

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年7月26日 (2018.7.26)

【公表番号】特表2017-513928(P2017-513928A)

【公表日】平成29年6月1日 (2017.6.1)

【年通号数】公開・登録公報2017-020

【出願番号】特願2016-575316(P2016-575316)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 L 27/52 (2006.01)

A 6 1 L 27/22 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02 Z N A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/26

A 6 1 L 27/52

A 6 1 L 27/22

A 6 1 P 11/00

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 9/08

C 0 7 K 7/06

C 0 7 K 7/08

C 0 7 K 14/00

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月11日 (2018.6.11)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験体における肺大気胞を治療する方法において使用するための、約 7 アミノ酸 ~ 3 2 アミノ酸を含む自己組織化ペプチドを含む溶液であって、前記溶液が、肺大気胞を治療するために標的エリアの生理的条件下でハイドロゲルバリアを形成するための有効量および有効濃度で前記標的エリアに投与されることを特徴とし、前記ペプチドが、肺大気胞の部位またはその付近で生理的条件下で水溶液中にベータ - シート構造を示し得るように、前記ペプチドの少なくとも一部が両親媒性であり、

前記方法が、前記被験体の前記肺大気胞の標的エリアに送達デバイスを導入するステップ、前記送達デバイスの末端を前記肺大気胞の治療が望まれる前記標的エリア内に配置するステップ、前記送達デバイスを通じて前記溶液を投与するステップ、および前記送達デバイスを前記標的エリアから除去するステップを含む、溶液。

**【請求項 2】**

a) 前記溶液が、オーバーフロー溶液と共に前記標的エリアに注射を通して投与されること、および / または

b) 前記溶液が、前記肺大気胞が崩壊する前もしくは前記肺大気胞が崩壊した後に投与されること、および / または

c) 前記溶液が、連結している細気管支を通じて投与されて、前記肺大気胞の腔を満たし、場合によって、前記方法が、前記被験体の肺の主気管支を通じて気管内チューブを挿入するステップをさらに含むこと、および / または

d) 前記溶液が、単回用量で投与されること  
を特徴とし、

場合によって、前記溶液が、前記標的エリアの体積が満たされるまで投与されることをさらに特徴とする、請求項 1 に記載の溶液。

**【請求項 3】**

a) 前記ハイドロゲルバリアが、少なくとも 35 cmH<sub>2</sub>O の破裂圧耐性をもたらし、そして / あるいは

b) 前記ハイドロゲルバリアが、前記気管支の内腔に浸透し、そして / あるいは

c) 前記ハイドロゲルバリアが約 5 分未満で形成される、

請求項 1 に記載の溶液。

**【請求項 4】**

a) 前記溶液が、外科手術後に投与されること、および / または

b) 前記被験体が、気腫および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のうちの少なくとも 1 つと診断された後に、前記溶液が、投与されること  
を特徴とする、請求項 1 に記載の溶液。

**【請求項 5】**

前記自己組織化ペプチドが (RADA)<sub>4</sub> (配列番号 1)、(IEIK)<sub>3</sub>I (配列番号 2)、および (KLDL)<sub>3</sub> (配列番号 3) からなる群より選択される、請求項 1 に記載の溶液。

**【請求項 6】**

前記肺大気胞の治療を可能にするために有効な濃度が、約 0.1 重量 / 体積 (w/v) パーセント ~ 約 3 w/v パーセントの範囲の自己組織化ペプチド濃度を含む、請求項 5 に記載の溶液。

**【請求項 7】**

a) 前記溶液が、(RADA)<sub>4</sub> (配列番号 1) を約 0.5 重量 / 体積 (w/v) パーセントの濃度で含み、そして / あるいは

b) 前記溶液が、約 0.125 M の塩化カルシウム濃度を含み、そして / あるいは

c) 前記溶液が、約 25 Pa の貯蔵弾性率を有する、

請求項 5 に記載の溶液。

**【請求項 8】**

a) 前記溶液が、細胞および / または薬物を実質的に含まず、そして / あるいは

b) 前記溶液が、造影剤をさらに含み、場合によって、前記造影剤が、硫酸イオンおよびナトリウムイオンを含み、そして / あるいは

c) 前記溶液が、少なくとも 1 種の生物学的に活性な薬剤をさらに含む、

請求項 1 に記載の溶液。

**【請求項 9】**

前記溶液が、約 2.5 ~ 約 4.0 の pH を有し、場合によって、前記溶液が約 3.5 の pH を有し、前記自己組織化ペプチドが (RADA)<sub>4</sub> (配列番号 1) および (KLDL)

)<sub>3</sub> (配列番号3)のうちの1つであるか、あるいは前記溶液が約3.7のpHを有し、前記自己組織化ペプチドが(IEIK)<sub>3</sub>I (配列番号2)である、請求項1に記載の溶液。

