 그리고

도 24b는 신장 LRP 동안 펌프 속도의 플롯이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] **정의**

[0046] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태인 "a", "an" 및 "the"는 문맥에서 달리 나타내지 않는 한 복수 지시어를

포함한다. 따라서, 예를 들어, "약물"에 대한 언급에는 단일 약물뿐만 아니라 두 가지 이상의 서로 다른 약물의 혼합물이 포함되며, "바이러스 벡터"에 대한 언급은 단일 바이러스 벡터뿐만 아니라 두 가지 이상의 서로 다른 바이러스 벡터의 혼합물 등을 포함한다.

[0047] 또한 본원에 사용된 바와 같이, 측정된 양과 관련하여 사용될 때 "약"은 측정을 수행하고 측정 장비의 정확성과 목적에 상응하는 수준의 주의를 기울이는 데 있어 당업자가 예상하는 측정된 양의 정상적인 변화를 의미한다. 특정 실시예들에서, "약"이라는 용어는 인용된 숫자 ±10%를 포함하므로, "약 10"은 9 내지 11을 포함하게 된다.

[0048] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "폴리뉴클레오타이드"는 당업계에서 일반적이고 관례적인 의미를 가지며, DNA 또는 RNA 분자와 같은 임의의 중합체성 핵산뿐만 아니라 당업자에게 공지된 화학적 유도체도 포함한다. 폴리뉴클레오티드에는 치료 단백질을 코딩하는 것들이 포함될 뿐만 아니라, 당업계에 공지된 기술(예를 들어, 안티센스, 간섭 또는 소형 간섭 핵산)을 사용하여 표적 핵산 서열의 발현을 감소시키는 데 사용될 수 있는 서열도 포함된다. 폴리뉴클레오티드는 또한 심혈관계 세포 내에서 표적화된 핵산 서열의 발현 또는 표적화된 단백질의 생산을 개시하거나 증가시키는 데 사용될 수 있다. 표적 핵산 및 단백질은, 이에 제한되는 것은 아니나, 표적 조직에서 통상적으로 발견되는 핵산 및 단백질, 이러한 자연적으로 발생하는 핵산 또는 단백질의 유도체, 표적 조직에서 통상적으로 발견되지 않는 자연적으로 발생하는 핵산 또는 단백질, 또는 합성 핵산 또는 단백질을 포함한다. 하나 이상의 폴리뉴클레오티드는 하나 이상의 표적화된 핵산 서열 또는 단백질을 증가 및/또는 감소시키기 위해 조합되어 사용될 수 있고, 동시에 및/또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0049] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "침투", "사용하지 않음" 및 "사용하지 않음"은 당해 기술분야에서 통상적이고 관습적인 의미를 가지며, 기술분야에서 인정되는 용어인 "주사" 또는 "볼루스 주입"(통상적으로 1분 미만)보다 실질적으로 긴 기간(통상적으로 1분 이상) 동안의 투여를 의미한다. 관류의 유량은 투여된 용량에 따라 적어도 부분적으로 달라질 것이다.

[0050] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "외인성" 핵산 또는 유전자는 핵산 전달에 사용되는 벡터에서 자연적으로 발생하지 않는 것이다; 예를 들어, 바이러스 벡터에서 자연적으로 발견되지는 않지만, 이 용어는 환자 또는 숙주에서 자연적으로 발생하는 단백질 또는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 배제하려는 의도는 아니다.

[0051] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "신장 세포"에는 신장의 구조를 유지하거나 기능을 제공하는 데 관여하는 신장의 모든 세포가 포함된다.

[0052] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "격리된", "실질적으로 격리된", "대부분 격리된" 및 이들의 변형은 신장 또는 전신 순환계의 완전하거나 절대적인 격리를 요구하지 않는 용어이며; 오히려, 이는 지정된 순환계의 대부분, 바람직하게는 주요 부분 또는 심지어 실질적으로 전부가 격리된다는 것을 의미하도록 의도된다. 또한 본원에 사용된 바와 같이, "부분적으로 격리된"이라는 것은 특정 순환계의 중요하지 않은 부분이 고립되어 있음을 의미한다.

[0053] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "비자연적으로 제한되는"에는 혈관을 통한 체액의 유동을 제한하는 모든 방법(예를 들어, 벌룬 카테터, 봉합사 등)이 포함되지만, 자연적으로 발생하는 제한(예를 들어, 플라크 축적(협착증))은 포함되지 않는다. 비자연적 제한에는 신장 순환계 등의 실질적 또는 전체적 격리가 포함된다.

[0054] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "최소 침습"은 신장이나 신장과 밀접하게 연결된 혈관에 대한 개방적인 수술적 접근을 필요로 하지 않는 모든 시술을 포함하도록 의도된다. 이러한 시술에는 신장에 접근하기 위한 내시경 수단과 큰 동맥 및 정맥을 통한 접근에 의존하는 카테터 기반 수단의 사용이 포함된다.

[0055] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "아데노 관련 바이러스" 또는 "AAV"는 모든 아형, 혈청형, 유사형은 물론 자연적으로 발생하는 형태와 재조합 형태를 포함한다. 다양한 AAV 혈청형 및 균주가 당업계에 공지되어 있으며 ATCC 및 학술적 또는 상업적 소스와 같은 소스로부터 공개적으로 이용 가능하다. 대안으로, 공개되고/되거나 다양한 데이터베이스로부터 이용 가능한 AAV 혈청형 및 균주로부터의 서열은 공지된 기술을 사용하여 합성될 수 있다.

[0056] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "혈청형"은 정의된 항혈청과의 캡시드 단백질 반응성을 기반으로 다른 AAV에 의해 식별되고 구별되는 AAV를 의미한다. AAV1부터 AAV12까지를 포함하여 적어도 12개의 인간 AAV 혈청형이 알려져 있지만, 추가 혈청형이 계속해서 발견되고 있으며 새로 발견된 혈청형의 사용이 고려된다.

[0057] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "의사형(pseudotyped)" AAV는 하나의 혈청형으로부터의 캡시드 단백질 및 상이한 또는 이종 혈청형의 5' 및 3' 역위 말단 반복부(ITR)를 포함하는 바이러스 게놈을 함유하는 AAV를 의미한다.

의사형 재조합 AAV(rAAV)는 캡시드 혈청형의 세포 표면 결합 특성과 ITR 혈청형과 일치하는 유전적 특성을 가질 것으로 예상된다. 의사형 rAAV는 VP1, VP2 및 VP3 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 캡시드 단백질과 AAV1부터 AAV12까지의 영장류 AAV 혈청형을 포함하는 임의의 혈청형 AAV로부터의 ITR을 포함할 수 있다. 단, 캡시드 단백질은 ITR의 혈청형(들)에 이종성인 혈청형이어야 한다. 의사형 rAAV에서, 5' 및 3' ITR은 동일하거나 이종일 수 있다. 의사형 rAAV는 해당 분야에 설명된 표준 기술을 사용하여 생성된다.

[0058] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "키메라" rAAV 벡터는 이종 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 벡터를 포함한다; 즉, rAAV 벡터는 캡시드 단백질 VP1, VP2 및 VP3과 관련하여 키메라일 수 있으므로 VP1, VP2 및 VP3은 모두 동일한 혈청형 AAV가 아니다. 본원에 사용된 키메라 AAV는 캡시드 단백질 VP1, VP2 및 VP3가 AAV1 및 AAV2로부터의 캡시드 단백질을 포함하지만 이에 제한되지 않는 혈청형이 상이하도록 AAV를 포함하며; 다른 파보 바이러스 캡시드 단백질의 혼합물이거나 다른 바이러스 단백질 또는 다른 단백질, 예를 들어 AAV를 원하는 세포 또는 조직으로 전달하는 것을 목표로 하는 단백질을 포함한다. 본원에 사용된 키메라 rAAV는 또한 키메라 5' 및 3' ITR을 포함하는 rAAV를 포함한다.

[0059] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체"는 제형 내 활성제와 조합되는 조성물 내 임의의 불활성 성분을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 부형제에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 탄수화물(예를 들어, 포도당, 수크로스 또는 덱스트란), 항산화제(예를 들어, 아스코르브산 또는 글루타티온), 킬레이트제, 저분자량 단백질, 고분자량 중합체, 겔 형성제 또는 기타 안정제 및 첨가제가 포함될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체의 다른 예에는 미생물의 성장 또는 작용을 방지하는 데 특히 유용한 습윤제, 유화제, 분산제 또는 방부제가 포함된다. 다양한 방부제가 잘 알려져 있으며, 예를 들어 페놀 및 아스코르브산이 포함된다. 담체, 안정제 또는 아주반트의 예는 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17번째 개정판에서 확인할 수 있다. (1985).

[0060] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "환자"는 특히 이간(그러나 비인간도 포괄할 수 있음), 특정 증상 또는 치료의 필요성을 암시하는 증상의 임상적 징후를 나타내는 자, 상태에 대해 예방적으로 치료되는 자, 또는 치료가 필요한 질환으로 진단받은 자를 말한다.

[0061] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "피험자"는 "환자"라는 용어의 정의를 포함하며 달리 건강한 개인을 제외하지 않는다.

[0062] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "의 치료" 및 "치료하는"에는 질환(예를 들어, 신장 질환 또는 신장병)의 중증도를 완화하거나 예방하려는 의도로 약물을 투여하는 것이 포함된다.

[0063] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "의 예방" 및 "예방하는"에는 질환(예를 들어, 신장 질환 또는 신장병)의 발병을 피하는 것이 포함된다.

[0064] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "상태" 또는 "상태들"에는 대상에게 유효량의 약물을 투여함으로써 치료, 완화 또는 예방될 수 있는 신장병과 같은 의학적 상태를 의미한다.

[0065] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "유효량"은 이러한 효과를 검출하기 위해 일반적으로 사용되는 방법에 의해 쉽게 검출될 수 있는 수준에서 유익하거나 원하는 효과를 생성하기에 충분한 약물의 양을 의미한다. 일부 실시예들에서, 이러한 효과는 약물을 투여하지 않은 기초 수준의 값으로부터 적어도 10%의 변화를 가져온다. 다른 실시예들에서, 변화는 기본 수준에서 최소 20%, 50%, 80% 또는 그보다 더 높은 비율이다. 아래에 설명되는 바와 같이, 약물의 유효량은 대상체마다, 연령, 대상체의 일반적인 상태, 치료되는 상태의 중증도, 투여되는 특정 약물 등에 따라 달라질 수 있다. 임의의 개별적인 경우에 적절한 "유효량"은 관련 문헌 및 문헌을 참조하고/하거나 일상적인 실험을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0066] 또한 본원에 사용된 바와 같이, "활성제"는 정부 기관의 승인 여부에 관계없이 치료, 예방 또는 기타 의도된 효과를 생성하도록 의도된 모든 물질을 의미한다.

[0067] 본원에서 값의 범위를 언급하는 것은 본원에서 다르게 표시되지 않는 한 단지 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 언급하는 약식 방법의 역할을 하도록 의도되었으며, 각각의 개별 값은 본원에서 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 포함된다. 본원에 설명된 모든 방법은 본원에서 달리 명시되지 않거나 문맥상 명확하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 모든 예 또는 예시적인 언어(예를 들어, "와 같은")의 사용은 단지 특정 자료 및 방법을 설명하기 위한 것이며 범위를 제한하지 않는다. 명세서의 어떤 언어도 청구되지 않은 요소가 개시된 재료 및 방법의 실시에 필수적인 것으로 나타내는 것으로 해석되어서는 안

된다.

[0068] **상세한 설명**

[0069] 본 개시의 특정 실시예는 최소 침습 방식으로 신장 질환을 치료하기 위한 시스템 및 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 특정한 다른 실시양태는 최소 침습성 경피 전달 시스템을 사용하여 신장으로의 AAV의 기관 선택적 전달에 관한 것이다. 예시적인 방법은 환자의 관상동맥 순환계를 환자의 전신 순환계로부터 격리하고 약물 함유 유체와 같은 유체를 환자의 격리 또는 실질적으로 격리된 관상동맥 순환계로 관류시키는 것을 포함할 수 있다. 관류는 한쪽 또는 양쪽 신장에서 수행될 수 있으며, 전신 순환계, 및 이에 따른 선택된 약물에 대한 다른 장기를 노출시키지 않고, 이에 제한되는 것은 아니나 유전자 치료 벡터, 엑소좀, 나노입자, 항체, 화학 요법 등을 포함하는 하나 이상의 약물을 전달하는 데 사용될 수 있다. 방법은 또한 신장을 부작용으로부터 보호하기 위해 예를 들어 환자의 전신 순환계에 신장 독성 약물을 투여할 수 있도록 신장 순환계를 격리시키는 데 사용될 수 있다. 환자의 신장 순환계의 격리는 도 18 및 19를 참조하여 아래에서 더 자세히 설명된다.

[0070] 본원에 개시된 방법에 의해 치료될 수 있는 신장 질환 또는 질병에는, 제한 없이, 특히 NPHP1 유전자의 상염색체 열성 돌연변이에 의해 발생하는 신장황폐증, 및 특히 PKD2 유전자의 반수체 기능 부전에 의해 발생하는 상염색체 우성 다낭성 신장 질환이 포함될 수 있다. 가장 일반적인 형태는 NPHP1의 돌연변이, 가장 일반적으로 이중 대립유전자 결실에 의해 발생한다(Hildebrandt, F. 등, Nature Genetics, vol. 17, 149-153, 1997; Saunier, S. 등, Human Molecular 유전학, 6권, 13호, 2317-2323, 1997). NPHP1 유전자는 AAV에서 벡터화될 수 있는 신장 상피 세포의 부착 접합부 및 국소 부착부에 위치된 733개 아미노산 단백질인 네프로시스틴-1(2199개 염기 길이의 cDNA)을 생성한다. 네프로시스틴-1을 표적 조직으로 대체하면 제1형 신장황폐증을 완화하거나 교정할 수 있는 것으로 고려된다.

[0071] 상염색체 우성 다낭성 신장 질환(ADPKD)은 1/1000명의 발병률을 가지며, 이 중 약 15%는 PKD2 단백질의 돌연변이로 인해 발생한다. PKD2는 968개 아미노산 폴리펩티드이며, 섬모에 위치하는 내재형 막 단백질이다. 주요 병리학은 반수체 기능 부전(haploinsufficiency)이다(Veldhuisen, B. 등, American Journal of Human Genetics, vol. 61, 547-555, 1997). AAV-매개 유전자 요법에 의해 PKD2 단백질 수준을 보충하면 ADPKD를 완화할 수 있는 것으로 고려된다.

[0072] 재조합 AAV 벡터의 전신 투여에 의한 고형 장기의 형질도입은 고용량을 필요로 하고 심각한 부작용(SAE), 특히 간독성 및 혈전성 미세혈관병증을 초래하기 때문에 어려움이 있어 왔다. 특정 실시예는 고형 기관의 선택적 관류를 가능하게 하는 국소 영역 전달 및 관류 시스템에 관한 것이다. 실시예들은 한쪽 또는 양쪽 신장으로의 AAV 벡터의 표적화된 전달이 전신 순환계로 관련 배출 없이 가능하다는 것을 입증한다.

[0073] 본원에 설명된 실시예의 효율을 입증하기 위해, AAV-혈청음성 성체 사육 돼지(약 90kg)의 왼쪽 신장 동맥 및 정맥은 내부 경정맥 및 대퇴골 접근을 통해 경피적으로 도관되었다. 전신 순환계로부터 신장을 격리시키기 위해, 각 동물의 헤파린 처리 혈액 프라이밍(관류액)을 사용하여 폐쇄 루프가 설정되고 체외 막 산소 공급(ECMO) 시스템을 사용하여 국소 영역 관류(LRP)가 시작되었다. CMV-EGFP 이식유전자 카세트가 있는 AAV 벡터를 폐쇄 루프 LRP 시스템에 주입하고 신장의 국소 영역 관류를 최대 2시간 동안 수행했다. 안전성 평가를 위해 혈액 샘플을 길이방향으로 수집했으며, 시술 전, 도중 및 후에 벡터 적정 및 면역학적 평가(예를 들어, 보체 활성화, 항-AAV 항체)를 수행했다. 시술의 완료 후, 벡터가 포함된 관류액을 빼내고, 카테터를 제거했다. 동물을 안락사시키고 조직 처리를 위해 수확하기 전 2주 동안 평가했다. 벡터 게놈의 존재를 검출하기 위해 정량적 PCR(qPCR)을 사용하였고, qPCR, 웨스턴 블롯 및 면역조직화학으로 도입유전자 발현을 평가하였다. 시술은 모든 동물에서 성공적이었으며 시술 전후 합병증은 발생하지 않았다. 동물들은 신장 손상이나 결함의 어떠한 임상 징후 없이 빠르게 회복되었다. 벡터 농도는 시술 전반에 걸쳐 폐쇄 루프의 관류액에서 높고 안정적으로 유지되었으며, 전신 순환이나 소변으로의 관련 누출은 없었다. AAV 입자는 치료된 신장 조직에 고르게 분포되었다. 녹색 형광 단백질(GFP)은 관류된 신장에서 균질하게 발현되었다. 치료되지 않은 반대편 신장, 간 또는 기타 기관에서는 벡터가 검출되지 않았다. 항-AAV 중화 항체는 기준선에 비해 약간만 증가했으며 보체 활성화는 검출되지 않았다. 추가 테스트에 대해서는 아래에서 더 자세히 설명한다.

[0074] 일부 실시예들에서, 시스템에는 예를 들어 대퇴 동맥을 통해 삽입될 수 있고 시술 기간 동안 신장에 관류하고 산소를 공급하는 데 적합한 유량, 일반적으로 70kg 성인의 500-600mL/분/신장(또는 1000-1200 mL/1.73m^2)으로 신장 동맥 내에 밀봉될 수 있는 동맥 접근 카테터가 포함되어 있다. 일부 실시예들에서, 시스템은 예를 들어 대퇴 정맥을 통해 삽입될 수 있고 정맥 흐름의 회수에 적합한 유량으로 신장 정맥 내에 밀봉될 수 있는 정맥 회수 카테터를 포함한다. 일부 실시예들에서, 이 시스템에는 신장의 정맥혈 흐름을 신장의 동맥혈 흐름으로 유체 연

결하고, 정맥혈에 산소를 공급할 수 있는 체외막 산소공급기 시스템이 포함되어 있다.

[0075] 일부 실시예들에서, 시스템에는 약물 투여 또는 유체 추가를 허용하는 하나 이상의 추가 액세스 라인이 포함되어 있다. 일부 실시예들에서, 시술 중 소변 배설량을 측정하기 위해 벌룬 카테터를 환자의 방광에 삽입할 수 있다. 다른 실시예들에서, 개별 요관 카테터는 양쪽 요관 각각에 배치되어 양쪽 신장의 배설을 차별적으로 측정한다. 일부 실시예들에서, 시스템은 방광 배설로 인해 손실되는 관류액의 유체량을 대체하도록 적응된다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 추가 관류액(예를 들어, 혈액) 및/또는 기타 생리학적으로 허용되는 용액(예를 들어, 혈장 또는 식염수)을 사용하여 방광 배설을 고려하여 손실된 관류액 부피의 약 5% v/v 내지 약 50% v/v를 대체할 수 있다.

[0076] 일부 실시예들에서, 시스템 및 방법은 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간 또는 그 사이에 정의된 임의의 범위와 같은 기간 동안 표적 약물로 한쪽 신장의 국소 영역 관류를 허용한다. 일부 실시예들에서, 시스템 및 방법은 전신 순환계 및 기타 기관이 약물에 노출되지 않거나 최소한으로 노출되면서 한쪽 신장 또는 양쪽 신장에 대한 선택적 약물 표적화를 허용한다. 일부 실시예들에서, 유전자 치료 약물은 바이러스 벡터(예를 들어, 아데노 관련 바이러스), 노출된 또는 캡슐화된 DNA 또는 RNA 분자, 합성 DNA 또는 RNA 유사체(예를 들어, 안티센스)를 활용할 수 있는 신장 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 화학 요법은 신장 종양을 표적으로 삼는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 다른 약물이나 생물학적 제제/항체가 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 앞서 언급한 약물을 조합하여 사용할 수 있다.

[0077] 신장 질환을 치료할 때 환자의 전신 순환계로부터 환자의 신장 순환계를 격리시키는 데 여러 가지 이점이 있다. 이러한 이점에는, 이에 제한되는 것은 아니나, (1) 약물의 국소 영역 전달, 다른 기관으로의 약물 누출 최소화, 및 전체 약물 용량 감소; (2) 표적 약물 용량 증가; (3) 위험 및 부작용 감소; 및 (4) 특정 치료법(예컨대 바이러스 벡터에 대한 항체가 있는 환자에 대한 바이러스 벡터를 이용한 유전자 치료법)에 적합한 치료법 후보가 아닌 환자를 선택하여 다시 투여하거나 환자 모집단에 투여할 가능성이 포함된다.

[0078] *예시적인 카테터 실시예들*

[0079] 예시적인 회수 카테터 및 관류 카테터가 이제 설명된다. 카테터는 당업자가 이해하는 바와 같이 LRP가 수행될 임의의 표적 기관(예를 들어, 신장)의 해부학적 구조를 위해 구성될 수 있다. 게다가, "회수 카테터"로 기술된 임의의 카테터는 "관류 카테터"로도 사용될 수 있고 그 반대도 가능하다는 것을 이해해야 한다. 본원에 설명된 실시예들은 신장의 LRP에 제한되지 않고, 예를 들어 신장에 해로운 영향을 미칠 수 있는 전신 순환계에 도입되는 약물 또는 기타 제제에 대한 신장의 노출을 줄이거나 방지하기 위해 전신 순환계로부터 신장의 순환계를 격리하는 데에도 사용될 수 있다. 당업자는 예를 들어 혈관의 밀봉이 요구되는 응용 분야에서 본원에 설명된 카테터 실시예의 다른 용도를 인식할 것이다.