**【請求項10】**

a) 前記溶液が、前記自己組織化ペプチドを塩類溶液に添加することにより調製され、場合によって、前記塩類溶液は、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、および塩化カリウムのうちの少なくとも1つを含み、そして/あるいは

b) 前記溶液が、前記自己組織化ペプチドのペプチド粉末に水を添加して水性ペプチド溶液を提供すること、

前記水性ペプチド溶液に塩類溶液を添加すること、および

前記塩類溶液と前記水性ペプチド溶液とを混合すること

により調製され、

そして、場合によって、a)および/またはb)において、前記塩類溶液は、アンモニウムイオン、鉄イオン、マグネシウムイオン、カリウムイオン、ピリジニウムイオン、第四級アンモニウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、およびカルシウムイオンからなる群より選択される少なくとも1つの陽イオンを含み、そして/あるいは前記塩類溶液は、塩化物イオン、硫酸イオン、酢酸イオン、炭酸イオン、塩化物イオン、クエン酸イオン、シアン化物イオン、フッ化物イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、亜硝酸イオン、およびリン酸イオンからなる群より選択される少なくとも1つの陰イオンを含む、

請求項1に記載の溶液。

**【請求項11】**

前記溶液が、前記自己組織化ペプチドを緩衝液に添加することまたは緩衝液を前記溶液に添加することにより調製され、場合によって、前記緩衝液が、少なくとも2種の塩を含む、請求項1に記載の溶液。

**【請求項12】**

被験体における肺大気胞を治療するためのキットであって、

約7アミノ酸～約32アミノ酸を含む自己組織化ペプチドであって、前記ペプチドが、肺大気胞の部位またはその付近において適用可能な条件の存在下で水溶液中にベータ-シート構造を示し得るように、前記ペプチドの少なくとも一部が両親媒性であり、前記自己組織化ペプチドが前記肺大気胞を治療するために生理的条件下でハイドロゲルバリアを形成するための有効量で提供される、自己組織化ペプチドと、

前記自己組織化ペプチドを前記被験体の前記肺大気胞の標的エリアに投与するための指示と

を含む、キット。

**【請求項13】**

a) 前記自己組織化ペプチドが、自己組織化ペプチドを含む溶液および自己組織化ペプチドを含む溶液として調製される粉末のうちの一方として提供され、場合によって、前記自己組織化ペプチドが、自己組織化ペプチドを含む溶液として提供されるか、あるいは前記自己組織化ペプチドが、自己組織化ペプチドを含む溶液として調製される粉末として提供され、そして/あるいは

b) 前記自己組織化ペプチドが、(RADA)<sub>4</sub> (配列番号1)、(IEIK)<sub>3</sub>I (配列番号2)、および(KLDL)<sub>3</sub> (配列番号3)からなる群より選択され、場合によって、前記肺大気胞を治療するのに有効な濃度が、約0.1重量/体積(w/v)パーセント～約3w/vパーセントの範囲の自己組織化ペプチドの濃度を含み、そして/あるいは

c) 前記キットが、少なくとも1種の生物学的に活性な薬剤をさらに含み、そして/あるいは

d) 前記溶液が、細胞も薬物も実質的に含まず、そして/あるいは

e) 前記キットが、スクロース溶液をさらに含む、

請求項 1 2 に記載のキット。

**【請求項 1 4】**

a) 前記キットが、前記肺大気胞を治療するために生理的条件下でハイドロゲルバリアを形成するための有効濃度を有する自己組織化ペプチドを含む溶液を調製するための指示をさらに含み、そして / あるいは

b) 前記キットが、前記自己組織化ペプチドを前記肺の標的エリアに導入するための送達デバイスをさらに含み、そして / あるいは

c) 前記キットが、塩類溶液をさらに含み、場合によって、

i) 前記キットが、前記塩類溶液と前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液および前記ペプチド粉末のうちの 1 つとを組み合わせるための指示をさらに含み、そして / あるいは

i i) 前記塩類溶液が、アンモニウムイオン、鉄イオン、マグネシウムイオン、カリウムイオン、ピリジニウムイオン、第四級アンモニウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、およびカルシウムイオンからなる群より選択される少なくとも 1 つの陽イオンを含み、そして / あるいは、前記塩類溶液が、塩化物イオン、硫酸イオン、酢酸イオン、炭酸イオン、塩化物イオン、クエン酸イオン、シアン化物イオン、フッ化物イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、亜硝酸イオン、およびリン酸イオンからなる群より選択される少なくとも 1 つの陰イオンを含み、そして / あるいは

i i i) 前記塩類溶液が、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、および塩化カリウムのうちの少なくとも 1 つを含み、そして / あるいは

d) 前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が、約 0 . 0 0 5 M から約 0 . 5 0 0 M の間の塩濃度を含み、場合によって、前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が、約 2 5 P a から約 6 0 0 P a の間の貯蔵弾性率を有し、そして / あるいは

e) 前記キットが、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、および炭酸水素ナトリウムを含む溶液をさらに含み、そして / あるいは

f) 前記キットが、造影剤を含む溶液をさらに含み、場合によって、前記造影剤が、硫酸イオンおよびナトリウムイオンを含み、そして / あるいは

g) 前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が、約 2 . 5 ~ 約 4 . 0 の p H を有する、請求項 1 2 に記載のキット。