[0080] LRP 시스템에서 회수 카테터로서 사용하기 위한 예시적인 카테터의 실시예들이 이제 설명된다. 적어도 하나의 실시예에서, 회수 카테터는 약 400mL/분 이상(예를 들어, 약 700mL/분 이상)의 액체 흡입 유량을 지원하도록 설계된다. 예를 들어, 특정 실시예들에서, 예시적인 카테터는 약 -80 mmHg에서 약 800 mL/분의 체외 흡입 유량을 지원할 수 있다.

[0081] 도 1 내지 10은 LRP 시스템에서 유체 회수에 적합한 다양한 카테터 실시예들을 도시한다. 도 1 내지 10에 도시된 임의의 카테터는 적어도 약 400mL/분, 적어도 약 450 mL/분, 적어도 약 500 mL/분, 적어도 약 550 mL/분, 적어도 약 600 mL/분, 적어도 약 650 mL/분, 적어도 약 700 mL/분, 적어도 약 750 mL/분, 적어도 약 800 mL/분, 적어도 약 850 mL/분, 적어도 약 900 mL/분, 적어도 약 950 mL/분, 또는 적어도 약 1000 mL/분의 액체 유량(흡입 또는 관류)을 지원하도록 구성될 수 있다. 각 카테터는 안정성을 제공하고 카테터의 원위 단부를 향하게 하며 카테터가 지향된 방향으로 미는 힘을 생성할 수 있게 하는 조종 가능한 도입기 외피와 호환될 수 있다. 각 카테터에는 또한 샤프트 어셈블리로 통합된 풀 와이어(pull wire)가 있어, 폐색 구조에 가까운 섹션이 최대 120° 각도로 구부러지고 폐색 구조의 더 나은 추적 및 센터링을 달성할 수 있다.

[0082] 특정 실시예들에서, 카테터 중 하나 이상은 이중 내강 카테터와 같은 다중 내강 카테터일 수 있다. 특정 실시예들에서, 다중 내강 카테터는 액체 유동(예를 들어, 관류액)을 허용하고 하나 이상의 벌룬을 팽창시킬 수 있다. 특정 실시예들에서, 카테터 중 하나 이상은 둘 이상의 벌룬을 갖는 다중 벌룬 카테터일 수 있다. 특정 실시예들에서, 벌룬 중 하나 이상은 독립적으로 전개(deployed)되거나 수축(deflated)될 수 있다.

[0083] 도 1은 근위 단부(101) 및 원위 단부(102)를 갖는 루멘 샤프트(104/106)를 갖는 예시적인 카테터(100)를 예시한다. 루멘 샤프트(104/106)는 원위 단부(102) 근처의 내부 루멘 샤프트(106)의 원위 부분을 노출시키기 위해 내

부 루멘 샤프트(106)를 적어도 부분적으로 둘러싸는 외부 루멘 샤프트(104)로 형성될 수 있다. 근위 단부(101)는 LRP 시스템에 유체 결합될 수 있는 유출구 구조를 포함한다. 외부 루멘 샤프트(104) 또는 내부 루멘 샤프트(106) 중 하나 이상은 폴리에테르 블록 아미드(PEBA) 재료(예를 들어, PEBAX®로 시판됨)와 같은 내구성 폴리머 재료로 형성될 수 있다. 적어도 하나의 실시예에서, 내부 루멘 샤프트(106)의 최내측 직경("내경")은 액체 유동 경로를 제공하기 위해 적어도 약 4mm이다. 적어도 하나의 실시예에서, 카테터(100)는 추가적인 루멘 샤프트를 포함하도록 설계될 수 있다.

[0084] 카테터(100)는 원위 단부(102)에 있는 팁 부분(108)과 내부 루멘 샤프트(106)의 부분(112)을 따라 배치된 팽창 가능한 벌룬 구조(110)를 포함한다. 적어도 하나의 실시예에서, 팁 부분(108)은 벌룬 구조(110)로부터 원위 단부(102)로 연장되는 세장형 샤프트를 포함한다. 적어도 하나의 실시예에서, 팁 부분의 세장형 샤프트의 길이는 약 2 mm 내지 약 35 mm, 약 5 mm 내지 약 30 mm, 약 10 mm 내지 약 25 mm, 약 15 mm 내지 25 mm, 또는 (예를 들어, 약 2mm 내지 약 5mm) 사이에 정의된 임의의 서브 범위 내에 있다. 적어도 하나의 실시예에서, 팁 부분(108)은 원위 단부(102)의 개구 및 세장형 샤프트를 따른 하나 이상의 천공을 포함한다. 적어도 하나의 실시예에서, 팁 부분은 내부 루멘 샤프트(106)의 재료보다 더 유연한 연성 재료로 형성된다.

[0085] 적어도 하나의 실시예에서, 내부 루멘 샤프트(106)는 액체 유동 경로를 둘러싸는 동심 내부 유동 경로를 포함한다. 동심 내부 유동 경로는 벌룬 구조(110)로부터 포트(114)까지의 가스 유동용 경로를 제공하며, 이는 포트(114)에서 인가되는 압력에 따라 벌룬을 팽창시키거나 수축시키는 데 사용될 수 있다. 적어도 하나의 실시예에서, 부분(112)이 벌룬 구조(110)에 의해 밀봉되어 동심 내부 유동 경로로부터 벌룬 구조(110)로의 가스 유동을 격리시키도록 부분(112)에서 내부 루멘 샤프트(106)의 최외측 표면이 제거된다. 적어도 하나의 실시예에서, 벌룬 구조의 팽창된 직경은 약 15mm 내지 약 30mm, 약 15mm 내지 약 20mm, 약 20mm 내지 약 25mm, 약 24mm 내지 약 28mm, 또는 약 25mm 내지 약 30mm이다.

[0086] 도 2는 벌룬이 전개 상태에 있는 카테터(100)와 유사한 구조를 갖는 카테터의 이미지이다. 카테터의 치수에는 19 Fr(6.3 mm)의 교차 프로파일; 12 Fr(4.0 mm)의 최내측 직경; 80cm의 사용 가능한 길이; 25mm의 벌룬 직경(전개 시); 20mm의 팁 부분 길이가 포함된다. 루멘 샤프트는 강력한 스테인리스 스틸 편조에 의해 지지되는 PEBAX® 63과 같은 폴리머 재료로 형성될 수 있다. 벌룬은 ChronoPrene™ 25A와 같은 열가소성/탄성중합체 재료로 형성될 수 있다. 팁 부분은 PEBAX® 35와 같은 폴리머 재료로 형성될 수 있으며, $BaSO_4$와 같은 방사선 불투과성 필러 조성물 또는 무선 마커가 탑재될 수 있다.

[0087] 도 3은 적어도 하나의 실시예에 따라 더 큰 용기 또는 챔버(350)(본원에서는 "용기"로 지칭됨)를 통해 용기(352) 내로 예시적인 카테터(300)의 삽입을 예시한다. 도시된 해부학적 구조에서, 혈관(352 및 354)으로부터의 혈액 흐름은 혈관(350)으로 배출된다. 카테터(300)는 근위 단부(301), 원위 단부(302), 내부 루멘 샤프트(304), 외부 루멘 샤프트(306), 팁 부분(308), 및 내부 루멘 샤프트(304)의 부분(312)에 배치된 벌룬 구조(310)를 갖는 카테터(100)와 동일하거나 유사할 수 있다. 전개 시 벌룬 구조(310)는 혈관(352)의 해부학적 구조에 적합하고 조직에 과도한 힘을 발생시키지 않고 혈관(352)을 통해 혈관(350)으로의 혈류를 차단시킬 만큼 유연하다. 도 3에 예시된 바와 같이, 카테터(300)는 혈관(354)으로부터 혈관(350)으로의 유동을 차단하는 것을 방지하기 위해 혈관(354)을 지나 삽입된다.

[0088] 혈관 또는 챔버(350), 혈관(352) 및 혈관(354)은 예시적인 카테터가 활용될 수 있는 다양한 유형의 폐색 기술을 예시하기 위해 심장의 우심방, 관상정맥동, 및 중심 심장 정맥의 해부학적 구조를 각각 예시한다는 점에 유의해야 한다. 그러나, 본원에 설명된 임의의 카테터의 배치가 LRP 또는 폐색이 수행될 표적 기관(예를 들어, 신장)에 대한 특정 해부학적 구조에 적응될 수 있다는 것을 이해해야 하기 때문에 이들은 본원에서 일반 혈관으로 지칭된다. 예를 들어, 혈관(350) 및 혈관(352)은 각각 (혈관(354)의 존재 없이) 신장의 하대정맥 및 신장 정맥에 대응할 수 있다.

[0089] 도 4 내지 10은 본 개시의 다양한 실시예들에 따른 다른 폐색 기술을 예시한다. 도 4 내지 10에 도시된 카테터는 특정 양태에서 도 1 내지 3에 도시된 카테터와 유사할 수 있으며, 예를 들어 치수, 재료 또는 구조 측면에서 유사할 수 있다.

[0090] 도 4는 혈관(352)의 소공과 접하도록 혈관(352) 내로 부분적으로만 삽입되는 적어도 하나의 실시예에 따른 카테터(400)를 예시한다. 카테터(400)는 근위 단부(401), 원위 단부(402), 내부 루멘 샤프트(404), 외부 루멘 샤프트(406), 팁 부분(408), 및 내부 루멘 샤프트(404)의 부분(412)에 배치된 벌룬 구조(410)를 포함한다. 적어도 하나의 실시예에서, 벌룬 구조(410)의 직경은 전개 시 약 15mm 초과, 약 20mm 초과, 약 25mm 초과, 또는 약

30㎜ 초과이다. 팁 부분(408)은, 원위 단부(402)에서의 개구 외에, 혈관(352) 및 혈관(354)으로부터 카테터(400) 내로 혈액의 유동을 촉진하기 위한 하나 이상의 천공을 포함할 수 있다.

[0091] 적어도 하나의 실시예에서, 전개 동안, 외부 루멘 샤프트(406)는 전개된 벌룬 구조(410)에 접하도록 말단으로 이동될 수 있으며, 결과적으로 혈관(352)의 소공에 대한 벌룬 구조(410)에 의한 추가 압력이 발생하여 카테터(400)의 포지션이 더욱 안정화될 수 있다. 적어도 다른 실시예에서, 벌룬 구조(410)에 압력을 가하기 위해 와이어 구조가 활용될 수 있다. 예를 들어, 와이어 구조는 외부 루멘 샤프트(406) 또는 내부 루멘 샤프트(404)로부터 방사상으로 연장되는 팽창된 꽃형(flower-like) 구조로 전개될 수 있는 사인파 형상을 가질 수 있다. 벌룬 구조(410)와 접촉하게 되면, 와이어 구조는 벌룬 구조(410)의 표면에 걸쳐 더욱 균일한 압력 프로파일을 생성할 수 있다. 전개 전에, 와이어 구조는 외부 루멘 샤프트(406)에 의해 덮일 수 있거나, 외부 루멘 샤프트(406) 외부의 추가 루멘에 의해 덮일 수 있다.

[0092] 도 5는 적어도 하나의 실시예에 따라 각각 혈관(352) 및 혈관(354)을 개별적으로 폐색 및 배출하기 위한 제1 카테터(500) 및 제2 카테터(550)의 사용을 예시한다. 제1 카테터(500)는 근위 단부(501), 원위 단부(502), 루멘 샤프트(504), 팁 부분(508), 및 루멘 샤프트(504)의 부분(512)에 배치된 벌룬 구조(510)를 포함한다. 마찬가지로, 제2 카테터(550)는 근위 단부(551), 원위 단부(552), 루멘 샤프트(554), 팁 부분(558), 및 루멘 샤프트(554)의 부분(562)에 배치된 벌룬 구조(560)를 포함한다. 이 구성에서, 제1 카테터(500)는 벌룬 구조(510)가 혈관(354)을 폐색하지 않도록 혈관(352)에 삽입되는 반면, 제2 카테터(550)는 혈관(354)으로 직접 삽입된다. 제1 카테터(500) 및 제2 카테터(550)의 치수는 각각 혈관(352) 및 혈관(354)의 안전하고 효과적인 폐색을 제공하도록 선택될 수 있다.

[0093] 도 6은 적어도 하나의 실시예에 따라 벌룬 구조를 갖는 하나의 카테터만을 갖는 두 개의 카테터를 사용하는 도 5의 변형예를 예시한다. 제1 카테터(600)는 근위 단부(601), 원위 단부(602), 루멘 샤프트(604), 팁 부분(608), 및 루멘 샤프트(604)의 부분(612)에 배치된 벌룬 구조(610)를 포함한다. 제2 카테터(650)는 근위 단부(651), 원위 단부(652), 루멘 샤프트(654) 및 팁 부분(658)을 포함하며, 벌룬 구조를 포함하지 않는다. 제1 카테터(600)는 벌룬(610)의 일부가 혈관(354)을 폐색하고 부분적으로 혈관(350) 및 혈관(352) 내에 있도록 혈관(352)에 삽입된다. 제2 카테터(650)는 혈관(354)에 직접 삽입되고 혈관 벽과 벌룬(610) 사이에 배치되며, 이는 혈관(354)을 적어도 부분적으로 폐색한다.

[0094] 도 7은 적어도 일 실시예에 따른 다수의 벌룬을 포함하는 단일 카테터(700)의 사용을 예시한다. 카테터(700)는 근위 단부(701), 원위 단부(702), 루멘 샤프트(704), 팁 부분(708), 루멘 샤프트(704)의 제1 부분(712) 상에 배치된 제1 벌룬 구조(710), 및 루멘 샤프트(704)의 제2 부분(722) 상에 배치된 제2 벌룬 구조(720)를 포함한다. 적어도 하나의 실시예에서, 카테터(700)는 제1 벌룬 구조(710)가 혈관(352)을 폐색하고, 제2 벌룬 구조(720)가 혈관(352)의 소공에 인접하여 혈관(354)을 폐색(그리고 혈관(352)을 추가로 폐색)하도록 혈관(352) 내로 삽입되도록 설계된다. 제1 벌룬 구조(710)와 제2 벌룬 구조(720) 사이의 루멘 샤프트(704)의 중간 부분(724)은 혈관(354)의 배출을 허용하기 위한 하나 이상의 천공을 포함한다. 적어도 하나의 실시예에서, 제2 벌룬 구조체(720)의 팽창 직경은 제1 벌룬 구조(710)의 팽창 직경보다 크다. 적어도 하나의 실시예에서, 카테터(700)는 각 벌룬이 서로 독립적으로 전개되고 수축될 수 있도록 설계된 다중 내강 카테터이다.

[0095] 도 8은 적어도 하나의 실시예에 따라 부분적으로 덮여 있고 재포획 가능한 스텐트 구조(810)를 포함하는 카테터(800)를 예시한다. 카테터(800)는 근위 단부(801)와 원위 단부(802), 스텐트 구조(810)에 결합된 내부 루멘 샤프트(804), 및 외부 루멘 샤프트(806)를 포함한다. 외부 루멘 샤프트(806)의 일부는 내부 루멘 샤프트(804)를 예시하기 위한 절개도로서 도시된다. 스텐트 구조(810)는 전개 상태로 도시되어 있지만 전개 전에 외부 루멘 샤프트(806) 내에 포함될 수 있다. 스텐트 구조(810)는 가요성 및 내구성이 있는 폴리머 재료로 형성될 수 있는 근위 피복 부분(810A)과 원위 피복되지 않은 부분(810B)을 갖는 것으로 추가로 도시된다. 도시된 바와 같이 혈관(352)으로 삽입될 때, 덮여 있는 부분(810A)은 혈관(352)으로부터의 혈류를 폐색하는 반면, 덮여 있지 않은 부분(810B)은 혈관(352)과 혈관(354) 둘 모두로부터 직접 카테터(800)로의 혈류 유동을 허용하면서 혈관(352) 내에 구조적 지지를 제공한다. 적어도 하나의 실시예에서, 카테터(800)는 공급 라인에 연결된 관류 카테터로 사용될 수 있다.

[0096] 도 9는 적어도 하나의 실시예에 따라 전개 가능하고 재포획 가능한 스텐트 구조(920)를 포함하는 카테터(800)를 예시한다. 카테터(900)는 근위 단부(901), 원위 단부(902), 루멘 샤프트(906), 팁 부분(908), 및 루멘 샤프트(906)의 부분(912)에 배치된 벌룬 구조(910)를 더 포함한다. 카테터(900)는 전개 전에 스텐트 구조(920) 및 벌룬 구조(910)를 실질적으로 캡슐화하는 외부 루멘 샤프트(미도시)를 더 포함할 수 있다. 스텐트 구조(920)의 전

개는 외부 루멘 샤프트를 근위 방향으로 이동함으로써 수행될 수 있고, 스텐트 구조(920)의 수축은 외부 루멘 샤프트를 원위 방향으로 이동함으로써 수행될 수 있다. 스텐트 구조(920)는 예를 들어 스테인레스 스틸로 형성될 수 있고, 벌룬 구조(910)와 팁 부분(908) 사이에 배치된다. 적어도 하나의 실시예에서, 루멘 샤프트(906)는 혈관(354)이 카테터(900) 내로 배출되도록 벌룬 구조(910)와 스텐트 구조(920) 사이의 부분(922)을 따라 적어도 하나의 천공을 포함한다. 혈관(352)에 삽입될 때, 벌룬 구조(910)는 혈관(352)의 소공과 접한다.

[0097] 도 10은 적어도 하나의 실시예에 따라 덮여 있는 디스크형(disk-shaped) 스텐트 구조(1010)를 포함하는 카테터(1000)를 예시한다. 카테터(1000)는 근위 단부(1001), 원위 단부(1002), 외부 루멘 샤프트(1006), 내부 루멘 샤프트(1004), 및 팁 부분(1008)을 더 포함한다. 스텐트 구조(1010)는 예를 들어 내구성 있는 폴리머 커버를 갖는 스테인레스 스틸 스텐트로 형성될 수 있다. 외부 루멘 샤프트(1006)는 전개 전에 스텐트 구조(1010)를 덮을 수 있다. 카테터(1000)가 적절하게 포지셔닝되면, 외부 루멘 샤프트(1006)는 근위 방향으로 이동되어 스텐트 구조(1010)의 전개를 가능하게 할 수 있다. 적어도 하나의 실시예에서, 스텐트 구조(1010)는 내부 루멘 샤프트(1004) 내에 부분적으로 포함될 수 있고 근위 방향으로 이동될 때 스텐트 구조(1010)를 전개하고 원위 방향으로 이동될 때 스텐트 구조(1010)를 수축하도록 (와이어를 사용하여) 작동될 수 있는 팁 부분(1008)에 결합된다. 적어도 하나의 실시예에서, 전개 시 스텐트 구조(1010)는 혈관(352)의 소공에 인접할 때 혈관(352) 및 혈관(354)을 폐색할 정도로 충분히 크다. 적어도 하나의 실시예에서, 스텐트 구조(1010)의 직경은 약 10㎜ 내지 약 30㎜이다.

[0098] LRP 시스템에서 관류 카테터로서 사용하기 위한 예시적인 카테터의 실시예들이 이제 설명된다. 적어도 하나의 실시예에서, 관류 카테터는 약 400mL/분 이상(예를 들어, 약 700mL/분 이상)의 액체 관류 유량을 지원하도록 설계된다. 여러 관류 카테터를 활용하는 실시예에서는 700mL/분 이상의 통합 흐름 용량을 지원할 수 있다.

[0099] 도 11 내지 16은 LRP 시스템에서 유체 관류에 적합한 다양한 카테터 실시예들을 도시한다. 도 11 내지 16에 도시된 임의의 카테터는 적어도 약 400mL/분, 적어도 약 450 mL/분, 적어도 약 500 mL/분, 적어도 약 550 mL/분, 적어도 약 600 mL/분, 적어도 약 650 mL/분, 적어도 약 700 mL/분, 적어도 약 750 mL/분, 적어도 약 800 mL/분, 적어도 약 850 mL/분, 적어도 약 900 mL/분, 적어도 약 950 mL/분, 또는 적어도 약 1000 mL/분의 액체 유량(흡입 또는 관류)을 지원하도록 구성될 수 있다. 각 카테터는 예를 들어 하나 이상의 동심 루멘 샤프트를 사용하여 근위 카테터 본체에서 낮은 원위 프로파일까지 소프트 프로파일을 갖도록 설계될 수 있다. 추가로, 카테터는 LRP 절차가 수행되는 해부학적 구조에 따라 미리 형상화된 루멘 샤프트를 갖도록 설계될 수 있으며, 이는 사용 중 전반적인 안정성을 향상시킬 수 있다.

[0100] 특정 실시예들에서, 카테터 중 하나 이상은 이중 내강 카테터와 같은 다중 내강 카테터일 수 있다. 특정 실시예들에서, 다중 내강 카테터는 액체 유동(예를 들어, 관류액)을 허용하고 하나 이상의 벌룬을 팽창시킬 수 있다. 특정 실시예들에서, 카테터 중 하나 이상은 둘 이상의 벌룬을 갖는 다중 벌룬 카테터일 수 있다. 특정 실시예들에서, 벌룬 중 하나 이상은 독립적으로 전개(deployed)되거나 수축(deflated)될 수 있다.