**【請求項 1 5】**

前記キットまたは自己組織化ペプチドを含む前記溶液の一方が緩衝液を含み、場合によって、

a) 前記緩衝液が少なくとも 2 種の塩を含み、場合によって、前記緩衝液が p H 7 . 2 であるか、あるいは前記緩衝液が p H 7 . 4 であり、そして / あるいは

b) 前記緩衝液が、アルカリ緩衝液であり、そして / あるいは

c) 前記溶液が、約 0 . 1 5 M の塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、および塩化カルシウムのうちの少なくとも 1 つで緩衝化されており、そして / あるいは

d) 前記緩衝液が、約 0 . 6 M から約 1 . 2 M の間の塩を含み、前記自己組織化ペプチドが ( R A D A ) <sub>4</sub> ( 配列番号 1 ) であり、そして / あるいは

e) 前記緩衝液が、約 0 . 0 2 M から約 0 . 0 4 M の間の塩を含み、前記自己組織化ペプチドが ( I E I K ) <sub>3</sub> I ( 配列番号 2 ) であり、そして / あるいは

f) 前記緩衝液が、約 0 . 1 M から約 0 . 4 M の間の塩を含み、前記自己組織化ペプチドが ( K L D L ) <sub>3</sub> ( 配列番号 3 ) である、

請求項 1 2 に記載のキット。

**【請求項 1 6】**

被験体における肺大気胞を治療する方法において使用されるように構成された送達デバイスであって、前記方法が、

前記被験体の前記肺大気胞の標的エリアに前記送達デバイスを導入するステップ、

前記送達デバイスの末端を前記肺大気胞の治療が望まれる前記標的エリア内に配置するステップ、

肺大気胞を治療するために、標的エリアの生理的条件下でハイドロゲルバリアを形成するための有効量および有効濃度の約7アミノ酸～32アミノ酸を含む自己組織化ペプチドを含む溶液を、前記送達デバイスを通じて前記標的エリアに投与するステップ、および前記送達デバイスを前記標的エリアから除去するステップを含む、送達デバイス。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

複数の実施形態では、被験体における肺の漏出を治療する方法が提供される。本方法は、被験体の肺の漏出の標的エリアに送達デバイスを導入するステップを含む。本方法はまた、送達デバイスの末端を、肺の漏出の治療が望まれる標的エリア内に配置するステップも含む。本方法はまた、肺の漏出を治療するために、有効量および有効濃度の約7アミノ酸～32アミノ酸を含む自己組織化ペプチドを含む溶液を、送達デバイスを通じて標的エリアに投与して、標的エリアの生理的条件下でハイドロゲルバリアを形成するステップも含む。本方法はまた、送達デバイスを標的エリアから除去するステップも含む。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

被験体における肺大気胞を治療する方法であって、  
前記被験体の前記肺大気胞の標的エリアに送達デバイスを導入するステップと、  
前記送達デバイスの末端を前記肺大気胞の治療が望まれる前記標的エリア内に配置するステップと、

前記肺大気胞を治療するために、有効量および有効濃度の約7アミノ酸～32アミノ酸を含む自己組織化ペプチドを含む溶液を、前記送達デバイスを通じて前記標的エリアに投与して、前記標的エリアの生理的条件下でハイドロゲルバリアを形成するステップと、  
前記送達デバイスを前記標的エリアから除去するステップと  
を含む、方法。

(項目2)

前記送達デバイスを導入するステップの前に、前記標的エリアを含む領域を可視化するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記送達デバイスを前記標的エリアから除去するステップの後に、前記標的エリアを含む領域を可視化するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記送達デバイスを除去するステップの後に、前記標的エリアをモニタリングするステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記肺大気胞または前記肺大気胞の一部を前記標的エリアとして同定するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記溶液を投与するステップが、前記溶液を前記標的エリアに局所的に適用することを含む、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記溶液を投与するステップが、前記溶液を前記標的エリアに、オーバーフロー溶液と共に注射することを含む、項目1に記載の方法。

(項目8)

前記溶液を投与するステップの前に、前記肺大気胞を崩壊させるステップをさらに含む、項目5に記載の方法。

( 項目 9 )

前記溶液を投与するステップの後に、前記肺大気胞を崩壊させるステップをさらに含む、項目 5 に記載の方法。

( 項目 10 )

前記肺大気胞の腔が、連結している細気管支を通じて前記溶液で満たされる、項目 9 に記載の方法。

( 項目 11 )