[0101] 도 11a 내지 11c는 관류액이 흐를 수 있는 개구를 갖는 근위 단부(1101) 및 원위 단부(1102)를 갖는 루멘 샤프트(1104/1106)를 갖는 예시적인 카테터(1100)를 예시한다. 루멘 샤프트(1104/1106)는 원위 단부(1102) 근처의 내부 루멘 샤프트(1106)의 원위 부분을 노출시키기 위해 내부 루멘 샤프트(1106)를 적어도 부분적으로 둘러싸는 외부 루멘 샤프트(1104)로 형성될 수 있다. 근위 단부(1101)는 LRP 시스템에 유체 결합될 수 있는 유출구 구조를 포함한다. 외부 루멘 샤프트(1104) 또는 내부 루멘 샤프트(1106) 중 하나 이상은 폴리에테르 블록 아미드(PEBA) 재료(예를 들어, PEBAX®로 시판됨)와 같은 내구성 폴리머 재료로 형성될 수 있다. 적어도 하나의 실시예에서, 내부 루멘 샤프트(1106)의 최내측 직경은 액체 유동 경로를 제공하기 위해 적어도 약 2㎜, 적어도 약 2.5㎜, 적어도 약 3㎜, 적어도 약 3.5㎜, 적어도 약 4㎜, 적어도 약 4.5㎜, 또는 적어도 약 5㎜이다.

[0102] 카테터(1100)는 내부 루멘 샤프트(1106)에 대응하는 부분(1112) 및 추가 루멘에 의해 형성된 팁 부분을 따라 배치된 팽창 가능한 벌룬 구조(1110)를 포함한다. 적어도 하나의 실시예에서, 내부 루멘 샤프트(1106)는 액체 유동 경로를 둘러싸는 동심 내부 유동 경로를 포함한다. 동심 내부 유동 경로는 벌룬 구조(1110)로부터 포트(1114)까지의 가스 유동용 경로를 제공하며, 이는 포트(1114)에서 인가되는 압력에 따라 벌룬 구조(1110)를 팽창시키거나 수축시키는 데 사용될 수 있다. 적어도 하나의 실시예에서, 부분(1112)이 벌룬 구조(1110)에 의해 밀봉되어 동심 내부 유동 경로로부터 벌룬 구조(1110)로의 가스 유동을 격리시키도록 부분(1112)에서 내부 루멘 샤프트(1106)의 최외측 표면이 제거된다. 적어도 하나의 실시예에서, 벌룬 구조(1110)의 팽창된 직경은 약 15㎜ 내지 약 30㎜, 약 15㎜ 내지 약 20㎜, 약 20㎜ 내지 약 25㎜, 약 24㎜ 내지 약 28㎜, 또는 약 25㎜ 내지 약 30㎜이거나 (예를 들어, 약 20㎜ 내지 약 28㎜) 사이에 정의된 임의의 서브 범위 내에 있다. 도 11b 및 11c는

전개 및 수축 상태의 벌룬 구조(1110)를 예시한다.

[0103] 도 12 및 13은 각각 혈관 또는 소공에 그 모양을 유리하게 적응시키고, 안전한 도입 및 배치를 위해 고도의 압축성 및 비외상성 재료로 형성되고, 벌룬 구조에 비해 길이가 더 짧고, 벌룬 구조처럼 팽창을 위해 추가 루멘이 필요하지 않은 플러그 및 웨지 폐색 구조를 포함하는 카테터를 예시한다.

[0104] 도 12a 내지 12c는 관류액이 흐를 수 있는 개구를 갖는 근위 단부(1201) 및 원위 단부(1202)를 갖는 루멘 샤프트(1204/1206)를 갖는 예시적인 카테터(1200)를 예시한다. 루멘 샤프트(1204/1206)는 원위 단부(1202) 근처의 내부 루멘 샤프트(1206)의 원위 부분을 노출시키기 위해 내부 루멘 샤프트(1206)를 적어도 부분적으로 둘러싸는 외부 루멘 샤프트(1204)로 형성될 수 있다. 근위 단부(1201)는 LRP 시스템에 유체 결합될 수 있는 유출구 구조를 포함한다. 외부 루멘 샤프트(1204) 또는 내부 루멘 샤프트(1206) 중 하나 이상은 폴리에테르 블록 아미드(PEBA) 재료(예를 들어, PEBAX®로 시판됨)와 같은 내구성 폴리머 재료로 형성될 수 있다. 적어도 하나의 실시예에서, 내부 루멘 샤프트(1206)의 최내측 직경은 액체 유동 경로를 제공하기 위해 적어도 약 2㎜, 적어도 약 2.5㎜, 적어도 약 3㎜, 적어도 약 3.5㎜, 적어도 약 4㎜, 적어도 약 4.5㎜, 또는 적어도 약 5㎜이다.

[0105] 카테터(1200)는 원위 단부(1202) 근처에 플러그(1210)를 더 포함한다. 적어도 하나의 실시예에서, 플러그(1210)는 실리콘 또는 폼 재료와 같은 가요성 재료로 형성된다. 적어도 하나의 실시예에서, 플러그(1210)는 내부 루멘 샤프트(1206)에 끼워지는 내부 부분(1210A) 및 수축 상태(도 12a)와 외부 부분(1210B)이 원위 단부(1202)로부터 원위로 연장되는 확장 상태(도 12c) 사이에서 구성 가능하도록 형성된 가요성 외부 부분(1210B)을 포함한다. 도 12a의 플러그(1210)는 원위 방향으로 테이퍼링되는 것으로 예시된다. 적어도 하나의 실시예에서, 플러그(1210)는 근위 방향으로 테이퍼지도록 반전될 수 있다. 적어도 하나의 실시예에서, 외부 루멘 샤프트(1204)는 전개 전에 플러그(1210)를 덮도록 구성될 수 있다. 관류 카테터로 활용될 때, 플러그(1210)의 내부 부분(1210A)과 외부 부분(1210B) 사이의 중공 공간으로의 동맥성 혈류의 압력은 혈관이 배치되는 혈관 내에서 카테터(1200)의 밀봉을 개선하는 데 도움이 될 수 있다.

[0106] 도 13a 내지 13c는 관류액이 흐를 수 있는 개구를 갖는 근위 단부(1301) 및 원위 단부(1302)를 갖는 루멘 샤프트(1304/1306)를 갖는 예시적인 카테터(1300)를 예시한다. 루멘 샤프트(1304/1306)는 원위 단부(1302) 근처의 내부 루멘 샤프트(1306)의 원위 부분을 노출시키기 위해 내부 루멘 샤프트(1306)를 적어도 부분적으로 둘러싸는 외부 루멘 샤프트(1304)로 형성될 수 있다. 근위 단부(1301)는 LRP 시스템에 유체 결합될 수 있는 유출구 구조를 포함한다. 외부 루멘 샤프트(1304) 또는 내부 루멘 샤프트(1306) 중 하나 이상은 폴리에테르 블록 아미드(PEBA) 재료(예를 들어, PEBAX®로 시판됨)와 같은 내구성 폴리머 재료로 형성될 수 있다. 적어도 하나의 실시예에서, 내부 루멘 샤프트(1306)의 최내측 직경은 액체 유동 경로를 제공하기 위해 적어도 약 2㎜, 적어도 약 2.5㎜, 적어도 약 3㎜, 적어도 약 3.5㎜, 적어도 약 4㎜, 적어도 약 4.5㎜, 또는 적어도 약 5㎜이다.

[0107] 카테터(1300)는 원위 단부(1302) 근처에 웨지(1310)를 더 포함하며, 이는 혈관 또는 소공에 적응하도록 형상화될 수 있다. 적어도 하나의 실시예에서, 웨지(1310)는 실리콘 또는 폼 재료와 같은 가요성 재료로 형성된다. 적어도 하나의 실시예에서, 외부 루멘 샤프트(1304)는 전개 전에 플러그(1310)를 덮도록 구성될 수 있다. 혈관에 배치될 때, 이 모양은 혈관 벽의 백업력을 활용하여 혈관의 폐색 및 관류 중에 안정성을 더욱 향상시킬 수 있다.

[0108] 도 14a 내지 14c는 도 8과 관련하여 설명된 카테터(800)와 유사하게, 적어도 하나의 실시예에 따라 부분적으로 덮여 있고 재포획 가능한 스텐트 구조(1406)를 포함하는 예시적인 카테터(1400)를 예시한다. 카테터(1400)는 혈관 또는 챔버(1450)를 통해 동맥 혈관(1452) 내로 삽입되는 것으로 예시된다. 카테터(1400)는 특정 실시예들에서 스텐트 구조(1406)에 결합되는 외부 루멘 샤프트(1402) 및 내부 루멘 샤프트(1404)를 포함한다. 스텐트 구조(1406)는 가요성 및 내구성이 있는 폴리머 재료로 형성될 수 있는 근위 피복 부분과 원위 피복되지 않은 부분을 갖는 것으로 추가로 도시된다. 도 14b 및 14c는 혈관(1452)에 삽입될 때 스텐트 구조(1406)의 배치 및 전개를 각각 예시한다. 스텐트 구조(1406)의 전개는 외부 루멘 샤프트(1402)를 근위 방향으로 이동시킴으로써 수행된다.

[0109] 도 15a 및 15b는 적어도 하나의 실시예에 따라 해체 가능하고 덮힌 편조 디스크(1510)를 포함하는 예시적인 카테터(1500)를 예시한다. 카테터(1500)는 외부 루멘 샤프트(1506) 및 내부 루멘 샤프트(1504)를 포함한다. 편조 디스크(1510)는 카테터(1500)의 배치 동안 외부 루멘 샤프트(1506) 내에 포함되고, 외부 루멘 샤프트(1506)를 근위 방향으로 이동시킴으로써 전개될 수 있다. 특정 실시예들에서, 전개 시, 편조 디스크(1510)는 원위 단부(1502)를 지나 팽창되지 않으며, 혈관(1452)의 폐색 동안 협착의 위험을 감소시키기 위해 혈관(1452)의 소공에 대해 카테터(1500)를 안정화하는 데 사용되는 동시에, 원위 단부(1502)가 혈관(1452)으로 팽창하도록 허용한다.

[0110] 도 16a 내지 16c는 관류액이 흐를 수 있는 개구를 갖는 근위 단부(1601) 및 원위 단부(1602)를 갖는 루멘 샤프트(1606)를 갖는 예시적인 카테터(1600)를 예시한다. 근위 단부(1601)는 LRP 시스템에 유체 결합될 수 있는 유출구 구조를 포함한다. 루멘 샤프트(1604)는 폴리에테르 블록 아미드(PEBA) 재료(예를 들어, PEBAX®로 시판됨)와 같은 내구성 폴리머 재료로 형성될 수 있다. 적어도 하나의 실시예에서, 루멘 샤프트(1606)의 최내측 직경은 액체 유동 경로를 제공하기 위해 적어도 약 2㎜, 적어도 약 2.5㎜, 적어도 약 3㎜, 적어도 약 3.5㎜, 적어도 약 4㎜, 적어도 약 4.5㎜, 또는 적어도 약 5㎜이다. 적어도 하나의 실시예에서, 루멘 샤프트(1606)의 근위 부분(1606A)은 루멘 샤프트(1606)의 원위 부분(1606B)보다 더 큰 직경을 가질 수 있고, 루멘 샤프트(1606)의 길이에 걸쳐 점진적으로 테이퍼질 수 있다. 도 16c는 표적 기관의 혈관 내로 도입 및 배치를 용이하게 하기 위해 사전 형상화된 형태의 루멘 샤프트를 예시한다.

[0111] 미리 형상화된 카테터 루멘의 예가 도 17에 예시되어 있다. 카테터 내강은 전개 시 해부학적 구조의 영역에 인접하도록 형상화될 수 있으며, 혈관 벽의 백업력을 활용하여 표적 기관의 폐색 및 관류 동안 안정성을 더욱 향상시킬 수 있다.

[0112] *예시적인 LRP 시스템 실시예*

[0113] 도 18은 본 개시의 실시예에 따른 예시적인 LRP 시스템(1800)을 도시한다. LRP 시스템(1800)은 신장(1810)을 갖는 폐쇄 회로 구성으로 도시되어 있다. LRP 시스템(1800)은 막 산소화 장치(1820), 혈액 가스 분석(BGA) 모니터(1830), 유체 공급원(1840), 유량 측정 장치(1842), 유체 흐름을 모니터링 및 제어하기 위한 ECMO 펌프 콘솔(1846), 및 폐쇄 회로 내의 압력을 측정하기 위한 압력 와이어 및 콘솔(1844)을 포함한다. 특정 실시예들에서, 진공 펌프(1848)도 활용될 수 있다. LRP 시스템(1800)은 신장(1810)의 신장 동맥에 제1 카테터(1822)(이는 본원에서는 "관류 카테터"로 지칭될 수 있음)를 포지셔닝시키고, 신장(1810)의 신장 정맥에 제2 카테터(1824)(이는 본원에서는 "회수 카테터", "수집 카테터", 또는 "흡입 카테터"로 지칭될 수 있음)를 포지셔닝시킴으로써 조립될 수 있다. 제1 카테터(1822) 및 제2 카테터(1824)는 신장(1810)의 혈관구조, 막 산소화 장치(1820), 및 하나 이상의 선택적인 추가 구성요소와 함께 폐쇄 회로를 형성한다. 이 폐쇄 회로는 환자의 전신 순환계로부터 환자의 신장 순환계를 격리시키거나 실질적으로 격리시킬 수 있다.

[0114] 제1 카테터(1822) 및 제2 카테터(1824)는 경피적으로 최소 침습 방식으로 도입될 수 있다. 일부 실시예들에서, 제1 카테터(1822) 및/또는 제2 카테터(1824)는 제방향 삽관(antegrade intubation)을 통해 도입될 수 있다. 다른 실시예들에서, 제1 카테터(1822) 및/또는 제2 카테터(1824)는 역행 삽관(retrograde intubation)을 통해 도입될 수 있다. 카테터가 신장 또는 신장들로의 약물 전달을 위해 사용되는 경우, 제1 카테터(1822)는 본원에서 "약물 전달 카테터"로 지칭될 수 있고, 제2 카테터(1824)는 본원에서 "약물 수집 카테터"로 지칭될 수 있다.

[0115] 제1 카테터(1822)는 표준 가이드와이어 및 주입 펌프를 선택적으로 포함할 수 있고, 예를 들어 국소-영역 관류 동안 신장(1810)에 전달될 약물을 함유할 수 있는 관류액을 신장(1810)에 전달할 수 있는 표준 주입 카테터일 수 있다. 일부 실시예들에서, 제1 카테터(1822)는 대퇴 동맥을 통해 신장 동맥에 포지셔닝된다. 일부 실시예들에서, 제2 카테터(1824)는 대퇴 정맥을 통해 신장 정맥에 포지셔닝된다. 일부 실시예들에서, 제2 카테터(1824)는 폐쇄 회로를 통해 순환되는 모든 혈액이 제2 카테터(1824)를 통해 흐르는 것을 보장하기 위해 벌룬이 신장 정맥 내에서 팽창될 수 있도록 벌룬 카테터이다. 벌룬 카테터는 Fogarty® 카테터일 수도 있거나, 당업자가 이해하는 바와 같이 본원에 논의된 목적에 적합한 임의의 다른 카테터일 수도 있다. 일부 실시예들에서, 제1 카테터(1822) 및 제2 카테터(1824)는 각각 누출을 줄이는 데 도움이 되는 벌룬 카테터일 수 있다. 일부 실시예들에서, 임의의 카테터는 도 1 내지 17과 관련하여 논의된 카테터 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다.

[0116] LRP 시스템(1800)은 제한 없이, 하나 이상의 펌프(예를 들어, 진공 펌프(1848)), 하나 이상의 흡입 메커니즘, 하나 이상의 관류액 및 이들의 조합과 같은 하나 이상의 추가 구성요소를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, LRP 시스템(1800)은 압력 와이어 및 콘솔(1844)을 포함하며, 이는 일부 실시예들에서 막 산소화 장치(1820)에 또는 그 일부에 동작 가능하게 결합된다. 압력 와이어 및 콘솔(1844)과 ECMO 펌프 콘솔(1846)은 관류 속도(즉, 유속)를 제어하여 신장 동맥 압력을 지속적으로 모니터링함으로써 안전성을 보장하는 데 사용될 수 있다. 제1 압력 센서 및 제2 압력 센서는, 예를 들어, 신장 동맥 및 신장 정맥 내의 압력을 측정하기 위해 각각 제1 카테터(1822) 및 제2 카테터(1824)와 함께 삽입될 수 있다. LRP 시스템(1800)은 예를 들어, 제1 카테터(1822)를 통한 관류 전 및/또는 관류액이 제2 카테터(1824)에 의해 수집된 후 관류액 내의 가스 농도(예를 들어, 관류액이 혈액을 포함하는 경우)를 측정하기 위해 막 산소화 장치(1820)에 동작 가능하게 결합된 BGA 모니터(1830)를 포함하는 것으로 추가로 도시되어 있다. 막 산소화 장치(1820) 및 하나 이상의 추가 구성요소는 제1 카테터(1822)와 제2 카테터(1824) 사이에 배치될 수 있다.

[0117] 일부 실시예들에서, LRP 시스템(1800)은 방광(1812)의 배출을 위한 제3 카테터(1826)를 포함한다. 일부 실시예들에서, 제3 카테터(1826)는 방광(1812)으로부터의 유체 누출을 차단하기 위한 벌룬 카테터이다. 유량 측정 장치(1842)는 LRP 시술 동안 방광(1812)으로부터 배설된 소변량을 측정하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 유체 공급원(1840)은 유체 라인(1841)을 통해 폐쇄 회로에 유체를 주입함으로써 관류액으로부터 손실되는 배설된 유체의 부피를 대체하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 유체는 관류액과 동일하거나, 관류액의 모든 성분보다 적다(예를 들어, 추가 약물 없음). 일부 실시예들에서, 유체는 생리학적으로 허용되는 용액(예를 들어, 식염수)이다.

[0118] 일부 실시예들에서, LRP 시스템(1800)은 환자의 신장 각각 내에 폐쇄 회로를 동시에 설정하도록 수정될 수 있다. 일부 실시예들에서, 환자의 신장 각각에는 두 개의 별도 LRP 시스템이 사용될 수 있다.

[0119] 일부 실시예들에서, 폐쇄 회로가 확립되는 동안, 하나 이상의 약물이 환자의 전신 순환계를 통해 관류될 수 있다. 예를 들어, 약물이 신장독성이 있거나 신장에 잠재적으로 유해하지만 전신 전달이 바람직한 경우, 전신 관류로부터 신장 관류를 격리하기 위해 신장을 통한 폐쇄 회로를 설정하는 것이 신장에 대한 약물 노출을 예방하거나 줄이는 데 유리하다.

[0120] 도 19는 관류액을 산소화하고, 관류액을 다른 성분(예를 들어, 약물)과 혼합하고, 관류액으로부터 이산화탄소를 제거하고, 및/또는 관류액을 제1 카테터(1822)로 밀어 넣는 데 사용될 수 있는 막 산소화 장치(1820)의 개략도이다. 막 산소화 장치(1820)는 혈액에 포함된 이산화탄소와 산소를 교환하기 위한 임의의 상업적으로 이용 가능한 ECMO 장치일 수 있다.

[0121] 도 19에 예시된 바와 같이, 막 산소화 장치(1820)는 열 교환기(1856)(이를 통해 관류액이 유출구(1852)를 떠나 제1 카테터(1822)에 들어가기 전에 통과함), 전달 펌프(1858), 저장소(1860)(유입구(1854)를 통해 제2 카테터(1824)를 통해 돌아오는 관류액에 혈액 및/또는 약물과 같은 성분 추가용), 폐쇄 회로의 다양한 단계에 있는 센서(1862 및 1864)(예를 들어, 압력 및/또는 혈액 가스 함량 측정용), 및 막 산소공급기(1866)를 포함하는 다양한 구성요소들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 탈산소화된 혈액은 막 산소공급기(1866)로 들어가고 산소가 풍부한 가스와 혼합된다. 산소가 풍부한 가스는 산소를 이산화탄소 및 질소 가스와 다양한 비율로 혼합할 수 있는 가스 블렌더(1868)로부터 공급될 수 있으며, 가스 조절기(1870)에 의해 조절된다.

[0122] 관류액은 혈액(또는 혈장이나 혈청과 같은 그 성분) 및/또는 신장 질환의 치료에 적합한 약물 및/또는 식염수나 포도당 용액과 같은 운반체 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 전달 펌프(1858)는 관류액을 제1 카테터(1822)로 전달할 수 있다. 일부 실시예들에서, 관류액은 IV 백 또는 주사기에 포함될 수 있으며, 전달 펌프(1858)를 사용하거나 사용하지 않고 제1 카테터(1822)에 직접 투여될 수 있다.

[0123] 흡입 메커니즘은 폐쇄 회로 외부로의 혈액 및/또는 약물 누출을 최소화하기 위해 제2 카테터(1824)에 음의 흡입 압력을 가하는 데 사용될 수 있다. 음의 흡입 압력은 약 -150㎜Hg, 약 -100㎜Hg, 약 -50㎜Hg, 약 -20㎜Hg, 약 -15㎜Hg, 약 -10㎜Hg, 약 -5㎜Hg, 0㎜Hg이거나 이들 지점 중 어느 하나에 의해 정의된 서브 범위 내에 있을 수 있다.