前記被験体の肺の主気管支を通じて気管内チューブを挿入するステップをさらに含む、項目 10 に記載の方法。

( 項目 12 )

前記肺大気胞を崩壊させるステップが、前記送達デバイスを用いて前記ブラを崩壊させることを含む、項目 8 または 9 に記載の方法。

( 項目 13 )

前記送達デバイスの末端を前記標的エリア内に配置するステップが、気管内チューブを前記標的エリア内に配置することを含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 14 )

前記溶液を投与するステップが、前記溶液を単回用量で投与することを含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 15 )

前記溶液を投与するステップが、前記溶液を少なくとも 2 回の用量で投与することを含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 16 )

前記溶液を、前記標的エリアの体積が満たされるまで投与するステップをさらに含む、項目 14 に記載の方法。

( 項目 17 )

前記投与を前記標的エリアの体積が満たされるまで繰り返すステップをさらに含む、項目 15 に記載の方法。

( 項目 18 )

前記ハイドロゲルバリアにより、少なくとも 35 cmH<sub>2</sub>O の破裂圧耐性がもたらされる、項目 1 に記載の方法。

( 項目 19 )

前記ハイドロゲルバリアが、気管支の内腔に浸透する、項目 1 に記載の方法。

( 項目 20 )

前記ハイドロゲルバリアが約 5 分未満で形成される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 21 )

前記ハイドロゲルバリアが約 3 分未満で形成される、項目 20 に記載の方法。

( 項目 22 )

前記ハイドロゲルバリアが約 1 分未満で形成される、項目 21 に記載の方法。

( 項目 23 )

前記ハイドロゲルバリアが約 2 秒から約 30 秒の間に形成される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 24 )

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液を調製するステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 25 )

肺大気胞を治療する必要性を決定するために前記被験体を評価するステップ、および前記評価するステップに基づいて前記溶液を調製するステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 26 )

前記溶液の pH を調整するステップをさらに含む、項目 24 または 25 に記載の方法。

( 項目 2 7 )

前記溶液の pH を上昇させるステップをさらに含む、項目 2 4 または 2 5 に記載の方法。

( 項目 2 8 )

前記有効量および前記有効濃度の少なくとも一方が、前記肺大気胞の前記標的エリアの寸法に一部基づいている、項目 1 に記載の方法。

( 項目 2 9 )

前記有効量が、標的エリア  $1 \text{ cm}^2$  当たりおよそ  $1 \text{ mL}$  である、項目 2 8 に記載の方法。

( 項目 3 0 )

前記肺大気胞の治療を可能にするために有効な量が、約  $0.1 \text{ mL}$  ~ 約  $10 \text{ mL}$  の範囲の体積を含む、項目 2 8 に記載の方法。

( 項目 3 1 )

前記溶液が、細胞を実質的に含まない、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 2 )

前記溶液が、薬物を実質的に含まない、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 3 )

外科手技後に前記溶液を投与するステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 4 )

前記被験体が、前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液を投与するステップの前に気腫および慢性閉塞性肺疾患 ( COPD ) のうちの少なくとも 1 つと診断されている、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 5 )

前記自己組織化ペプチドが ( R A D A )<sub>4</sub> ( 配列番号 1 )、( I E I K )<sub>3</sub> I ( 配列番号 2 )、および ( K L D L )<sub>3</sub> ( 配列番号 3 ) からなる群より選択される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 6 )

前記肺大気胞の治療を可能にするために有効な濃度が、約  $0.1$  重量 / 体積 ( w / v ) パーセント ~ 約  $3$  w / v パーセントの範囲の自己組織化ペプチド濃度を含む、項目 3 5 に記載の方法。

( 項目 3 7 )

前記肺大気胞の治療を可能にするために有効な濃度が、 $1$  w / v パーセント濃度の ( R A D A )<sub>4</sub> ( 配列番号 1 ) である、項目 3 6 に記載の方法。

( 項目 3 8 )

前記肺大気胞の治療を可能にするために有効な濃度が、 $2.5$  w / v パーセント濃度の ( R A D A )<sub>4</sub> ( 配列番号 1 ) である、項目 3 6 に記載の方法。

( 項目 3 9 )

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液を調製するステップが、前記自己組織化ペプチドを塩類溶液に添加することを含む、項目 3 5 に記載の方法。

( 項目 4 0 )

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液を調製するステップが、  
前記自己組織化ペプチドのペプチド粉末に水を添加して水性ペプチド溶液を提供することと、

前記水性ペプチド溶液に塩類溶液を添加することと、

前記塩類溶液と前記水性ペプチド溶液とを混合することと  
を含む、項目 3 5 に記載の方法。

( 項目 4 1 )

前記塩類溶液が、アンモニウムイオン、鉄イオン、マグネシウムイオン、カリウムイオン、ピリジニウムイオン、第四級アンモニウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、およびカルシウムイオンからなる群より選択される少なくとも 1 つの陽イオンを含む

、項目 39 または 40 に記載の方法。

(項目 42)

前記塩類溶液が、塩化物イオン、硫酸イオン、酢酸イオン、炭酸イオン、塩化物イオン、クエン酸イオン、シアニ化物イオン、フッ化物イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、亜硝酸イオン、およびリン酸イオンからなる群より選択される少なくとも 1 つの陰イオンを含む、項目 39 または 40 に記載の方法。

(項目 43)

前記塩類溶液が、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、および塩化カリウムのうちの少なくとも 1 つを含む、項目 41 に記載の方法。

(項目 44)

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が (RADA)<sub>4</sub> (配列番号 1) を約 0.5 重量 / 体積 (w / v) パーセントの濃度で含む、項目 36 に記載の方法。

(項目 45)

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が約 0.125 M の塩化カルシウム濃度を含む、項目 44 に記載の方法。

(項目 46)

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が約 25 Pa の貯蔵弾性率を有する、項目 45 に記載の方法。

(項目 47)

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が約 0.250 M の塩化カルシウム濃度を含む、項目 44 に記載の方法。

(項目 48)

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が約 44 Pa の貯蔵弾性率を有する、項目 47 に記載の方法。

(項目 49)

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が約 0.500 M の塩化カルシウム濃度を含む、項目 44 に記載の方法。

(項目 50)

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が約 52 Pa の貯蔵弾性率を有する、項目 49 に記載の方法。

(項目 51)

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が (RADA)<sub>4</sub> (配列番号 1) を約 2.5 重量 / 体積 (w / v) パーセントの濃度で含む、項目 36 に記載の方法。

(項目 52)

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が約 0.125 M の塩化カルシウム濃度を含む、項目 51 に記載の方法。

(項目 53)

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が約 600 Pa の貯蔵弾性率を有する、項目 52 に記載の方法。

(項目 54)

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が約 0.005 M から約 1 M の間の塩濃度を有する、項目 36 に記載の方法。

(項目 55)

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が約 0.125 M から約 0.500 M の間の塩濃度を有する、項目 54 に記載の方法。

(項目 56)

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が約 0.25 M の塩濃度を有する、項目 55 に記載の方法。

(項目 57)

塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、および炭酸水素ナトリウムを含む溶



液をさらに含む、項目 3 6 に記載の方法。

( 項目 5 8 )

造影剤を含む溶液をさらに含む、項目 3 6 に記載の方法。

( 項目 5 9 )

前記造影剤が、硫酸イオンおよびナトリウムイオンを含む、項目 5 8 に記載の方法。

( 項目 6 0 )

前記溶液が約 2 . 5 ~ 約 4 . 0 の pH を有する、項目 3 6 に記載の方法。

( 項目 6 1 )

前記溶液が約 3 . 5 の pH を有し、前記自己組織化ペプチドが ( R A D A )<sub>4</sub> ( 配列番号 1 ) および ( K L D L )<sub>3</sub> ( 配列番号 3 ) のうちの 1 つである、項目 6 0 に記載の方法。

( 項目 6 2 )

前記溶液が約 3 . 7 の pH を有し、前記自己組織化ペプチドが ( I E I K )<sub>3</sub> I ( 配列番号 2 ) である、項目 6 0 に記載の方法。

( 項目 6 3 )

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液を調製するステップが、前記自己組織化ペプチドを緩衝液に添加することおよび緩衝液を前記溶液に添加することのうちの一方を含む、項目 3 9 または 4 0 に記載の方法。

( 項目 6 4 )

前記緩衝液が、少なくとも 2 種の塩を含む、項目 6 3 に記載の方法。

( 項目 6 5 )

前記緩衝液が pH 7 . 2 である、項目 6 4 に記載の方法。

( 項目 6 6 )

前記緩衝液が pH 7 . 4 である、項目 6 4 に記載の方法。

( 項目 6 7 )

前記緩衝液がアルカリ緩衝液である、項目 6 3 に記載の方法。

( 項目 6 8 )

前記溶液が、約 0 . 1 5 M の塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、および塩化カルシウムのうちの少なくとも 1 つで緩衝化されている、項目 6 3 に記載の方法。

( 項目 6 9 )

前記緩衝液が約 0 . 6 M から約 1 . 2 M の間の塩を含み、前記自己組織化ペプチドが ( R A D A )<sub>4</sub> ( 配列番号 1 ) である、項目 6 8 に記載の方法。

( 項目 7 0 )

前記緩衝液が約 0 . 0 2 M から約 0 . 0 4 M の間の塩を含み、前記自己組織化ペプチドが ( I E I K )<sub>3</sub> I ( 配列番号 2 ) である、項目 6 8 に記載の方法。

( 項目 7 1 )