[0124] 폐쇄 회로를 통해 순환되는 혈액은 자가 혈액, 기증자로부터의 매칭 혈액 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시예들에서, 혈청이나 혈장과 같은 혈액 성분은 하나 이상의 파라미터에 따라 선택된다. 파라미터 중 하나는 선택된 항체의 유무일 수 있다. 예를 들어, 약물이 치료 핵산 서열을 포함하는 하나 이상의 바이러스 벡터인 경우, 환자의 자가 혈액은 하나 이상의 바이러스 벡터에 대한 항체가 존재하는지 여부를 결정하기 위해 스크리닝될 수 있다. 환자의 자가 혈액에 항체가 존재하면 치료 효과가 감소 및/또는 무효화되거나 및/또는 바람직하지 않은 면역 반응이 나타날 수 있다. 이와 같이, 환자의 자가 혈액을 기증자로부터의 혈청 음성 매칭 혈액으로 희석하거나 대체하여, 약물에 대한 환자의 면역 반응을 감소시키고 약물의 효과를 높이는 것이 가능할 수 있다.

[0125] 도 19에 예시된 다양한 구성요소들은 막 산소화 장치(1820)의 일부이거나 그와 별개인 구성요소를 도시하지만, 구성요소 중 하나 이상이 막 산소화 장치(1820)에 포함되거나 별개(외부)일 수 있으므로 이 개략도는 단지 예시일 뿐임을 이해해야 한다.

[0126] LRP 시스템(1800)은 다음과 같이 설정되고 동작될 수 있다: (1) 회수 카테터(예를 들어, 제2 카테터(1824))는 탈산소화된 정맥혈의 수집을 가능하게 하기 위해 신장 정맥에 조심스럽게 배치되고 밀폐되고; (2) 관류 카테터(예를 들어, 제1 카테터(1822))는 신장 동맥에 밀봉된 방식으로 배치되고; (3) 추가적인 회복 카테터(예를 들어, 제3 카테터(1826))가 방광, 요관 또는 둘 다에 밀봉된 방식으로 삽입되고; (4) 그런 다음 관류 및 회수 카테터는 표준 튜브를 사용하여 막 산소화 장치(1820)의 동맥 및 정맥 라인에 연결되고; (5) LRP 시스템(1800)

의 동작이 시작되고, 신장 동맥에 산소가 공급된 혈액이 전방향으로 관류되는 동시에, 돌아오는 탈산소화된 혈액은 완만한 음의 압력을 사용하여 회수 카테터를 통해 신장 정맥으로부터 수집되고; (6) 그런 다음 혈액은 저장소(1860)로 향하고 이어서 막 산소공급기(1866)에 의해 산소가 공급되고 제1 카테터(1822)를 통해 신장에 전향적으로 재주입(전달 펌프(1858)에 의해 구동)되고; (7) 그런 다음 방광을 통해 배설된 유체 부피는 유량 측정 장치(1842)를 사용하여 측정되고 유체 공급원(1840)에 의해 관류액에서 대체된다. 약물(예를 들어, 벡터)이 투여되는 경우, 이는 혈액 또는 혈장으로 프라이밍한 후 저장소(1860)를 통해 관류액에 추가될 수 있고, 전체 관류 과정 동안 혈액 샘플을 채취하거나 저장소(1860)를 통해 약물이 적용될 수 있다.

[0127] 일부 실시예들에서, 환자의 항체가 포함된 자가 혈액을 기증자의 혈청 음성 매칭 혈액으로 희석하거나 교체(예를 들어, 정맥혈을 제거하고 항체가 없는 혈액을 씻어내서 시스템에서 순환하는 양을 교환하여 사용된 바이러스 벡터에 특정된 순환 항체의 양을 줄임)하는 것은 부작용 감소 및/또는 약물 효능 개선을 초래할 수 있다. 예를 들어, 환자의 면역 반응의 역경은 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 만큼 감소될 수 있거나, 자가 혈액 희석 또는 교체없이 환자의 면역 반응과 비교하여 기증자로부터의 혈청 음성 매칭 혈액과 자가 혈액의 희석 또는 교체 시 모두 완화될 수 있다. 투여되는 약물의 효능은 자가 혈액 희석 또는 교체없이 환자의 약물 효능과 비교하여 기증자로부터의 혈청 음성 매칭 혈액과 자가 혈액의 희석 또는 교체 시, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 약 300%, 약 400%, 또는 약 500%만큼 증가될 수 있다.

[0128] 일부 실시예들에서, 관류액의 혈액 부분은 약 5 mL 내지 약 5000 mL, 약 50 mL 내지 약 2500 mL, 약 100 mL 내지 약 1000 mL, 약 150 mL 내지 약 500 mL, 약 50 mL, 약 75 mL, 약 100 mL, 약 125 mL, 약 150 mL, 약 175 mL, 약 200 mL, 약 225 mL, 약 250 mL, 약 275 mL, 약 300 mL, 약 325 mL, 약 350 mL, 약 375 mL, 약 400 mL, 약 425 mL, 약 450 mL, 약 475 mL, 약 500 mL, 약 550 mL, 약 600 mL, 약 650 mL, 약 700 mL, 약 750 mL, 약 800 mL, 약 850 mL, 약 900 mL, 약 950 mL, 또는 약 1000 mL 범위일 수 있다.

[0129] 폐쇄 회로를 통해 순환되는 혈액 중 기증자로부터 매칭되는 혈액에 대한 자가 혈액의 비율은 필요에 따라 조절되어 약물에 가장 잘 수용되고 약물 도입 시 최소한의 면역 반응을 생성하는 혈액 혼합물을 얻을 수 있다. 일부 실시예들에서, 비율은 (자가 혈액량):(기증자로부터 매칭되는 혈액량)이 약 1:100 내지 약 100:1, 약 1:80 내지 약 80:1, 약 1:50 내지 약 50:1, 약 1:30 내지 약 30:1, 약 1:20 내지 약 20:1, 약 1:10 내지 약 10:1, 약 1:8 내지 약 8:1, 약 1:5 내지 약 5:1, 약 1:3 내지 약 3:1, 또는 약 1:2 내지 약 2:1의 범위일 수 있다.

[0130] 폐쇄 회로를 통한 관류액의 유량은 환자의 혈류량과 매칭되도록 조절될 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 혈류량은 환자마다 다르며, 임의의 정해진 환자에 대해서도 하루 내내 변한다. 따라서, 폐쇄 회로를 통해 순환되는 관류액의 유량은 현장에서 조절될 수 있다. 유량은 폐쇄 회로를 통해 측정될 수 있다. 특정 실시예들에서, 유량은 천음속 프로브(예컨대 클램프 오버 튜빙(clamp over tubing))로 측정될 수 있다. 일부 실시예들에서, 관류 중 임의의 주어진 시간에 관류액의 유량은 mL/분 단위를 기준으로 환자의 혈류량의 약 20% 이내, 약 15% 이내, 약 10% 이내, 약 8% 이내, 약 5% 이내, 약 3% 이내, 약 2% 이내, 약 1% 이내 또는 약 0.5% 이내이다. 허혈 및/또는 관류를 피하기 위해 폐쇄 회로를 통해 순환되는 관류액의 유량이 환자 자신의 혈류량에서 크게 벗어나지 않는 것이 중요하다.

[0131] 폐쇄 회로를 통해 순환되는 관류액에 대한 예시적인 유량은, 제한 없이, 약 75mL/분 내지 약 750mL/분, 약 100mL/분 내지 약 650mL/분, 약 125 mL/분 내지 약 600 mL/분, 약 150 mL/분 내지 약 500 mL/분, 약 175 mL/분 내지 약 400 mL/분, 약 200 mL/분 내지 약 300 mL/분, 약 150 mL/분, 약 175 mL/분, 약 200 mL/분, 약 225 mL/분, 약 250 mL/분, 약 275 mL/분, 약 300 mL/분, 약 325 mL/분, 또는 약 350 mL/분 범위일 수 있다. 일부 실시예들에서, 시스템은 신장당 약 500 mL/분/1.73m^2의 체표면적에서의 폐쇄 회로에서의 관류액의 유량을 신장당 약 650 mL/분/1.73m^2의 체표면적으로 약 15분 내지 약 4시간 동안 유지한다.

[0132] 관류액은, 제한 없이, 약 5분 내지 약 5시간, 약 15분 내지 약 4시간, 약 30분 내지 약 3시간, 또는 약 1시간 내지 약 2시간 범위의 기간 동안 폐쇄 회로를 통해 순환될 수 있다. 일부 실시예들에서, 치료 기간은 수일, 예를 들어 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일 등에 걸쳐 발생할 수 있다.

[0133] 본원에 개시된 시스템을 사용하면, 일부 실시예들에서, 전신 전달을 통해 안전하게 투여될 수 있는 것보다 더 많은 용량의 약물이 신장 또는 신장들에만 직접 투여될 수 있다. 일부 실시예들에서, 실질적으로 신장 또는 신장들로부터의 관류액 누출이 없을 수 있기 때문에, 동일한 치료 효과를 얻으려면(전신 순환계에 적용받거나 신장 순환계를 부분적으로만 격리한 더 많은 용량으로 얻은 것과 같이) 더 적은 전체 용량의 약물이 필요할 수 있

다.

[0134] 일부 실시예들에서, 약 50% v/v 미만, 약 40% v/v 미만, 약 30% v/v 미만, 약 20% v/v 미만, 약 15% v/v 미만, 약 10% v/v 미만, 약 5% v/v 미만, 약 4% v/v 미만, 약 3% v/v 미만, 약 2% v/v 미만, 약 1% v/v 미만, 미만 약 0.5% v/v 미만의, 또는 실질적으로 없는(0% v/v) 관류액(예를 들어, 혈액 및/또는 약물)이 관류 과정 동안 폐쇄 회로 외부로 누출된다.

[0135] (당업계에 개시된 다른 방법과 비교하여) 폐쇄 회로 밖으로의 관류액 누출 감소는 폐쇄 회로 및 폐쇄 회로에서 활용되는 각각의 개별 구성요소 내에 형성된 긴밀한 밀봉으로 인한 것일 수 있다.

[0136] 특정 실시예들에서, 폐쇄 회로에서 일부 관류 누출이 남아 있을 수 있다. 예를 들어, 폐쇄 회로를 통해 순환되는 관류액의 최대 약 0.5% v/v, 약 1% v/v, 약 2% v/v, 약 3% v/v, 약 4% v/v, 약 5% v/v, 약 10% v/v, 약 15% v/v, 약 20% v/v, 약 30% v/v, 약 40% v/v, 또는 약 50% v/v가 폐쇄 회로 외부로 누출될 수 있다. 관류액 누출을 통해 손실된 약물 양은 계산된 노출 시간 에 걸쳐 신장에 대한 약물 노출을 일정하게 유지하기 위해 관류액에서 교체될 수 있다. 계산된 노출 시간은, 특정 실시예들에서, 약 5분 내지 약 5시간, 약 15분 내지 약 4시간, 약 30분 내지 약 3시간, 약 1시간 내지 약 2시간, 또는 이들 사이의 임의의 서브 범위일 수 있다.

[0137] *치료 조성물*

[0138] 신장 질환 치료에 적합한 약물(즉, 관류액에 포함된 약물)은 치료 폴리뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 치료 폴리뉴클레오티드 서열은 신장 질환 치료용 단백질을 인코딩할 수 있다. 신장 질환 치료용 단백질은 인간에게서 유래될 수도 있고, 다른 종(예를 들어, 제한 없이, 생쥐, 고양이, 돼지 또는 원숭이)에서 유래될 수도 있다. 일부 실시예들에서, 치료 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된 단백질은 인간 신장에서 발현되는 유전자에 대응할 수 있다.

[0139] 예시적인 단백질은, 제한 없이, NPHP1, PKD2, 이들의 변이체, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 사용된 단백질 또는 단백질들은 또한 본원에 언급된 단백질의 기능적 변이체일 수 있으며, 원래의 단백질과 비교하여 상당한 아미노산 서열 일체성을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 아미노산 일체성은 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%에 달할 수 있다. 이러한 맥락에서, "기능적 변이체"라는 용어는 단백질의 변이체가 자연적으로 발생하는 상응하는 단백질의 기능을 부분적으로 또는 완전히 수행할 수 있음을 의미한다. 단백질의 기능적 변이체에는 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 첨가에 의해 자연적으로 발생하는 대응물과 다른 단백질이 포함될 수 있다.

[0140] 아미노산 치환은 보존적이거나 비보존적일 수 있다. 치환은 보존적 치환, 즉 기능적 등가물로서 작용하는 유사한 극성의 아미노산에 의한 아미노산 잔기의 치환인 것이 바람직하다. 바람직하게는, 치환체로서 사용되는 아미노산 잔기는 치환될 아미노산 잔기와 동일한 아미노산 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 소수성 잔기는 다른 소수성 잔기로 치환될 수 있거나, 극성 잔기는 동일한 전하를 갖는 다른 극성 잔기로 치환될 수 있다. 보존적 치환에 사용될 수 있는 기능적으로 상동성 아미노산은 예를 들어 글리신, 발린, 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 페닐알라닌 및 트립토판과 같은 비극성 아미노산을 포함한다. 전하를 띠지 않은 극성 아미노산의 예에는 세린, 트레오닌, 글루타민, 아스파라긴, 티로신 및 시스테인이 포함된다. 하전된 극성(염기성) 아미노산의 예는 히스티딘, 아르기닌 및 리신을 포함한다. 하전된 극성(산성) 아미노산의 예는 아스파르트산 및 글루탐산을 포함한다.

[0141] 자연적으로 발생하는 대응물과 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개, 10개 또는 15개)의 추가 아미노산이 다른 단백질도 변이체로서 간주된다. 이러한 추가 아미노산은 원래 단백질의 아미노산 서열 내에 존재할 수 있거나(즉, 삽입물로서), 단백질의 한쪽 또는 양쪽 말단에 추가될 수 있다. 기본적으로, 아미노산 첨가가 치료 대상에서 자연적으로 발생하는 단백질의 기능을 수행하는 폴리펩티드의 능력을 손상시키지 않는다면 삽입은 어느 포지션에서든 일어날 수 있다. 더욱이, 단백질의 변이체는 또한 원래의 폴리펩티드와 비교하여 하나 이상의 아미노산이 부족한 단백질을 포함한다. 이러한 결실은 단백질의 정상적인 기능을 수행하는 능력을 손상시키지 않는 한 모든 아미노산 포지션에 영향을 미칠 수 있다.

[0142] 마지막으로, 표적 단백질의 변이체는 또한 변형된 아미노산과 같은 구조적 변형에 의해 자연적으로 발생하는 단백질과 다른 단백질을 말한다. 변형된 아미노산은 가공 또는 번역 후 변형(post-translational modification)과 같은 자연적 과정에 의해 또는 당업계에 공지된 화학적 변형 과정에 의해 변형된 아미노산이다. 전형적인 아미

노산 변형은 인산화, 글리코실화, 아세틸화, O-연결된 N-아세틸글루코사미화, 글루타티오닐화, 아실화, 분지화, ADP 리보실화, 가교결합, 이황화물 가교 형성, 포르밀화, 수산화, 카르복실화, 메틸화, 탈메틸화, 아미드화, 고리화 및/또는 포스포티딜이노시톨, 플라빈 유도체, 리포테이콘산, 지방산 또는 지질에 대한 공유 또는 비공유 결합을 포함한다.

[0143] 표적 단백질을 인코딩하는 치료 폴리뉴클레오티드 서열은 유전자 치료 벡터, 즉 프로모터, 코자크 서열, 폴리A 신호 등과 같은 외인성 핵산의 발현을 제공하는 데 필요한 다른 서열 옆에 번역 및 종결 코돈을 포함하는 코딩 서열을 포함하는 핵산 구성체의 형태로 치료할 대상에게 투여될 수 있다.

[0144] 예를 들어, 유전자 치료 벡터는 포유류 발현 시스템의 일부일 수 있다. 유용한 포유류 발현 시스템 및 발현 구성체는 시판 중이다. 또한, 플라스미드- 또는 바이러스 벡터 기반 시스템, 예를 들어 LENTI-Smart™(InvivoGen), GenScript™ 발현 벡터, pAdVAntage™(Promega), ViraPower™ 렌티바이러스, 아데노바이러스 발현 시스템(Invitrogen) 및 아데노 관련 바이러스 발현 시스템(Cell Biolabs)와 같은, 몇몇 포유류 발현 시스템은 서로 다른 제조사에 의해 분포되고 본 발명에 사용될 수 있다.

[0145] 본 발명의 외인성 치료 폴리뉴클레오티드 서열을 발현하기 위한 유전자 치료 벡터는 예를 들어, 바이러스 또는 비-바이러스 발현 벡터일 수 있으며, 이는 상기 핵산에 의해 인코딩된 단백질의 후속 발현을 위해 외인성 치료 폴리뉴클레오티드 서열을 세포 내로 도입하는데 적합하다. 발현 벡터는 에피솜 벡터, 즉 숙주 세포 내에서 자율적으로 자가 복제할 수 있는 벡터, 또는 통합 벡터, 즉 세포의 게놈에 안정적으로 통합되는 벡터일 수 있다. 숙주 세포에서의 발현은 구성적이거나 조절될 수 있다(예를 들어, 유도성).

[0146] 특정 실시예에서, 유전자 치료 벡터는 바이러스 발현 벡터이다. 본 발명에 사용하기 위한 바이러스 벡터는 바이러스의 감염성을 파괴하지 않고 이종 폴리뉴클레오티드를 도입하기 위해 천연 서열의 일부가 결실된 바이러스 게놈을 포함할 수 있다. 바이러스 구성요소와 숙주 세포 수용체 사이의 특정 상호 작용으로 인해, 바이러스 벡터는 유전자를 표적 세포로 효율적으로 전달하는 데 매우 적합하다. 포유류 세포로의 유전자 전달을 촉진하는데 적합한 바이러스 벡터는 다양한 유형의 바이러스로부터, 예를 들어 AAV, 아데노바이러스, 레트로바이러스, 단순 헤르페스 바이러스, 소 유두종 바이러스, 렌티바이러스, 우두 바이러스, 폴리오마 바이러스, 센다이 바이러스, 오르토믹소바이러스, 파라믹소바이러스, 파포바바이러스, 피코르나바이러스, 폭스 바이러스, 알파바이러스, 또는 유전자 치료에 적합한 임의의 기타 바이러스 셔틀, 이의 변이체, 및 이들의 조합으로부터 유래될 수 있다.

[0147] "아데노바이러스 발현 벡터" 또는 "아데노바이러스"는 (a) 치료 폴리뉴클레오티드 서열 구성체의 패키징을 지지하고, 및/또는 (b) 궁극적으로 그 내부에 복제된 조직 및/또는 세포별 구성체를 발현하기에 충분한 아데노바이러스 서열을 함유하는 구성체를 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 일 실시예에서, 발현 벡터는 유전적으로 조작된 형태의 아데노바이러스를 포함한다. 36킬로베이스(kb)의 선형 이중 가닥 DNA 바이러스인 아데노바이러스의 유전적 구성에 대한 지식을 통해 큰 조각의 아데노바이러스 DNA를 최대 7kb의 외부 서열로 대체할 수 있다.

[0148] 아데노바이러스 성장 및 조작은 당업자에게 공지되어 있으며, 체외 및 체내에서 광범위한 숙주 범위를 나타낸다. 이 바이러스 그룹은 높은 역가(예를 들어, mL당 10^9 내지 10^{11} 플라크 형성 단위)로 얻을 수 있으며, 감염성이 매우 높다. 아데노바이러스의 수명 주기는 숙주 세포 게놈으로의 통합이 필요하지 않다. 아데노바이러스 벡터에 의해 전달되는 외래 유전자는 에피솜이며, 따라서 숙주 세포에 대한 유전독성이 낮다. 야생형 아데노바이러스를 이용한 백신접종 연구에서는 부작용이 보고되지 않았으며, 이는 생체 내 유전자 전달 벡터로서의 안전성 및/또는 치료 가능성을 입증한다.

[0149] 레트로바이러스("레트로바이러스 벡터"라고도 함)는 유전자를 숙주 게놈에 통합하여, 다량의 외부 유전 물질을 전달하고, 광범위한 종과 세포 유형을 감염시키는 능력으로 인해 그리고 특별한 세포주에 패키징되기 위해 유전자 전달 벡터로서 선택될 수 있다.

[0150] 레트로바이러스 게놈에는 캡시드 단백질, 폴리메라아제 효소 및 외피(envelop) 구성요소를 각각 인코딩하는 세 가지 유전자인, gag, pol 및 env가 포함되어 있다. gag 유전자의 상류에서 발견된 서열은 게놈을 비리온으로 패키징하기 위한 신호를 포함한다. 두 개의 긴 말단 반복(long terminal repeat; LTR) 서열이 바이러스 게놈의 5' 및 3' 말단에 존재한다. 이들은 강력한 프로모터 및 인핸서 서열을 포함하며, 숙주 세포 게놈에 통합하는데도 필요하다.