前記緩衝液が約 0 . 1 M から約 0 . 4 M の間の塩を含み、前記自己組織化ペプチドが ( K L D L )<sub>3</sub> ( 配列番号 3 ) である、項目 6 8 に記載の方法。

( 項目 7 2 )

前記溶液に所定の機械的強度をもたらすための塩を選択するステップをさらに含む、項目 3 6 に記載の方法。

( 項目 7 3 )

前記塩の濃度を選択するステップをさらに含む、項目 7 2 に記載の方法。

( 項目 7 4 )

前記溶液に所定のイオン強度をもたらすための塩を選択するステップをさらに含む、項目 3 6 に記載の方法。

( 項目 7 5 )

前記塩の濃度を選択するステップをさらに含む、項目 7 4 に記載の方法。

( 項目 7 6 )

前記溶液に所定の pH をもたらすための塩を選択するステップをさらに含む、項目 3 6

に記載の方法。

(項目 7 7)

前記塩の濃度を選択するステップをさらに含む、項目 7 6 に記載の方法。

(項目 7 8)

前記被験体が哺乳動物である、項目 1 に記載の方法。

(項目 7 9)

前記被験体がヒトである、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記自己組織化ペプチドが、疎水性アミノ酸と親水性アミノ酸が交互に現れる約 1 2 ~ 約 1 6 アミノ酸を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記溶液が、少なくとも 1 種の生物学的に活性な薬剤をさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 8 2)

被験体における肺大気胞を治療するためのキットであって、

前記肺大気胞を治療するために生理的条件下でハイドロゲルバリアを形成するための有効量の約 7 アミノ酸 ~ 約 3 2 アミノ酸を含む自己組織化ペプチドと、

前記自己組織化ペプチドを前記被験体の前記肺大気胞の標的エリアに投与するための指示と

を含む、キット。

(項目 8 3)

前記自己組織化ペプチドが、自己組織化ペプチドを含む溶液および自己組織化ペプチドを含む溶液として調製される粉末のうち的一方として提供される、項目 8 2 に記載のキット。

(項目 8 4)

前記自己組織化ペプチドが、自己組織化ペプチドを含む溶液として提供される、項目 8 3 に記載のキット。

(項目 8 5)

前記自己組織化ペプチドが、自己組織化ペプチドを含む溶液として調製される粉末として提供される、項目 8 3 に記載のキット。

(項目 8 6)

前記肺大気胞を治療するために生理的条件下でハイドロゲルバリアを形成するための有効濃度を有する自己組織化ペプチドを含む溶液を調製するための指示をさらに含む、項目 8 2 に記載のキット。

(項目 8 7)

前記自己組織化ペプチドを肺の標的エリアに導入するための送達デバイスをさらに含む、項目 8 2 に記載のキット。

(項目 8 8)

前記自己組織化ペプチドが、(R A D A)<sub>4</sub> (配列番号 1)、(I E I K)<sub>3</sub> I (配列番号 2)、および (K L D L)<sub>3</sub> (配列番号 3) からなる群より選択される、項目 8 2 に記載のキット。

(項目 8 9)

前記肺大気胞を治療するのに有効な濃度が、約 0 . 1 重量 / 体積 (w / v) パーセント ~ 約 3 w / v パーセントの範囲の自己組織化ペプチドの濃度を含む、項目 8 8 に記載のキット。

(項目 9 0)

塩類溶液をさらに含む、項目 8 2 に記載のキット。

(項目 9 1)

前記塩類溶液と前記自己組織化ペプチドを含む溶液およびペプチド粉末のうちの 1 つとを組み合わせるための指示をさらに含む、項目 9 0 に記載のキット。

( 項目 9 2 )

前記塩類溶液が、アンモニウムイオン、鉄イオン、マグネシウムイオン、カリウムイオン、ピリジニウムイオン、第四級アンモニウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、およびカルシウムイオンからなる群より選択される少なくとも1つの陽イオンを含む、項目90に記載のキット。

( 項目 9 3 )

前記塩類溶液が、塩化物イオン、硫酸イオン、酢酸イオン、炭酸イオン、塩化物イオン、クエン酸イオン、シアン化物イオン、フッ化物イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、亜硝酸イオン、およびリン酸イオンからなる群より選択される少なくとも1つの陰イオンを含む、項目90に記載のキット。

( 項目 9 4 )

前記塩類溶液が、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、および塩化カリウムのうちの少なくとも1つを含む、項目92に記載のキット。

( 項目 9 5 )

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が、約0.005Mから約0.500Mの間の塩濃度を含む、項目92に記載のキット。

( 項目 9 6 )

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が、約25Paから約600Paの間の貯蔵弾性率を有する、項目95に記載のキット。

( 項目 9 7 )

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が、約0.25Mの塩濃度を有する、項目95に記載のキット。

( 項目 9 8 )

塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、および炭酸水素ナトリウムを含む溶液をさらに含む、項目82に記載のキット。

( 項目 9 9 )

造影剤を含む溶液をさらに含む、項目82に記載のキット。

( 項目 1 0 0 )

前記造影剤が、硫酸イオンおよびナトリウムイオンを含む、項目99に記載のキット。

( 項目 1 0 1 )

前記自己組織化ペプチドを含む溶液が、約2.5～約4.0のpHを有する、項目82に記載のキット。

( 項目 1 0 2 )

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が約3.5のpHを有し、前記自己組織化ペプチドが(RADA)<sub>4</sub>(配列番号1)および(KLDL)<sub>3</sub>(配列番号3)のうちの1つである、項目101に記載のキット。

( 項目 1 0 3 )

前記自己組織化ペプチドを含む前記溶液が約3.7のpHを有し、前記自己組織化ペプチドが(IEIK)<sub>3</sub>I(配列番号2)である、項目101に記載のキット。

( 項目 1 0 4 )

前記キットまたは自己組織化ペプチドを含む溶液の一方が緩衝液を含む、項目82に記載のキット。

( 項目 1 0 5 )

前記緩衝液が少なくとも2種の塩を含む、項目104に記載のキット。

( 項目 1 0 6 )

前記緩衝液がpH7.2である、項目105に記載のキット。

( 項目 1 0 7 )

前記緩衝液がpH7.4である、項目105に記載のキット。

( 項目 1 0 8 )

前記緩衝液がアルカリ緩衝液である、項目104に記載のキット。

( 項目 1 0 9 )

前記溶液が、約 0 . 1 5 M の塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、および塩化カルシウムのうちの少なくとも 1 つで緩衝化されている、項目 1 0 4 に記載のキット。

( 項目 1 1 0 )

前記緩衝液が約 0 . 6 M から約 1 . 2 M の間の塩を含み、前記自己組織化ペプチドが ( R A D A )<sub>4</sub> ( 配列番号 1 ) である、項目 1 0 4 に記載のキット。

( 項目 1 1 1 )

前記緩衝液が約 0 . 0 2 M から約 0 . 0 4 M の間の塩を含み、前記自己組織化ペプチドが ( I E I K )<sub>3</sub> I ( 配列番号 2 ) である、項目 1 0 4 に記載のキット。

( 項目 1 1 2 )

前記緩衝液が約 0 . 1 M から約 0 . 4 M の間の塩を含み、前記自己組織化ペプチドが ( K L D L )<sub>3</sub> ( 配列番号 3 ) である、項目 1 0 4 に記載のキット。

( 項目 1 1 3 )

前記被験体が哺乳動物である、項目 8 2 に記載のキット。

( 項目 1 1 4 )

前記被験体がヒトである、項目 1 1 3 に記載のキット。

( 項目 1 1 5 )

前記自己組織化ペプチドが、疎水性アミノ酸と親水性アミノ酸が交互に現れる約 1 2 ~ 約 1 6 アミノ酸を含む、項目 8 2 に記載のキット。

( 項目 1 1 6 )

少なくとも 1 種の生物学的に活性な薬剤をさらに含む、項目 8 2 に記載のキット。

( 項目 1 1 7 )

溶液が、細胞および薬物を実質的に含まない、項目 8 2 に記載のキット。

( 項目 1 1 8 )

スクロース溶液をさらに含む、項目 8 2 に記載のキット。

( 項目 1 1 9 )

肺大気胞を治療するために生理的条件下でハイドロゲルバリアを形成することにおいて使用するための、有効量および有効濃度の約 7 アミノ酸 ~ 3 2 アミノ酸を含む自己組織化ペプチドを含む組成物。

( 項目 1 2 0 )

前記自己組織化ペプチドが、( R A D A )<sub>4</sub> ( 配列番号 1 )、( I E I K )<sub>3</sub> I ( 配列番号 2 )、および ( K L D L )<sub>3</sub> ( 配列番号 3 ) からなる群より選択される、項目 1 1 9 に記載の組成物。

( 項目 1 2 1 )

前記肺大気胞を治療するのに有効な濃度が、約 0 . 1 重量 / 体積 ( w / v ) パーセント ~ 約 3 w / v パーセントの範囲の自己組織化ペプチド濃度を含む、項目 1 2 0 に記載の組成物。

( 項目 1 2 2 )

細胞を実質的に含まない、項目 1 1 9 に記載の組成物。

( 項目 1 2 3 )

薬物を実質的に含まない、項目 1 1 9 に記載の組成物。

( 項目 1 2 4 )

アンモニウムイオン、鉄イオン、マグネシウムイオン、カリウムイオン、ピリジニウムイオン、第四級アンモニウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、およびカルシウムイオンからなる群より選択される少なくとも 1 つの陽イオンをさらに含む、項目 1 1 9 に記載の組成物。