[0151] 레트로바이러스 벡터를 구축하기 위해, 관심 유전자를 인코딩하는 핵산을 특정 바이러스 서열 대신 바이러스 게놈에 삽입하여 복제 결함이 있는 바이러스를 생성한다. 비리온을 생산하기 위해, gag, pol 및/또는 env 유전자

를 포함하지만 LTR 및/또는 패키징 구성요소는 포함하지 않는 패키징 세포주를 구성한다. 레트로바이러스 LTR 및 패키징 서열과 함께 cDNA를 함유한 재조합 플라스미드가 이 세포주에 도입되면(예를 들어 인산칼슘 침전에 의해), 패키징 서열은 재조합 플라스미드의 RNA 전사체가 바이러스 입자로 패키징되도록 하며, 이는 그런 다음 배양 배지로 분비된다. 그런 다음 재조합 레트로바이러스가 포함된 배지가 수집되고, 선택적으로 농축되며, 유전자 전달에 사용된다. 레트로바이러스 벡터는 다양한 세포 유형을 감염시킬 수 있다. 그러나, 통합 및 안정적인 발현에는 숙주 세포의 분열이 필요하다.

[0152] 레트로바이러스는 어떠한 아과에서도 유래될 수 있다. 예를 들어, 쥐 육종 바이러스, 소 백혈병, 바이러스 라우스 육종 바이러스, 쥐 백혈병 바이러스, 밍크 세포 초점 유도 바이러스, 세망내피증 바이러스 또는 조류 백혈병 바이러스의 벡터가 사용될 수 있다. 당업자는 LTR, tRNA 결합 부위 및 패키징 신호와 같은 다양한 레트로바이러스로부터 유래된 부분을 결합하여 재조합 레트로바이러스를 제공할 수 있을 것이다. 이러한 레트로바이러스는 일반적으로 형질도입 능력이 있는 레트로바이러스 벡터 입자를 생산하는 데 사용된다. 이를 위해, 벡터가 적합한 패키징 세포주에 도입된다. 레트로바이러스는 또한 키메라 인테그라제 효소를 레트로바이러스 입자에 통합함으로써 숙주 세포의 DNA에 부위별 통합을 위해 구성될 수 있다.

[0153] 단순 헤르페스 바이러스(HSV)는 향신경성이기 때문에, 신경계 장애 치료에 상당한 관심을 불러일으켰다. 더욱이, 숙주 세포 염색체에 통합되거나 숙주 세포의 대사를 변경하지 않고 비분열 신경 세포에서 잠복 감염을 확립하는 HSV의 능력과 잠복기 동안 활성화되는 프로모터의 존재는 HSV를 매력적인 벡터로 만든다. HSV의 향신경성 적용에 많은 관심이 집중되었지만, 이 벡터는 넓은 숙주 범위를 고려할 때 다른 조직에도 활용될 수 있다.

[0154] HSV를 매력적인 벡터로 만드는 또 다른 요인은 게놈의 크기와 구성이다. HSV는 크기가 크기 때문에, 여러 유전자 또는 발현 카세트를 통합하는 것은 다른 작은 바이러스 시스템보다 문제가 적다. 또한, 성능(시간적, 세기 등)이 다양한 서로 다른 바이러스 제어 서열의 가용성은 다른 시스템보다 더 큰 범위로 발현을 제어하는 것을 가능하게 한다. 또한 바이러스에는 스플라이스된 메시지가 비교적 적어, 유전자 조작이 더욱 용이하다는 장점도 있다.

[0155] HSV는 또한 상대적으로 조작하기 쉽고 높은 역가로 성장할 수 있다. 따라서, 충분한 감염 다중도(MOI)를 달성하는 데 필요한 용량과 반복 투여 필요성 감소 측면에서 전달은 문제가 되지 않는다. HSV의 비병원성 변이체가 개발되었으며 유전자 치료 환경에서 쉽게 사용할 수 있다.

[0156] 렌티바이러스는 일반적인 레트로바이러스 유전자인 gag, pol 및 env 외에도 조절 또는 구조적 기능을 가진 다른 유전자를 포함하는 복잡한 레트로바이러스이다. 복잡성이 높을수록 바이러스는 잠복 감염 과정에서처럼 수명 주기를 조절할 수 있다. 렌티바이러스의 일부 예에는 인간 면역결핍 바이러스(HIV-1, HIV-2)와 유인원 면역결핍 바이러스(SIV)가 포함된다. 렌티바이러스 벡터는 HIV 독성 유전자를 다중적으로 약화시킴으로써 생성되었으며, 예를 들어 유전자인 env, vif, vpr, vpu 및 nef가 결실되어 벡터가 생물학적으로 안전해진다.

[0157] 렌티바이러스 벡터는 플라스미드 기반 또는 바이러스 기반이며, 외래 핵산을 통합하고, 핵산을 선택하고, 핵산을 숙주 세포로 전달하기 위한 필수 서열을 운반하도록 구성된다. 관심 벡터의 gag, pol 및 env 유전자도 당업계에 공지되어 있다. 따라서, 관련 유전자는 선택된 벡터에 복제된 다음 관심 표적 세포를 변형시키는 데 사용된다.

[0158] 백시니아 바이러스 벡터는 구축의 용이성, 상대적으로 높은 수준의 발현 획득, 넓은 숙주 범위 및 DNA 운반을 위한 대용량으로 인해 광범위하게 사용되어 왔다. 우두증은 뚜렷한 "A-T" 선호도를 나타내는 약 186kb의 선형 이중 가닥 DNA 게놈을 포함한다. 약 10.5kb의 역전된 말단 반복이 게놈 측면에 위치한다. 필수 유전자의 대부분은 폭스바이러스 중에서 가장 잘 보존되어 있는 중앙 지역 내에서 매핑되는 것으로 보인다. 우두 바이러스 수의 추정된 개방형 판독 프레임은 150 내지 200이다. 두 가닥 모두 코딩되지만, 판독 프레임의 광범위한 중첩은 일반적이지 않다.

[0159] 우두 바이러스 게놈으로 적어도 25kb가 삽입될 수 있다. 원형 우두 벡터는 상동성 재조합을 통해 바이러스 티미딘 키나제 유전자에 삽입된 이식유전자를 함유한다. 벡터는 tk-표현형(tk-phenotype)을 기준으로 선택된다. 뇌심근염 바이러스의 번역되지 않은 리더 서열을 포함하면 기존 벡터의 발현 수준보다 발현 수준이 높아져 24시간 내에 감염된 세포 단백질의 10% 이상을 이식유전자가 축적하게 된다.

[0160] 쥐 폴리오마 바이러스와 같은 파포바바이러스의 빈 캡시드는 유전자 전달을 위한 가능한 벡터로서 주목을 받았다. 빈 폴리오마의 사용은 폴리오마 DNA와 정제된 빈 캡시드를 무세포 시스템에서 배양했을 때 처음 설명되었다. 새로운 입자의 DNA는 췌장 DNase의 작용으로부터 보호되었다. 재구성된 입자는 형질전환 폴리오마

DNA 단편을 쥐 FIII 세포로 전달하기 위해 사용되었다. 빈 캡시드와 재구성된 입자는 폴리오마 캡시드 항원(VP1, VP2 및 VP3) 세 가지 모두로 구성된다.

[0161] AAV는 데펜도바이러스 속에 속하는 파보바이러스이다. 이들은 복제를 위해 보조 바이러스가 필요한 작고 외피가 없는(nonenveloped) 단일 가닥 DNA 바이러스이다. 기능적으로 완전한 AAV 비리온을 형성하기 우해 보조 바이러스(예를 들어, 아데노바이러스, 헤르페스 바이러스 또는 우두 바이러스)와의 동시 감염이 필요하다. 체외에서, 보조 바이러스와의 동시 감염이 없는 경우, AAV는 바이러스 게놈이 에피솜 형태로 존재하지만 감염성 비리온이 생성되지 않는 잠복 상태를 설정한다. 보조 바이러스에 의한 후속 감염은 게놈을 "구출"하여, 게놈이 복제되고 바이러스 캡시드로 패키징되도록 하여, 감염성 비리온을 재구성할 수 있다. 최근 데이터는 체내에서 야생형 AAV와 재조합 AAV 둘 모두는 주로 큰 에피솜 연쇄체로 존재한다. 일 실시예에서, 본원에서 사용된 유전자 치료 벡터는 AAV 벡터이다. AAV 벡터는 정제되고, 복제 불능하며, 위형이 지정된 rAAV 입자일 수 있다.

[0162] AAV는 임의의 알려진 인간 질병과 관련이 없으며, 일반적으로 병원성으로 간주되지 않으며, 통합 시 숙주 세포의 생리학적 특성을 변경하지 않는 것으로 보인다. AAV는 비분열 세포를 포함하여 광범위한 숙주 세포를 감염시킬 수 있으며, 서로 다른 종의 세포도 감염시킬 수 있다. 세포 및 체액 반응 모두에 의해 신속하게 제거되거나 비활성화되는 일부 벡터와는 달리, AAV 벡터는 생체 내 다양한 조직에서 지속적인 이식유전자 발현을 유도하는 것으로 나타났다. 생체 내 비잠수(non-diving) 세포에서 재조합 AAV 매개 이식유전자의 지속성은 천연 AAV 바이러스 유전자의 부족과 에피솜 연쇄체를 형성하는 벡터의 ITR 연결 능력에 기인할 수 있다.

[0163] AAV는 에피솜 연쇄체로서 지속 빈도가 높고 심근세포를 포함한 비분열 세포를 감염시킬 수 있어, 예를 들어, 조직 배양 및 생체 내에서 포유류 세포 내로 유전자를 전달하는 데 유용하므로 본 발명의 세포 형질도입에 사용하기에 매력적인 벡터 시스템이다.

[0164] 전형적으로, rAAV는 두 개의 AAV 말단 반복이 측면에 있는 관심 유전자를 함유하는 플라스미드 및/또는 말단 반복이 없는 야생형 AAV 코딩 서열, 예를 들어 pIM45를 함유하는 발현 플라스미드를 동시형질감염시킴으로써 제조된다. 세포는 또한 AAV 보조 기능에 필요한 아데노바이러스 유전자를 운반하는 아데노바이러스 및/또는 플라스미드로 감염 및/또는 형질감염된다. 이러한 방식으로 만들어진 rAAV 스톡은 아데노바이러스로 오염되어 있으며, 이는 (예를 들어, 염화세슘 밀도 원심분리 또는 컬럼 크로마토그래피에 의해) rAAV 입자로부터 물리적으로 분리되어야 한다. 대안으로, AAV 코딩 영역을 포함하는 아데노바이러스 벡터 및/또는 AAV 코딩 영역을 포함하는 세포주 및/또는 아데노바이러스 보조 유전자의 일부 또는 전부가 사용될 수 있다. 통합된 프로바이러스로서 rAAV DNA를 운반하는 세포주도 사용될 수 있다.

[0165] AAV의 여러 혈청형은 자연계에 존재하며, 적어도 12개의 혈청형(AAV1-AAV12)을 가지고 있다. 높은 수준의 상동성에도 불구하고, 서로 다른 혈청형은 서로 다른 조직에 대해 향성(tropism)을 갖는다. 형질감염 시, AAV는 숙주에서 약간의 면역 반응(있는 경우)만 유도한다. 따라서, AAV는 유전자 치료 접근법에 매우 적합하다.

[0166] 본 개시는 일부 구현예들에서 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, ANC AAV, 이로부터 유래된 키메라 AAV, 이들의 변이체 및 이들의 조합 중 하나 이상인 AAV 벡터를 포함하는 약물에 관한 것일 수 있으며, 이는 관심 조직에서의 고효율 형질도입에 훨씬 더 적합할 것이다. 특정 실시예들에서, 유전자 치료 벡터는 AAV 혈청형 1 벡터이다. 특정 실시예들에서, 유전자 치료 벡터는 AAV 혈청형 2 벡터이다. 특정 실시예들에서, 유전자 치료 벡터는 AAV 혈청형 3 벡터이다. 특정 실시예들에서, 유전자 치료 벡터는 AAV 혈청형 4 벡터이다. 특정 실시예들에서, 유전자 치료 벡터는 AAV 혈청형 5 벡터이다. 특정 실시예들에서, 유전자 치료 벡터는 AAV 혈청형 6 벡터이다. 특정 실시예들에서, 유전자 치료 벡터는 AAV 혈청형 7 벡터이다. 특정 실시예들에서, 유전자 치료 벡터는 AAV 혈청형 8 벡터이다. 특정 실시예들에서, 유전자 치료 벡터는 AAV 혈청형 9 벡터이다. 특정 실시예들에서, 유전자 치료 벡터는 AAV 혈청형 10 벡터이다. 특정 실시예들에서, 유전자 치료 벡터는 AAV 혈청형 11 벡터이다. 특정 실시예들에서, 유전자 치료 벡터는 AAV 혈청형 12 벡터이다.

[0167] 인간을 위한 AAV의 적합한 투여량은 체중 킬로그램당 약 1×10^{8} 벡터 게놈(vg/kg) 내지 약 3×10^{14}vg/kg, 약 1×10^{8}vg/kg, 약 1×10^{9}vg/kg, 약 1×10^{10}vg/kg, 약 1×10^{11} vg/kg, 약 1×10^{12} vg/kg, 약 1×10^{13} vg/kg, 또는 약 1×10^{14} vg/kg의 범위일 수 있다. 바이러스 입자 또는 DRP의 총량은 5×10^{15}vg/kg, 4×10^{15} vg/kg, 3×10^{15} vg/kg, 2×10^{15} vg/kg, 1×10^{15} vg/kg, 9×10^{14} vg/kg, 8×10^{14} vg/kg, 7×10^{14} vg/kg, 6×10^{14} vg/kg, 5×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 1×10^{13} vg/kg, 9×10^{12} vg/kg, $8\times$

10^{12} vg/kg, 7×10^{12} vg/kg, 6×10^{12} vg/kg, 5×10^{12} vg/kg, 4×10^{12} vg/kg, 3×10^{12} vg/kg, 2×10^{12} vg/kg, 1×10^{12} vg/kg, 9×10^{11} vg/kg, 8×10^{11} vg/kg, 7×10^{11} vg/kg, 6×10^{11} vg/kg, 5×10^{11} vg/kg, 4×10^{11} vg/kg, 3×10^{11} vg/kg, 2×10^{11} vg/kg, 1×10^{11} vg/kg, 9×10^{10} vg/kg, 8×10^{10} vg/kg, 7×10^{10} vg/kg, 6×10^{10} vg/kg, 5×10^{10} vg/kg, 4×10^{10} vg/kg, 3×10^{10} vg/kg, 2×10^{10} vg/kg, 1×10^{10} vg/kg, 9×10^{9} vg/kg, 8×10^{9} vg/kg, 7×10^{9} vg/kg, 6×10^{9} vg/kg, 5×10^{9} vg/kg, 4×10^{9} vg/kg, 3×10^{9} vg/kg, 2×10^{9} vg/kg, 1×10^{9} vg/kg, 9×10^{8} vg/kg, 8×10^{8} vg/kg, 7×10^{8} vg/kg, 6×10^{8} vg/kg, 5×10^{8} vg/kg, 4×10^{8} vg/kg, 3×10^{8} vg/kg, 2×10^{8} vg/kg, 또는 1×10^{8} vg/kg이거나, 대략 이러한 값들이거나, 적어도 이러한 값들이거나, 적어도 대략 이러한 값들이거나, 이러한 값들 미만이거나, 대략 이러한 값들 미만이거나, 또는 이러한 값들 중 임의의 두 가지로 정의된 범위 내에 속한다. 위에 나열된 복용량은 vg/kg 신장 조직 단위이다.

[0168] 본원에 개시된 시스템 및 방법을 사용하면, 일부 실시예들에서, 전신 전달을 통해 안전하게 투여될 수 있는 것보다 더 높은 용량의 약물이 신장에만 직접 투여될 수 있는데, 그 이유는 관류액이 신장 외부로 실질적으로 누출되지 않기 때문이다. 제한하는 것으로 해석되지 않는 한, AAV 독성은 간독성, 혈소판 활성화 및 손실, 그리고 보체 활성화 및 손실과 같은 전신 효과로 인한 것일 수 있는 것으로 여겨진다. 이러한 모든 독성 및 기타 독성은 본원에 개시된 방법 및 시스템에 설명된 국소 영역 관류액 적용을 통해 감소, 최소화 또는 완전히 방지될 수 있다. 이와 같이, 최대 약 $5x10^{15}$ vg/kg 신장 조직의 투여량은 잘 용납될 수 있다. 특정 실시예들에서, vg/kg 신장 조직으로 표현되는 신장에 대한 AAV 용량은 최고 전신 투여 용량을 약 2배 내지 약 200배, 약 5배 내지 약 150배, 약 10배 내지 약 100배, 또는 그 안의 임의의 서브 범위만큼 초과할 수 있다.

[0169] 바이러스 벡터와는 별도로, 비바이러스 발현 구성체는 표적 단백질을 인코딩하는 유전자 또는 그 기능적 변이체 또는 그 단편을 환자의 세포에 도입하는데 사용될 수도 있다. 표적 세포에서 단백질의 생체내 발현을 허용하는 비-바이러스 발현 벡터에는 예를 들어 플라스미드, 변형된 RNA, mRNA, cDNA, 안티센스 올리고머, DNA-지질 복합체, 나노입자, 엑소좀, 유전자 치료에 적합한 임의의 비-바이러스 셔틀, 그 변이체 및 이들의 조합이 포함된다.

[0170] 바이러스 벡터 및 비-바이러스 발현 벡터 외에도, 뉴클레아제 시스템은 벡터 및/또는 전기천공 시스템과 함께 사용되어 환자의 세포에 들어가 그 안에 표적 단백질을 인코딩하는 유전자 또는 기능성 변이체 또는 그 단편을 도입하는 데 사용될 수도 있다. 예시적인 뉴클레아제 시스템에는, 제한 없이, CRISPR(clustered regularly interspaced short palindromic repeat), DNA 절단 효소(예를 들어, Cas9), 메가뉴클레아제, TALEN, 아연 핑거 뉴클레아제, 유전자 치료에 적합한 임의의 다른 뉴클레아제 시스템, 그 변이체, 및 이들의 조합이 포함될 수 있다. 예를 들어, 일 실시예에서, 하나의 바이러스 벡터(예를 들어, AAV)는 뉴클레아제(예를 들어, CRISPR)에 사용될 수 있고, 다른 바이러스 벡터(예를 들어, AAV)는 DNA 절단 효소(예를 들어, Cas9)에 사용되어 둘 모두(뉴클레아제 및 DNA 절단 효소)를 표적 세포에 도입한다.

[0171] 치료 유전자를 인코딩하는 치료 폴리뉴클레오티드 서열을 세포 내로 전달하기 위해 사용될 수 있는 기타 벡터 전달 시스템은 수용체 매개 전달 운반체이다. 이는 거의 모든 진핵 세포에서 수용체 매개 세포내이입에 의한 거대분자의 선택적 흡수를 이용한다. 다양한 수용체의 세포 유형별 분포로 인해, 전달은 매우 특정적일 수 있다. 수용체 매개 유전자 표적화 운반체는 세포 수용체별 리간드 및 DNA 결합제라는 두 가지 구성요소를 포함할 수 있다.

[0172] 비-바이러스 벡터를 표적 세포로 전달하는 데 적합한 방법에는 예를 들어 리포펙션 방법, 인산칼슘 공침 방법, DEAE-덱스트란 방법 및 미세유리관, 초음파, 전기천공법 을 사용한 직접 DNA 도입 방법 등이 있다. 벡터 도입 전에, 신장 세포는 포스파티딜콜린, 스트렙톨리신, 나트륨 카프레이트, 데카노일카르니틴, 타르타르산, 리소레시틴, 트리톤 X-100 등과 같은 투과화제로 처리될 수 있다. 엑소좀은 또한 네이키드(naked) DNA 또는 AAV로 캡슐화된 DNA를 전달하는 데 사용될 수도 있다.

[0173] 본 발명의 유전자 치료 벡터는 표적 단백질을 인코딩하는 핵산 서열에 기능적으로 연결된 프로모터를 포함할 수 있다. 프로모터 서열은 콤팩트해야하고 강력한 발현을 보장해야 한다. 바람직하게는, 프로모터는 유전자 치료 벡터로 치료받은 환자의 신장에서 표적 단백질의 발현을 제공한다. 일부 실시예에서, 유전자 치료 벡터는 표적 단백질을 인코딩하는 핵산 서열에 동작 가능하게 연결된 신장단위별 프로모터를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "신장단위별 프로모터(nephron-specific promoter)"는 신장 세포에서의 활성이 임의의 기타 비신장 세포 유형에서보다 적어도 2배 더 높은 프로모터를 말한다. 바람직하게는, 본 발명의 벡터에 사용되기에 적합한 신장

단위별 프로모터는 비신장 세포 유형에서의 활성과 비교하여 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 25배, 또는 적어도 50배 더 높은 신장 세포에서의 활성을 갖는다. 또한, 신장단위별 프로모터는 신장단위의 특정 하위 단위(예를 들어, 근위 세뇨관, 원위 세뇨관, 사구체 등)에 특정될 수 있어 특정 하위 단위에서 더 높거나 배타적인 발현을 제공할 수 있다.

[0174] 심장단위별 프로모터는 선택된 인간 프로모터, 또는 선택된 인간 프로모터와 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 일체성을 갖는 기능적으로 동등한 서열을 포함하는 프로모터일 수 있다. 예시적인 비제한적 프로모터에는 신장별 카드헤린(KSPC), Na^+/글루코스 공동수송체 2(SGLT2), 나트륨 칼륨 2 염화물 공동수송체 2(NKCC2) 및 E-카드헤린(ECAD)이 포함될 수 있다.

[0175] 본 발명에 유용한 벡터는 다양한 형질도입 효율을 가질 수 있다. 결과적으로, 바이러스 또는 비-바이러스 벡터는 표적 혈관 영역의 세포 중 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 또는 100%를 초과하거나, 이러한 퍼센트와 같거나, 또는 적어도 이러한 퍼센트의 세포를 형질도입한다. 둘 이상의 벡터(바이러스성, 비-바이러스성 또는 이들의 조합)가 동시에 또는 순차적으로 사용될 수 있다. 이는 둘 이상의 폴리뉴클레오티드를 전달하고, 및/또는 둘 이상의 세포 유형을 표적으로 삼는 데 사용될 수 있다. 여러 벡터나 여러 제제가 사용되는 경우, 둘 이상의 형질도입/형질감염 효율성이 발생할 수 있다.

[0176] 유전자 치료 벡터를 함유하는 약제학적 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로 제조될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 희석제, 담체와 같은 일반적으로 사용되는 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 특히, 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체, 예를 들어 물, 식염수, 링거 용액 또는 덱스트로스 용액을 포함한다. 담체 이외에, 약제학적 조성물은 유화제, pH 완충제, 안정화제, 염료 등을 함유할 수도 있다.

[0177] 특정 실시예들에서, 약제학적 조성물은 대상체에게 독성을 나타내지 않으면서 대상체의 신장 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 용량인 치료적으로 유효한 유전자 용량을 포함할 것이다. 신장 질환의 예방 또는 치료는 신장 질환과 관련된 표현형 특성의 변화로 평가될 수 있으며, 이러한 변화는 신장 질환을 예방하거나 치료하는 데 효과적이다. 따라서, 치료적으로 유효한 유전자 용량은 전형적으로 생리학적으로 허용되는 조성물로 투여될 때 치료 대상의 병원성 신장 표현형을 개선하거나 예방하기에 충분한 용량이다.

[0178] **예시적인 예들**

[0179] 하기의 예들은 본 개시의 이해를 돕기 위해 제시된 것이며, 물론, 본원에 기술되고 청구된 실시예들을 구체적으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 당업자의 권한 내에 있는 현재 알려져 있거나 향후 개발될 모든 등가물의 대체물을 포함하는 실시예들의 이러한 변형과 실험 설계의 사소한 변경 또는 공식 변경은 본원에 포함된 실시예들의 범위 내에 속하는 것으로 간주된다.

[0180] 아래에 논의된 LRP 시스템은, 신장 동맥(대퇴 동맥을 통해 접근)의 폐쇄성 전방향 관류를 위한 경피 동맥 카테터; 신장 정맥을 폐쇄하고 정맥혈을 LRP 시스템(경정맥을 통해 접근)으로 되돌리기 위한 경피 정맥 카테터; LRP 시스템의 혈액에서 산소를 공급하고 이산화탄소를 제거하기 위한 저장소 및 관련 튜브가 있는 ECMO 장치를 포함한다. LRP 시술은 동맥에 산소화된 혈액이 전행성으로 관류되고, 되돌아오는 탈산소화된 혈액이 정맥 카테터를 통해 정맥계로부터 수집될 때 시작된다. 그런 다음 혈액은 저장소에 수집되고, 산소화되고, 동맥 카테터를 통해 기관에 전행성으로 다시 주입된다. 전체 시술 동안 저장소를 통해 혈액 샘플이 채취되거나 약물이 주입될 수 있다.

[0181] *예 1: LRP 시술*

[0182] LRP는 도 18에 예시되고 이와 관련하여 설명된 LRP 시스템(1800)을 이용하여 돼지에 대해 수행되었다. 이러한 예들에서 사용된 액세서리 장치는 의도된 용도와 본 개시의 실시예들에 따른 LRP 시스템에서의 용도를 포함하여 표 1에 나열되어 있다.

표 1

[0183] LRP 시술에 사용된 장치

항목	브랜드
FlowGate^2 벌룬 가이드 카테터	Stryker

포가티 카테터	Fogarty
혈액 펌프 헤드	Medtronic
대퇴 접근 외피: 12-Fr, 길이 25 cm	Boston Scientific
가이드와이어(=GW) V18	Boston Scientific
카테터 런처 7-Fr AL1.0	Medtronic
표준 J-팁 GW(0.035cm, 260mm 길이)	Cordis
로젠 헤비듀티(0.035cm, 180mm 길이)	Cordis
경정맥 접근 외피 드라이실 24-Fr 33 cm	Gore
엔도 벤트 카테터	Edwards
런더퀴스트 엑스트라 스티프 와이어가이드 0.035,260cm (REF:TSMG-35-260-LES	Cook
D100 산소발생기 세트	Dideco-Livanova
바이오-메디커스 550 바이오-콘솔(ECMO 펌프 콘솔)	Medtronic
프레셔와이어 X	Saint Jude Medical / Abbott
수량 측정 시스템	Saint Jude Medical / Abbott
커스텀 카테터	-

[0184] 커스텀 카테터는 정맥 회수 카테터로 사용되었으며, 다음 치수인, 19 Fr(6.3mm)의 교차 프로파일; 12 Fr(4.0 mm)의 내경; 사용 가능한 길이 80cm; 벌룬 직경 25mm; 팁 길이는 20 mm(도 1-3에 도시되고 기술된 예시적인 커스텀 카테터와 유사함)를 포함했다. 재료에는 강력한 스테인레스 스틸 브레이드를 샤프트에 의해 지지되는 Pebax 63; 벌룬으로서 호환 Chronoprene 25A; 및 팁의 방사선비투과성을 위해 $BaSO_4$가 탑재된 Pebax 35이 포함됐다. 커스텀 카테터는 -80mmHg에서 약 800mL/분의 흡입 유량을 지원하도록 설계되었다.

[0185] 도 20은 돼지 신장의 신장 동맥 및 신장 정맥 각각에 동맥 및 정맥 카테터의 성공적인 배치를 보여주는 방사선 사진을 포함한다. 하단 이미지에서는 조영제가 정맥으로 주입되어 신장 혈관계와 폐쇄계의 전반적인 밀폐성을 드러낸다.

[0186] 이제 이 예에서 따랐던 LRP 시술의 자세한 프로토콜이 설명된다:

[0187] (1) 연구 동물을 등을 대고 눕혀 놓는다;

[0188] (2) 혈관 내 카테터 삽입을 위해 연구 동물을 준비한다;

[0189] (3) 혈관조영술을 통해, 가장 예리한 각도를 활용하여 경정맥 접근과 사타구니 접근 모두에서 신장 정맥의 각도를 평가한다;

[0190] (4) 대퇴 동맥에서 Stryker FlowGate^2 카테터에 의해 신장의 동맥 순환계(각도에 따라 결정되는 측면)에 접근한다;

[0191] (5) 위에서 설명한 커스텀 정맥 카테터를 사용하여 정맥 순환계(측면 및 접근 지점: 개별 동물에 따라 결정됨)에 접근한다;

[0192] (6) 일부 조영액을 주입하고 신장 순환계를 시각화하기 위해 카테터를 개방형 구성(즉, 벌룬 아래로)의 최종 위치에 배치한다;

[0193] (7) 시술이 시작될 때까지 대동맥과 대정맥에 카테터를 놓는다;

[0194] (8) 프레셔와이어 X를 Flowgate^2 카테터를 통해 신장 동맥 중 하나에 배치한다;

[0195] (9) 식염수로 공기를 제거하고 프라이밍하여 ECMO 시스템을 준비하고; 정맥 및 동맥 라인은 공기가 유입되는 것을 방지하기 위해 고정된 상태에서 ECMO에 연결된다;

[0196] (10) ECMO 펌프를 턴 온한다;

[0197] (11) 정맥 라인을 푼다;

[0198] (12) 식염수를 혈액과 교환하기 시작한다; 모든 것이 안정적이면, 동맥 라인을 풀고 LRP 루프를 설정한다; 정맥측 흡입은 가변적이며 필요에 따라 조정(예를 들어, -50mmHg 내지 0)된다.

[0199] (13) 정맥 카테터를 신장 정맥의 위치에 놓는다;

[0200] (14) 벌룬을 팽창시킨다;

[0201] (15) 조영제 주입으로 카테터의 밀폐성과 포지셔닝을 확인한다;

[0202] (16) 동물이 안정적인 경우,

[0203] a. Flowgate^{2} 카테터로 신장 동맥을 밀봉한다;

[0204] b. 조영제 주입 시 카테터의 밀폐성과 위치; 신장의 압력; 신장 대 전신압 비율(1 이상 목표); 저장소 부피; ECMO 펌프의 RPM; 및 카테터의 흐름을 확인한다;

[0205] (17) 5분 동안 모든 것이 안정적인 경우:

[0206] a. 2㎍/kg 체중/분의 속도로 동맥 라인을 통해 글리세릴 트리니트레이트 주입을 시작하고;

[0207] b. 신장의 압력; 신장 대 전신압 비율(1 이상을 목표로 함); 저장소 부피; ECMO 펌프의 RPM; 및 카테터의 흐름을 확인한다;

[0208] (18) 5분 동안 모든 것이 안정적인 경우:

[0209] a. 저장소에 주입된 유전자 치료 약물로 치료를 시작하고;

[0210] b. 첫 번째 동물 그룹(그룹 B1)의 경우: 5.0E+13 vg의 용량을 투여(차량의 2.2 mL로 2.8E+13 vg/mL 역가의 벡터 용액 1.8 mL를 희석하여 제조)하고;

[0211] c. 두 번째 동물 그룹(그룹 B2)의 경우: 6.0E+14 vg의 용량(역가 2.8E+13 vg/mL의 벡터 용액 21.4mL에 해당)을 투여한다;

[0212] (19) 신장 LRP를 60분 동안 계속한다;

[0213] (20) 5분마다 신장의 압력; 신장 대 전신압 비율(1 이상을 목표로 함); 저장소 부피; ECMO 펌프의 RPM; 카테터의 흐름; 모든 혈역학적 및 심혈관 파라미터(압력, HR)을 확인한다;

[0214] (21) 시술 시작 후 t = 0, 15, 30, 45 및 60분에 소변량을 확인한다;

[0215] (22) 횡격막, 생식선, 부신 정맥으로 인해 넘칠 수 있거나, 소변 생성으로 인해 용량이 손실될 수 있으므로 LRP 저장소 부피에 유의하고; 이러한 부피 편차는 동적으로 관리될 수 있다;

[0216] (23) t = 0, 5, 15, 30, 45 및 60분에서: 혈액 샘플을,

[0217] a. 쉐딩(shedding) 분석을 위한 말초혈액으로부터;

[0218] b. 벡터 감염성 분석을 위한 LRP 시스템으로부터; 및

[0219] c. 쉐딩 분석을 위한 LRP 시스템으로부터 수집한다;

[0220] (24) 신장 LRP 60분 종료 시:

[0221] a. 글리세릴 트리니트레이트를 중단하고;

[0222] b. 벌룬을 수축시키고;

[0223] c. 카테터를 분리한다;

[0224] (25) 전체 LRP 회로, 저장소, 혈액 펌프 및 카테터를 적절한 생체 안전통에 폐기한다;

[0225] (26) 이에 제한되는 것은 아니나, 프로타민 압박 및 투여를 포함하는 즉각적인 수술 후 관리를 수행한다;

[0226] 위의 시술은 밀폐된 폐쇄 회로를 갖춘 신장의 LRP가 최소 60분 동안 가능하다는 것을 입증했다. 급성 후유증은 관찰되지 않았으며, LRP 시술 직후 인디고카민 테스트에서는 신장 기능이 정상이거나/시술에 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

[0227] *예 2: 생체분포 연구*

[0228] 도 21은 6.2E+14 vg/kg의 더 높은 용량의 LRP 60분 후 0.05-0.25 vg/dg(이배체 게놈당 벡터 게놈 카피 수)의 신장 형질도입 및 생체분포를 보여주는 플롯이다. 치료되지 않은 신장, 간 또는 기타 기관의 심각한 오염은 발

견되지 않았으며, 이는 LRP 폐쇄 회로의 밀폐성을 입증했다.

[0229] 정맥내 대조 동물도 테스트되었다. 신장 LRP는 측정된 다양한 부분에 걸쳐 보다 고른 형질도입 프로파일을 유도한 반면, IV 대조군은 신장의 피질 부분에서 우선적인 형질도입을 보인 것으로 나타냈다. 간에서의 형질도입은 IV 대조군에 비해 신장 LRP의 경우 상당히 적었는데, 여기서 IV 대조군의 경우 간에서 17.2vg/dg가 검출된 반면 신장 LRP의 경우 간에서는 사실상 형질도입이 관찰되지 않았다.

[0230] *예 3: 벡터 정량화*

[0231] 도 22a 및 22b는 신장 LRP 고용량(6.2E+14 VGs/kg, 도 22a) 및 저용량(5.6E+13VGs/kg, 도 22b) 동안 다양한 시점에서 측정된 혈장 mL당 벡터 게놈을 도시한다. 결과는 60분 동안 LRP 회로 내의 높은 보유(낮은 벡터 쉐딩), 전신 순환계에 대한 벡터의 낮은 노출 및 소변으로의 벡터 누출이 매우 낮은 것으로 나타났다(도 22a). 신장에 대한 벡터의 노출은 시술 전반에 걸쳐 최대화되는 것으로 보인다.

[0232] 도 23a는 2마리의 서로 다른 동물(LRP-1 및 LRP2)에 대한 신장 LRP 처리 후 수일 동안의 C3a 수준의 플롯이다. 도 23b는 다양한 샘플 희석에 대한 형질도입 억제율(%)의 플롯이다; 두 동물 모두 항-AAV 중화 인자가 두 동물 모두에서 낮게 유지되었으며, 신장 LRP 후에 보체 활성화가 없음을 보여준다.

[0233] 도 24a 및 24b는 각각 신장 LRP 동안 유량 및 펌프 속도의 플롯으로, 시술 전반에 걸쳐 약 310mL/분의 실질적으로 일정한 유량을 나타낸다.

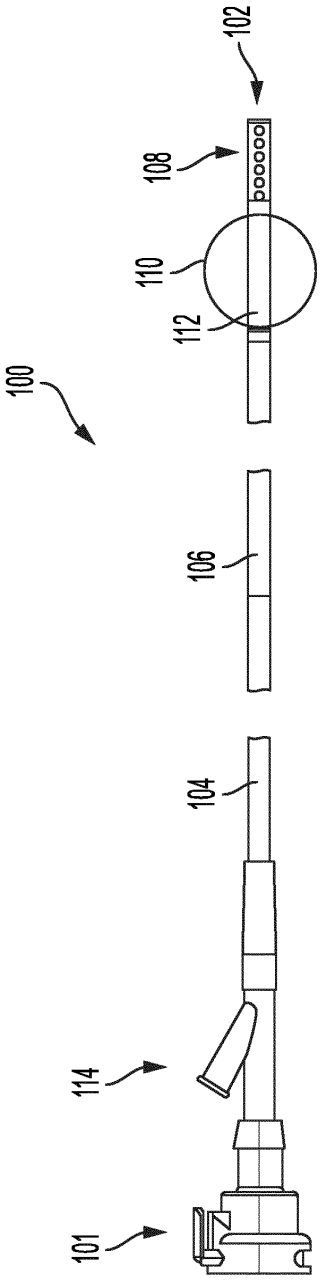
[0234] 이러한 예들은 신장으로의 표적화된 AAV 전달을 입증하고, 임상적으로 관련된 동물 모델을 사용하여 균질한 도입유전자 생체분포를 초래한다. 본원에 기술되고 예시된 실시예는 전신 부작용을 최소화하고, 필요한 벡터 용량을 상당히 줄이고, 면역학적 한계를 극복하고, 치료를 반복할 수 있는 가능성을 통해 신장에 대한 차세대 고급 치료법의 개발을 가능하게 한다. LRP 시스템 및 방법의 사용은 다른 치료제 및 전략과 함께 사용하는 것이 고려된다.

[0235] 전술한 설명에서, 본 발명의 철저한 이해를 제공하기 위해 특정 재료, 치수, 프로세스 파라미터 등과 같은 다양한 특정 세부 사항이 설명되어 있다. 특정 특징, 구조, 재료 또는 특성은 하나 이상의 실시예에서 임의의 적절한 방식으로 결합될 수 있다. 본원에서 "예" 또는 "예시적인"이라는 단어는 예, 실례 또는 예시로서의 역할을 의미하는 것으로 사용된다. "예" 또는 "예시적인 예"로서 본원에 설명된 임의의 양태 또는 설계들은 반드시 다른 양태들 또는 설계들보다 선호되거나 유리한 것으로 해석될 필요는 없다. 오히려 "예" 또는 "예시적인 예"이라는 단어를 사용하는 것은 단순히 개념을 구체적인 방식으로 제시하기 위한 것이다. 본 출원에 사용된 바와 같이, "또는"이라는 용어는 배타적인 "또는"이 아닌 포괄적인 "또는"을 의미하도록 의도되었다. 즉, 달리 명시하지 않거나 문맥에서 명확하지 않는 한, "X는 A 또는 B를 포함한다"는 모든 자연적인 포함 순열을 의미하도록 의도된다. 즉, X에 A가 포함되거나; X에 B가 포함되거나; X에 A와 B가 모두 포함되는 경우, 전술한 경우 중 어느 하나에서 "X가 A 또는 B를 포함"이 충족된다. 또한, 본 명세서 전반에 걸쳐 "실시예", "특정 실시예" 또는 "일 실시예"에 대한 참조는 실시예들과 관련하여 설명된 특정 특징, 구조, 재료 또는 특성이 적어도 하나의 실시예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서 "실시예", "특정 실시예" 또는 "일 실시예"라는 문구가 나타나는 것은 반드시 모두 동일한 실시예를 지칭하는 것은 아니다.

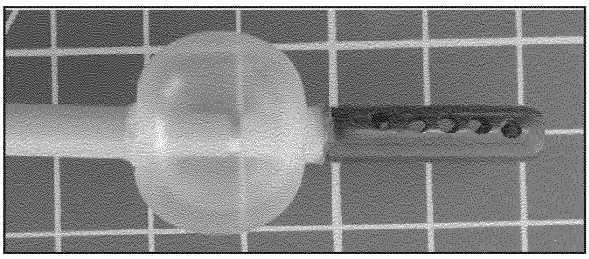
[0236] 본 발명은 특정 예시적인 실시예를 참조하여 설명되었다. 따라서, 본 명세서 및 도면들은 제한적인 의미가 아니라 예시적인 의미로 간주되어야 한다. 본원에 도시되고 설명된 것 이외에 본 발명의 다양한 변형은 당업자에게 명백할 것이며 첨부된 청구항들의 범위 내에 속하도록 의도된다.

도면

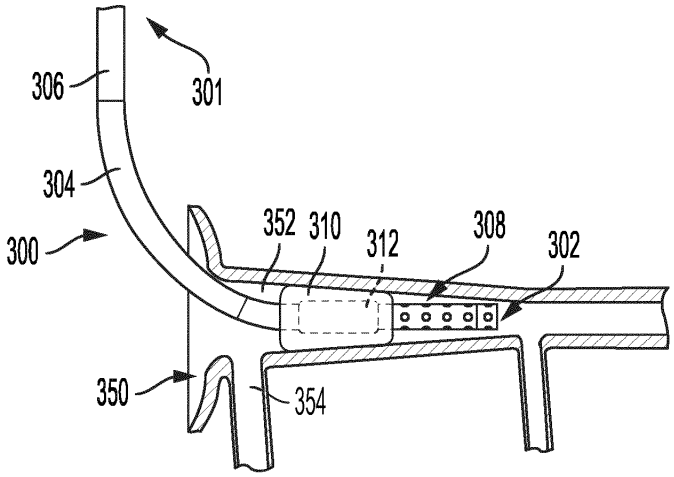
도면1



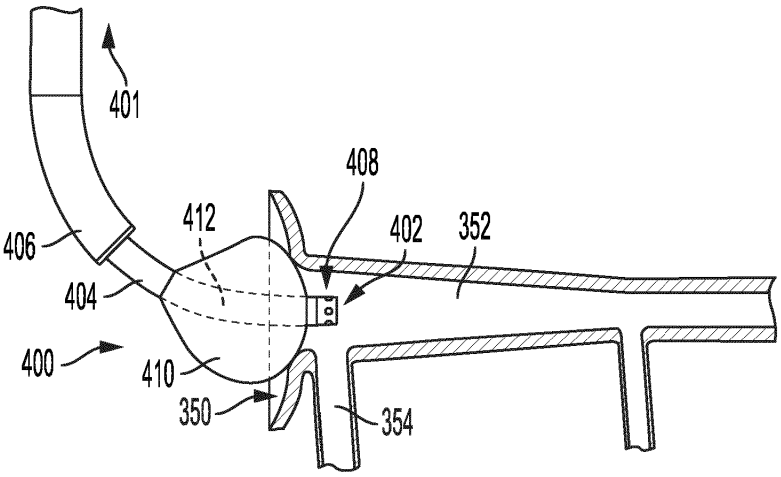
도면2



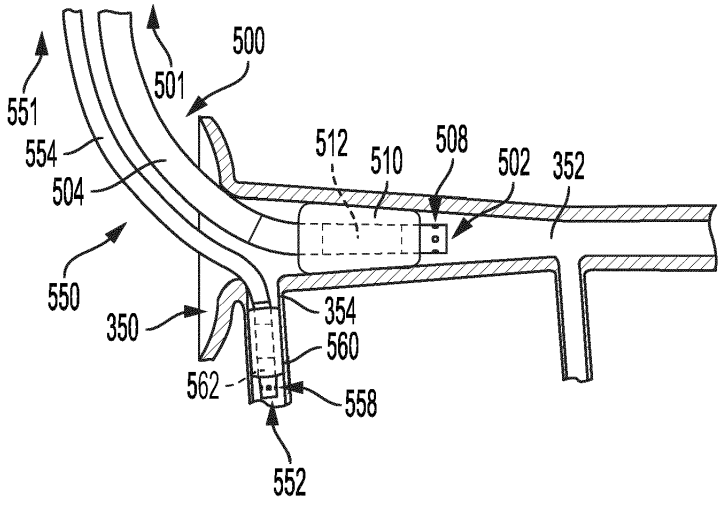
도면3


306
301
304
352
310
312
308
302
300
350
354

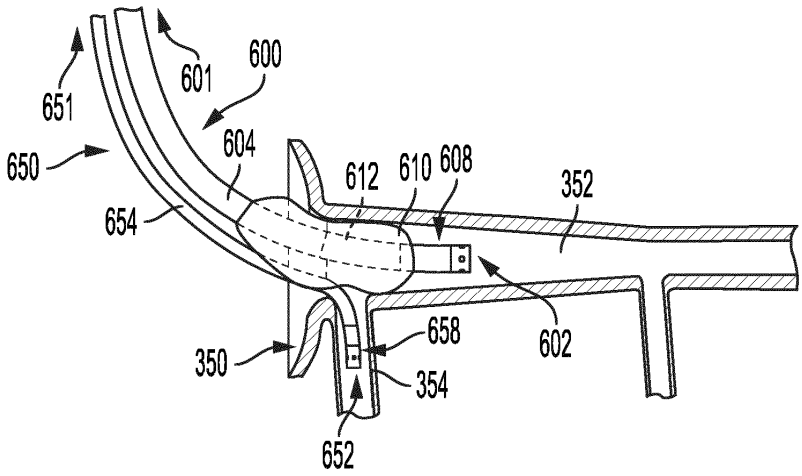
도면4


401
408
412
402
352
406
404
400
410
350
354

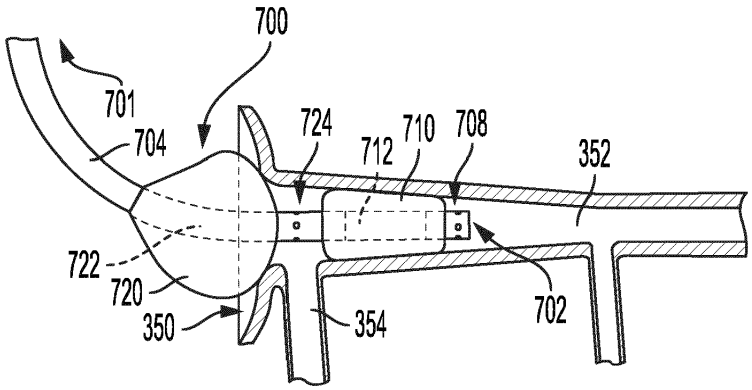
도면5


500
501
551
512
510
508
554
502
352
504
550
354
350
560
562
558
552

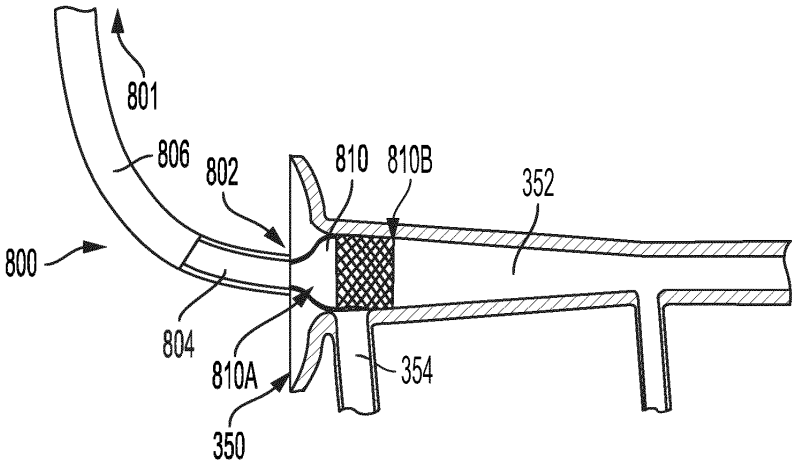
도면6


651
601
600
650
604
612
610
608
352
654
658
602
350
354
652

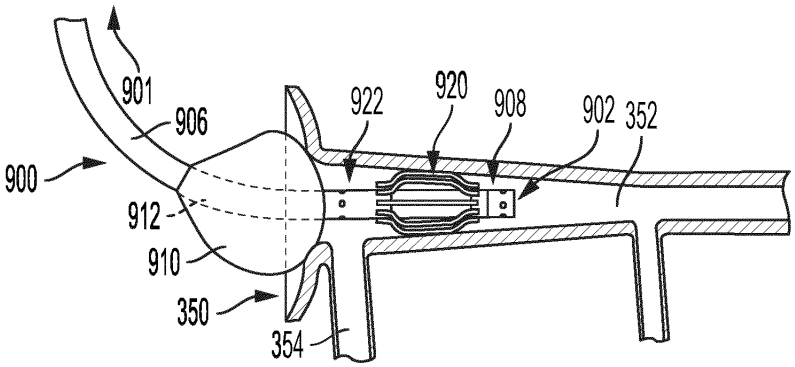
도면7


700
701
704
724
712
710
708
352
722
720
350
354
702

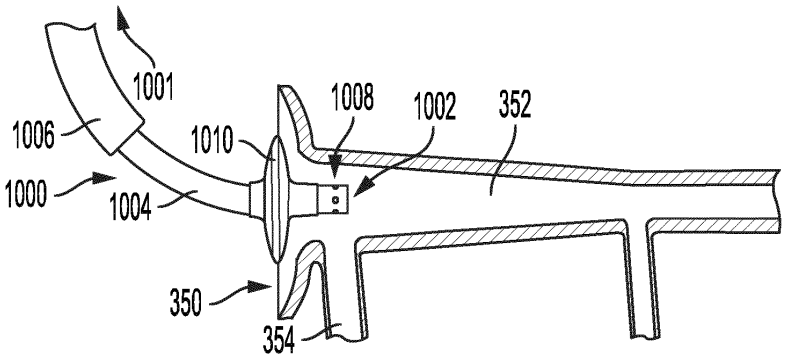
도면8


801
806
802
810
810B
352
800
804
810A
354
350

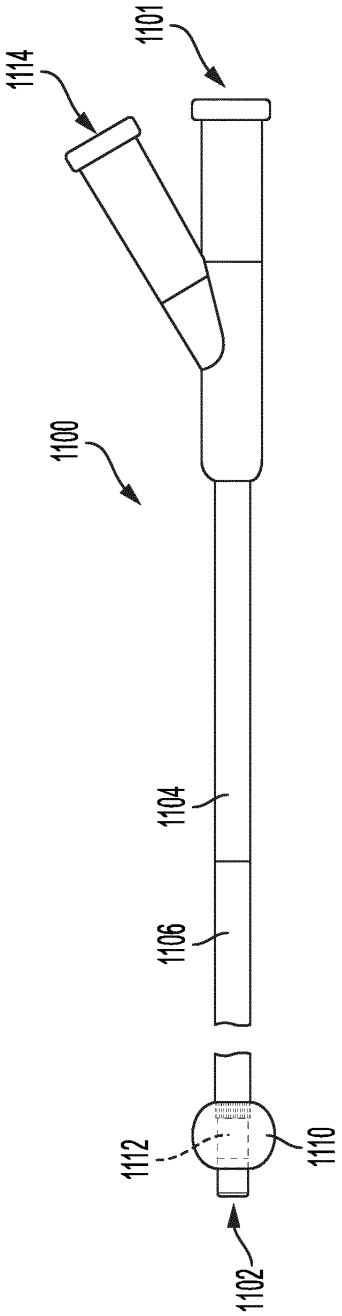
도면9


901
906
900
912
910
350
354
922
920
908
902
352

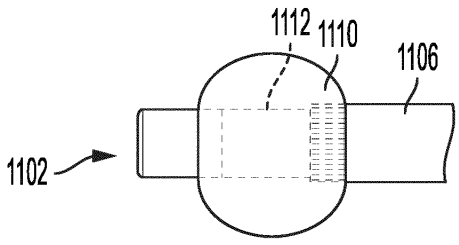
도면10


1001
1006
1000
1010
1004
350
354
1008
1002
352

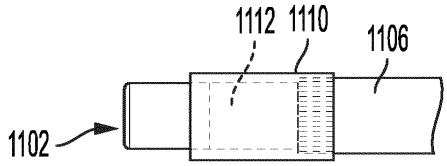
도면11a



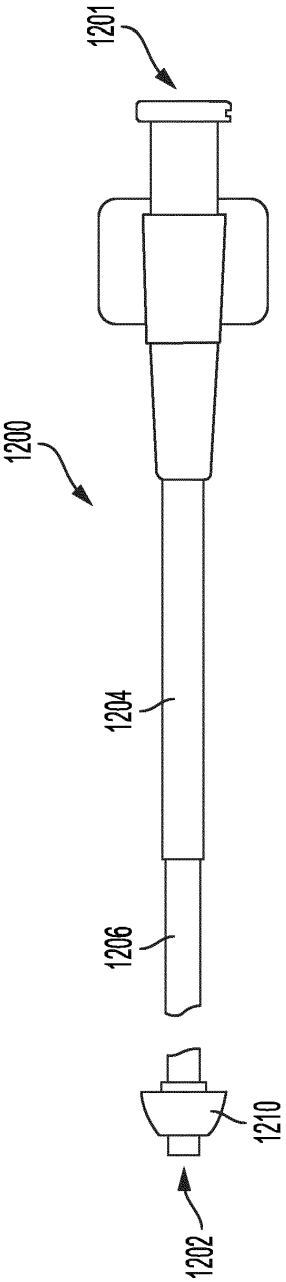
도면11b



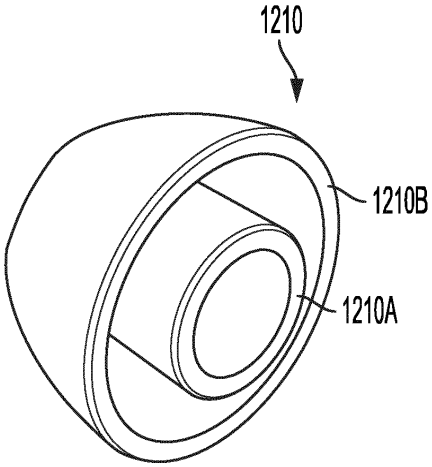
도면11c



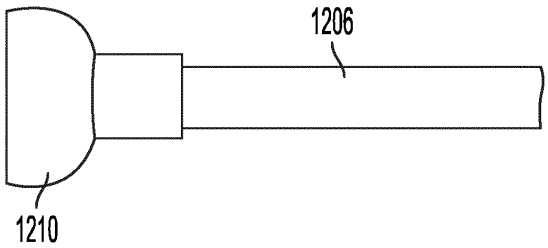
도면12a



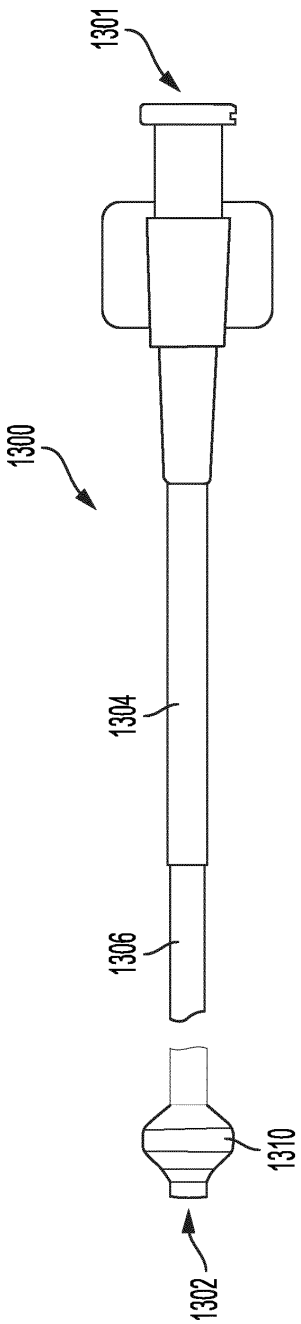
도면12b



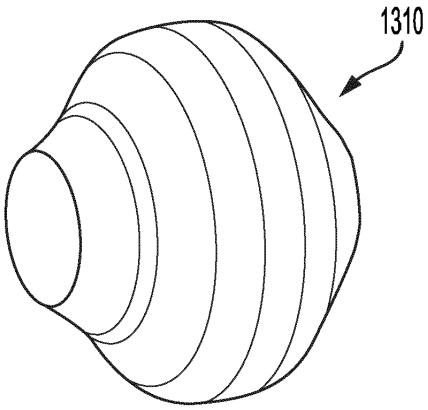
도면12c



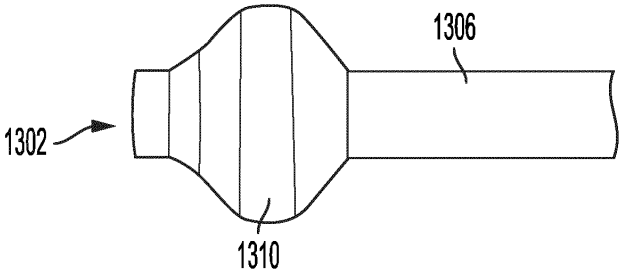
도면13a



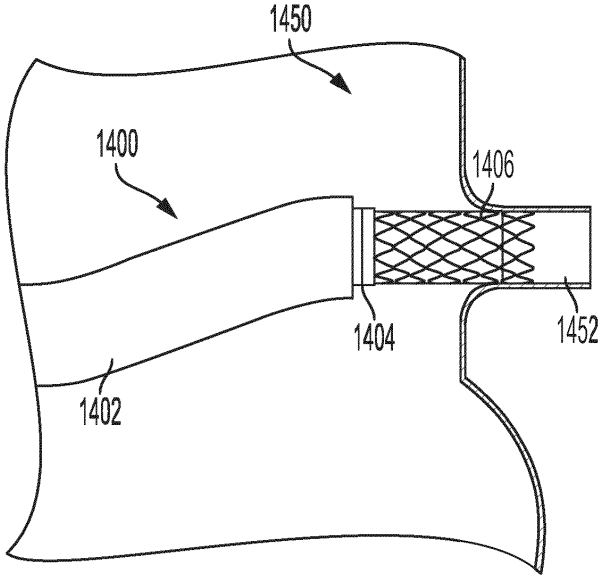
도면13b



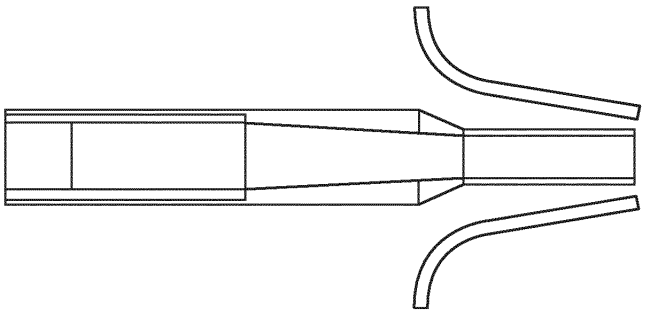
도면13c



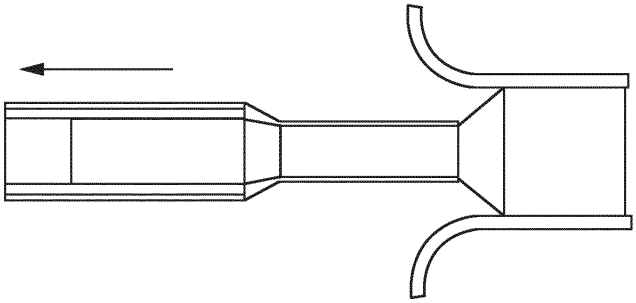
도면14a



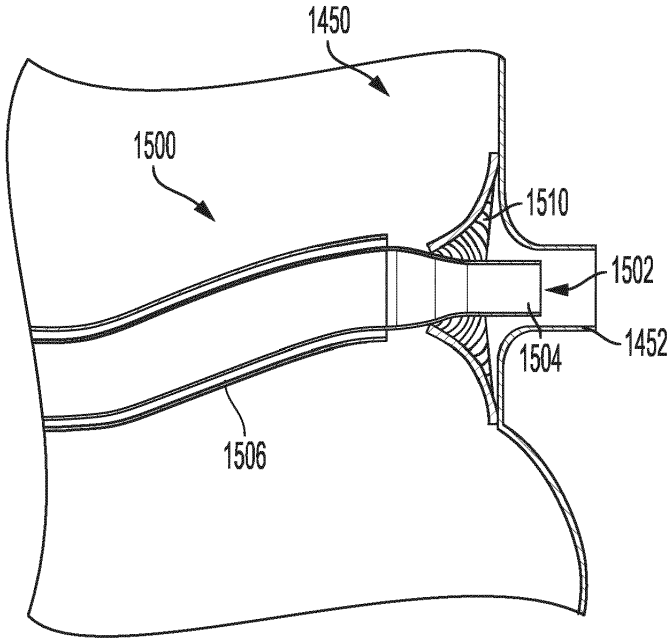
도면14b



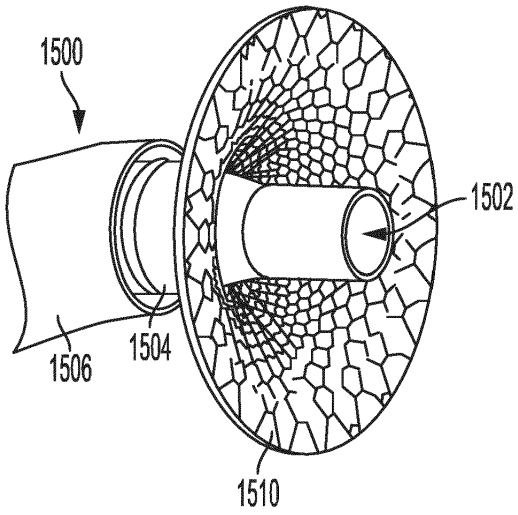
도면14c



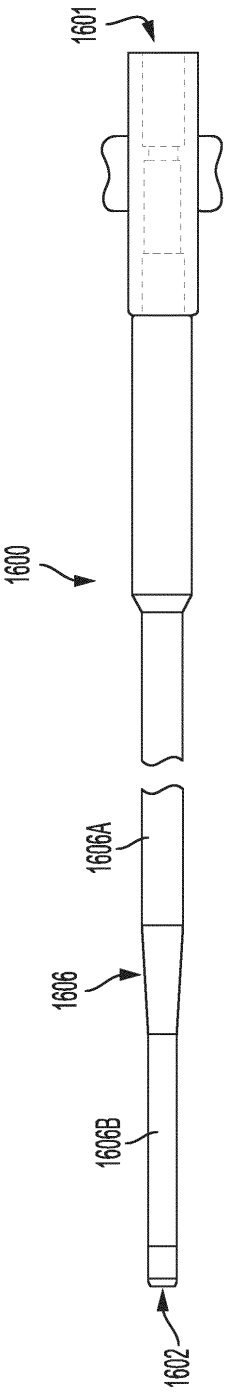
도면15a



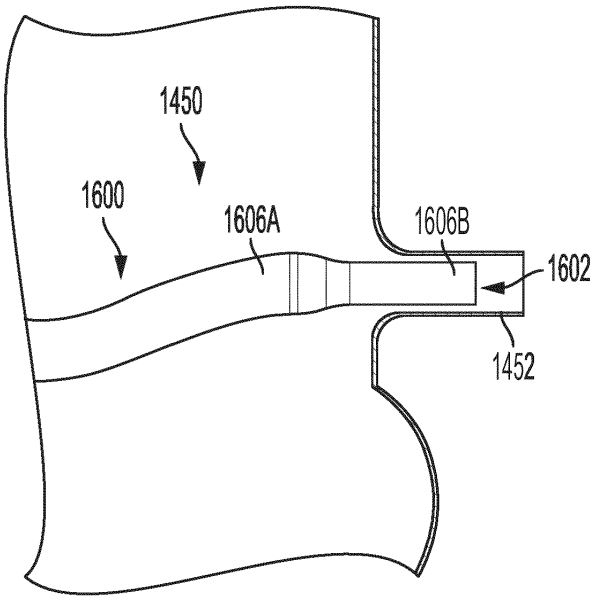
도면15b



도면16a



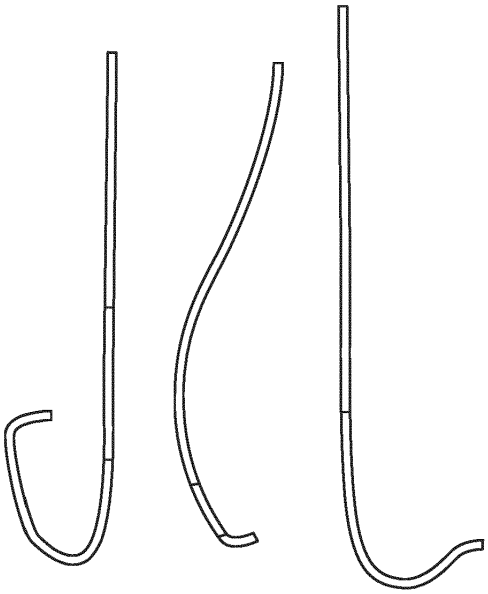
도면16b



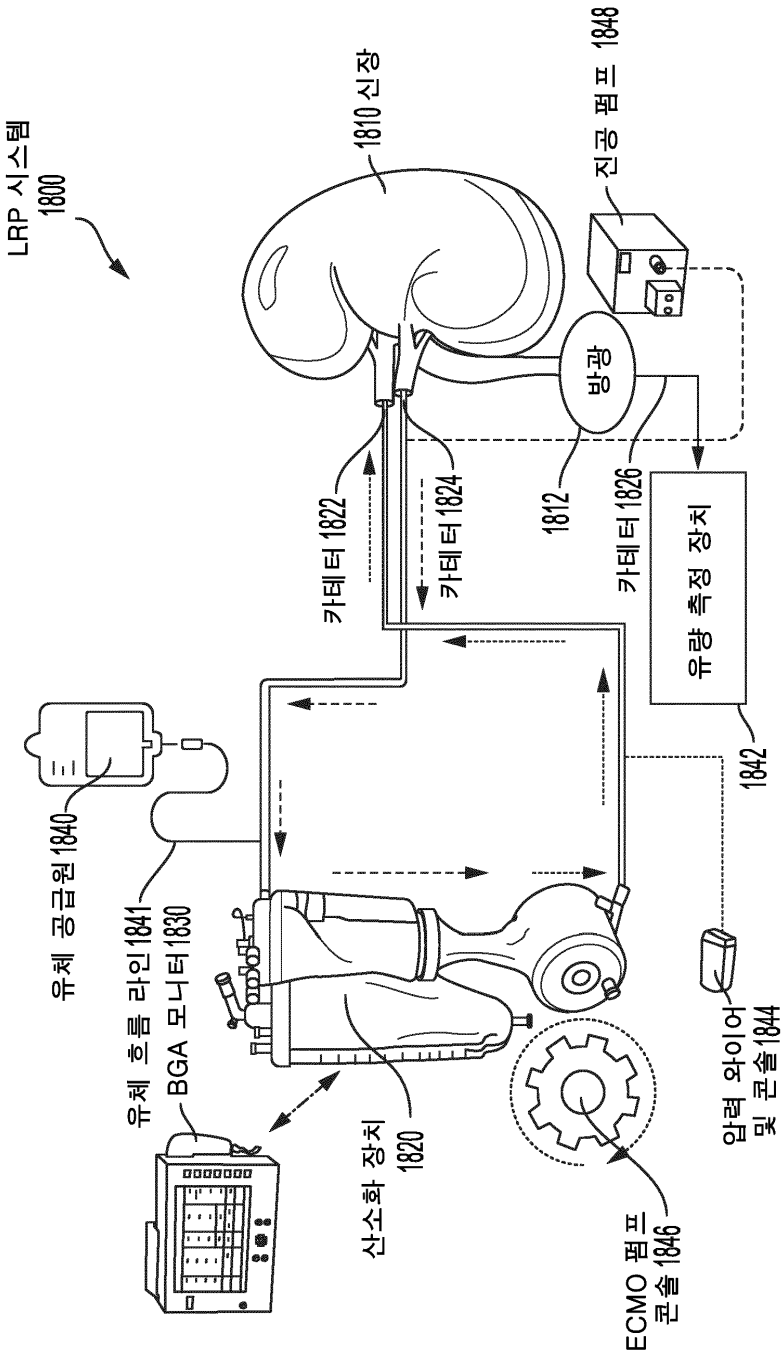
도면16c



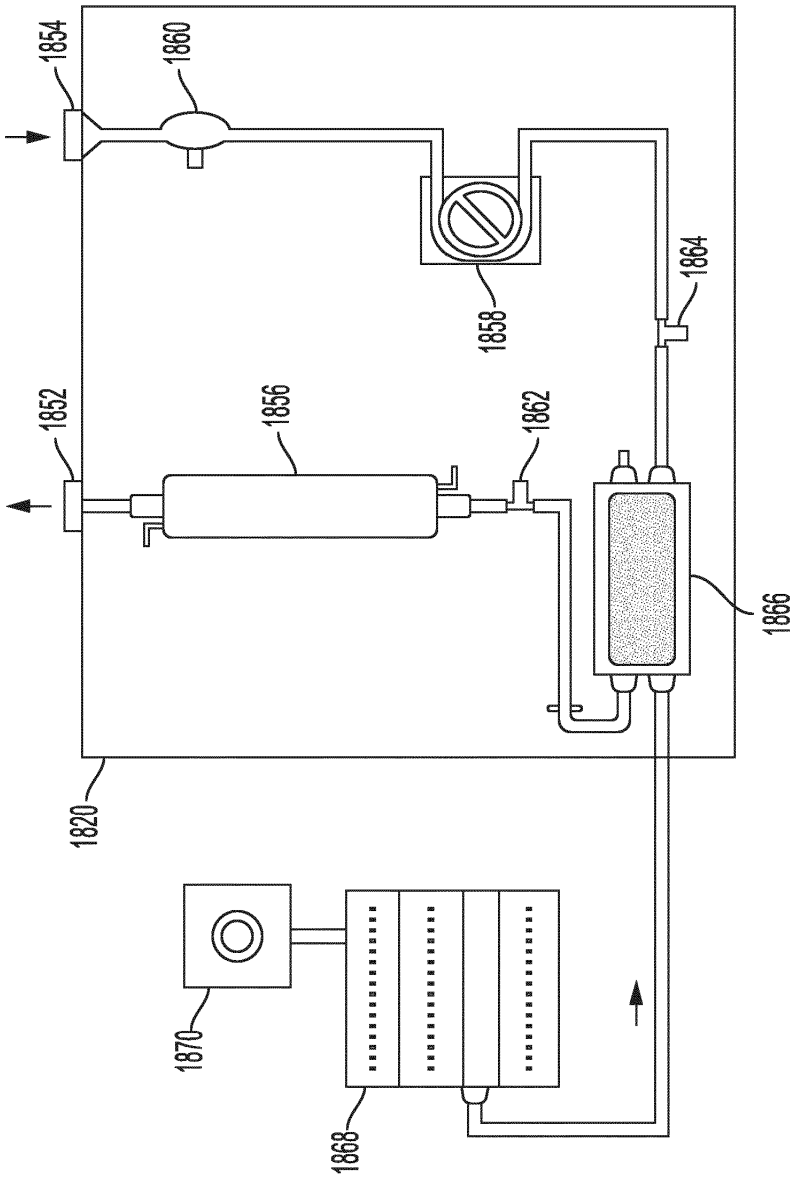
도면17



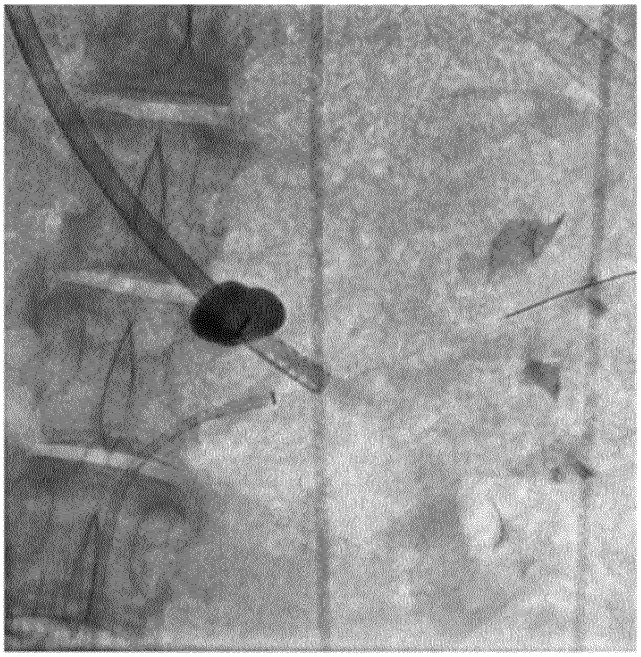
도면18


LRP 시스템
1800
1810 신장
진공 펌프 1848
방광
1812
카테터 1822
카테터 1824
카테터 1826
유량 측정 장치
1842
유체 공급원 1840
유체 흐름 라인 1841
BGA 모니터 1830
산소화 장치
1820
ECMO 펌프
콘솔 1846
압력 와이어
및 콘솔 1844

도면19

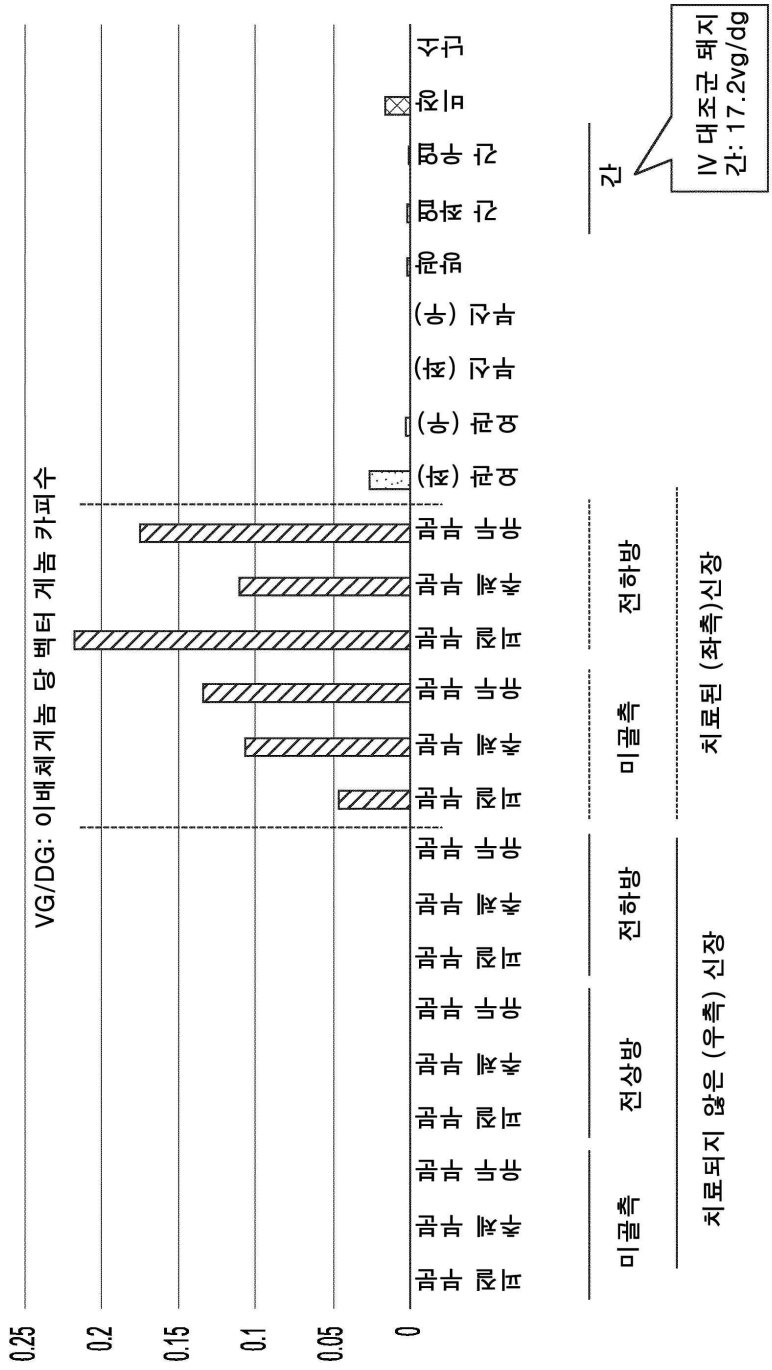


도면20

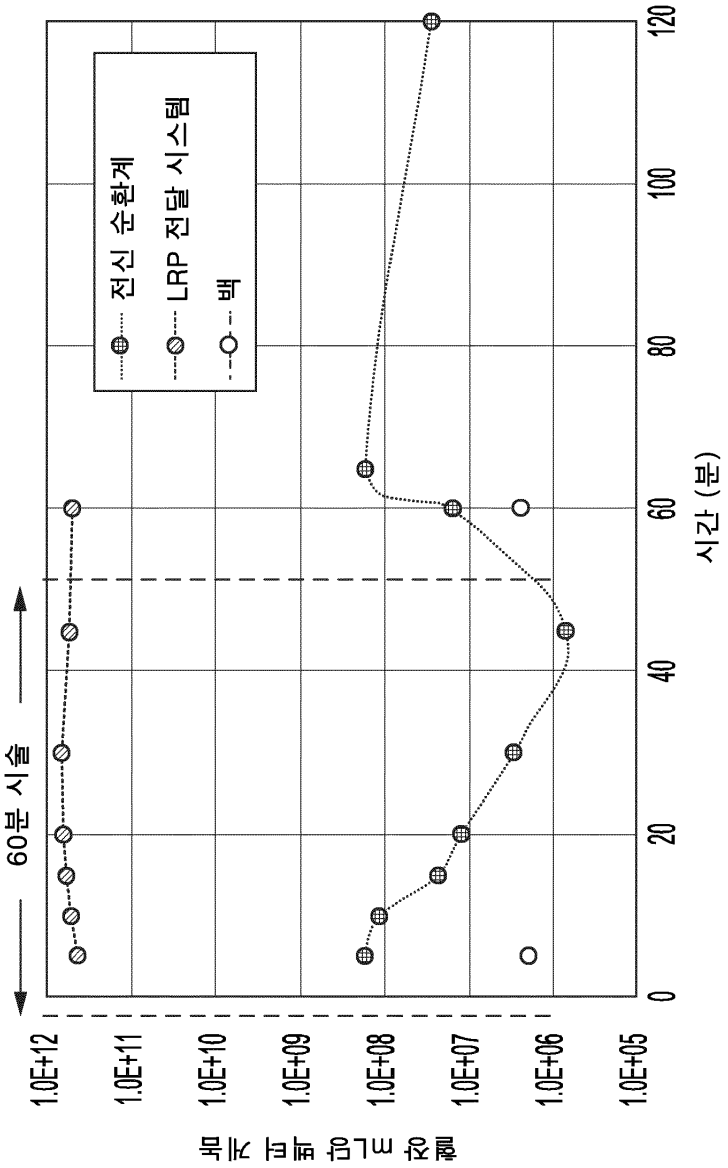




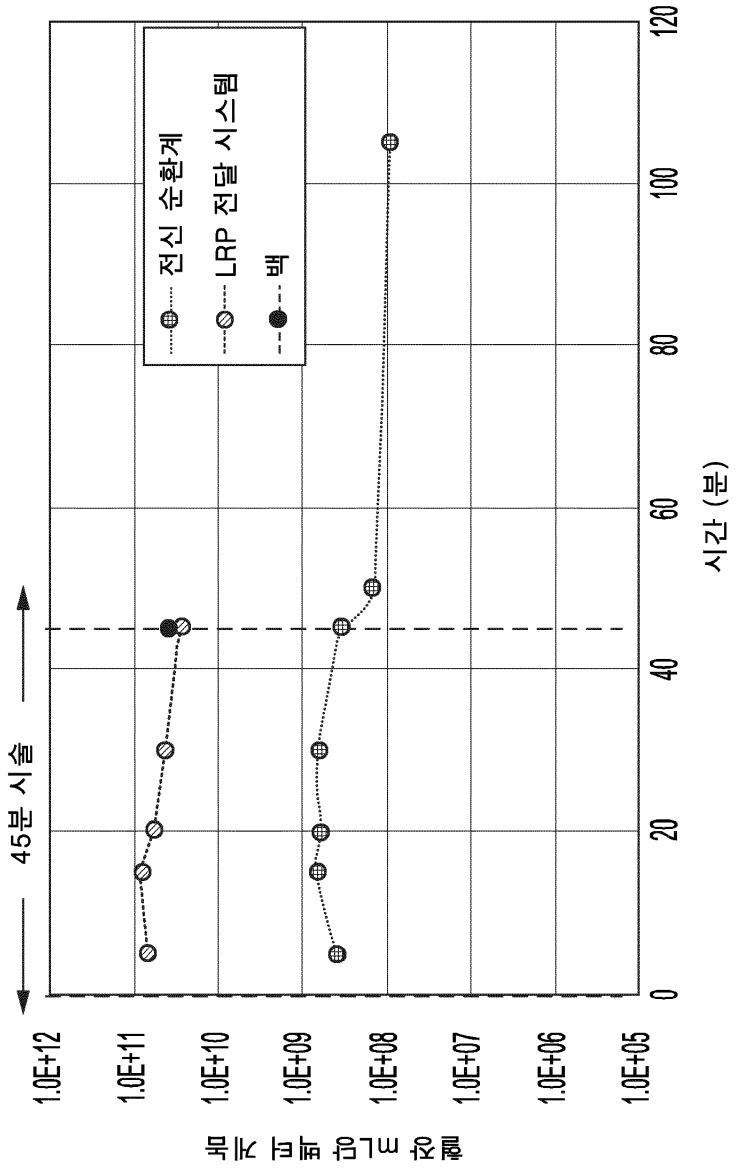
도면21


VG/DG: 이배체게놈 당 벡터 게놈 카피수
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
간
IV 대조군 돼지
간: 17.2vg/dg
미골측
전상방
전하방
미골측
전하방
치료되지 않은 (우측) 신장
치료된 (좌측)신장

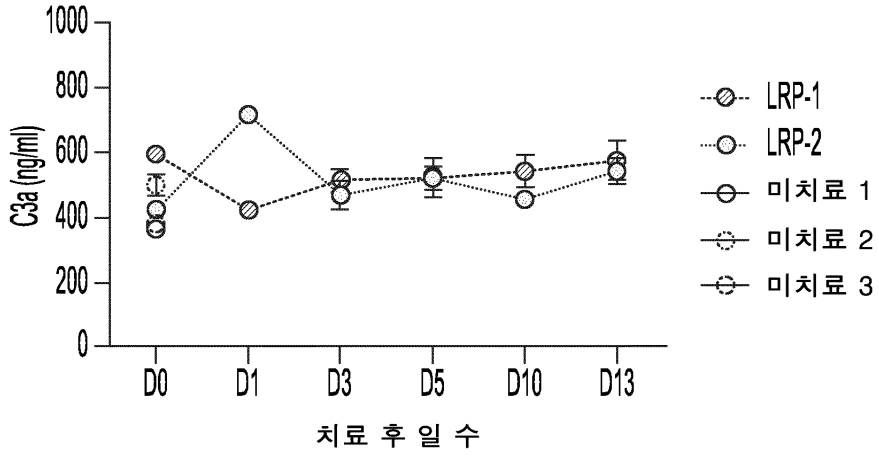
도면22a


전신 순환계
LRP 전달 시스템
백
60분 시술
시간 (분)
혈장 mL당 벡터 게놈
1.0E+12
1.0E+11
1.0E+10
1.0E+09
1.0E+08
1.0E+07
1.0E+06
1.0E+05
0
20
40
60
80
100
120

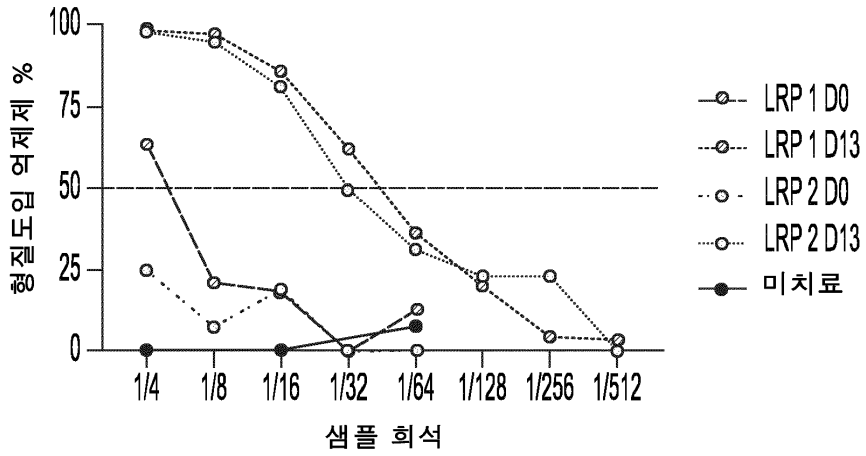
도면22b


전신 순환계
LRP 전달 시스템
백
45분 시술
시간 (분)
0
20
40
60
80
100
120
1.0E+12
1.0E+11
1.0E+10
1.0E+09
1.0E+08
1.0E+07
1.0E+06
1.0E+05
혈장 mL당 벡터 게놈

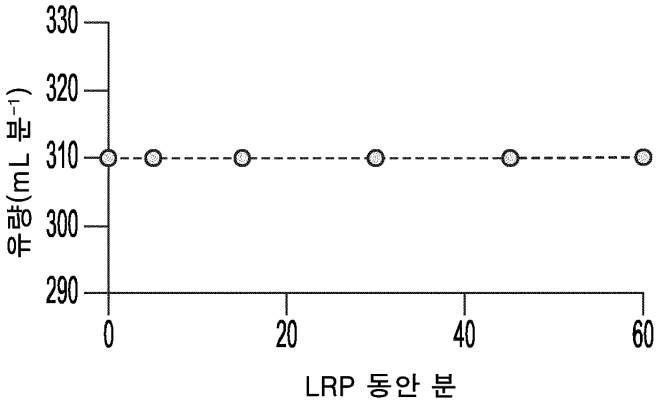
도면23a


C3a (ng/ml)
1000
800
600
400
200
0
D0
D1
D3
D5
D10
D13
치료 후 일 수
LRP-1
LRP-2
미치료 1
미치료 2
미치료 3

도면23b



도면24a



도면24b