( 項目 1 2 5 )

塩化物イオン、硫酸イオン、酢酸イオン、炭酸イオン、塩化物イオン、クエン酸イオン、シアニ化物イオン、フッ化物イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、亜硝酸イオン、および

リン酸イオンからなる群より選択される少なくとも１つの陰イオンをさらに含む、項目 1 1 9 に記載の組成物。

(項目 1 2 6)

塩化カルシウム、塩化ナトリウム、および塩化カリウムのうちの少なくとも１つを含む、項目 1 2 4 に記載の組成物。

(項目 1 2 7)

( R A D A )<sub>4</sub> (配列番号 1) を約 0 . 5 重量 / 体積 ( w / v ) パーセントの濃度で含む、項目 1 2 1 に記載の組成物。

(項目 1 2 8)

約 0 . 1 2 5 M の塩化カルシウム濃度を含む、項目 1 2 7 に記載の組成物。

(項目 1 2 9)

約 2 5 P a の貯蔵弾性率を有する、項目 1 2 8 に記載の組成物。

(項目 1 3 0)

約 0 . 2 5 0 M の塩化カルシウム濃度を含む、項目 1 2 7 に記載の組成物。

(項目 1 3 1)

約 4 4 P a の貯蔵弾性率を有する、項目 1 3 0 に記載の組成物。

(項目 1 3 2)

約 0 . 5 0 0 M の塩化カルシウム濃度を含む、項目 1 2 7 に記載の組成物。

(項目 1 3 3)

約 5 2 P a の貯蔵弾性率を有する、項目 1 3 2 に記載の組成物。

(項目 1 3 4)

( R A D A )<sub>4</sub> (配列番号 1) を約 2 . 5 重量 / 体積 ( w / v ) パーセントの濃度で含む、項目 1 2 1 に記載の組成物。

(項目 1 3 5)

約 0 . 1 2 5 M の塩化カルシウム濃度を含む、項目 1 3 4 に記載の組成物。

(項目 1 3 6)

約 6 0 0 P a の貯蔵弾性率を有する、項目 1 3 5 に記載の組成物。

(項目 1 3 7)

約 0 . 0 0 5 M から約 1 M の間の塩濃度を含む、項目 1 2 4 に記載の組成物。

(項目 1 3 8)

約 0 . 1 2 5 M から約 0 . 5 0 0 M の間の塩濃度を含む、項目 1 3 7 に記載の組成物。

(項目 1 3 9)

約 0 . 2 5 M の塩濃度を含む、項目 1 3 7 に記載の組成物。

(項目 1 4 0)

塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、および炭酸水素ナトリウムを含む溶液をさらに含む、項目 1 1 9 に記載の組成物。

(項目 1 4 1)

造影剤を含む溶液をさらに含む、項目 1 1 9 に記載の組成物。

(項目 1 4 2)

前記造影剤が、硫酸イオンおよびナトリウムイオンを含む、項目 1 4 1 に記載の組成物

。

(項目 1 4 3)

約 2 . 5 ~ 約 4 . 0 の p H を有する、項目 1 1 9 に記載の組成物。

(項目 1 4 4)

溶液が約 3 . 5 の p H を有し、前記自己組織化ペプチドが ( R A D A )<sub>4</sub> (配列番号 1) および ( K L D L )<sub>3</sub> (配列番号 3) のうちの 1 つである、項目 1 4 3 に記載の組成物

。

(項目 1 4 5)

溶液が約 3 . 7 の p H を有し、前記自己組織化ペプチドが ( I E I K )<sub>3</sub> I (配列番号 2) である、項目 1 4 3 に記載の組成物。

(項目 1 4 6 )

緩衝液をさらに含む、項目 1 2 0 に記載の組成物。

(項目 1 4 7 )

前記緩衝液が少なくとも 2 種の塩を含む、項目 1 4 6 に記載の組成物。

(項目 1 4 8 )

前記緩衝液が pH 7 . 2 である、項目 1 4 7 に記載の組成物。

(項目 1 4 9 )

前記緩衝液が pH 7 . 4 である、項目 1 4 7 に記載の組成物。

(項目 1 5 0 )

前記緩衝液がアルカリ緩衝液である、項目 1 4 6 に記載の組成物。

(項目 1 5 1 )

塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、および塩化カルシウムのうちの少なくとも 1 つを約 0 . 1 5 M で含む、項目 1 2 0 に記載の組成物。

(項目 1 5 2 )

約 0 . 6 M から約 1 . 2 M の間の塩を含み、前記自己組織化ペプチドが ( R A D A )<sub>4</sub>

(配列番号 1) である、項目 1 5 1 に記載の組成物。

(項目 1 5 3 )

約 0 . 0 2 M から約 0 . 0 4 M の間の塩を含み、前記自己組織化ペプチドが ( I E I K )<sub>3</sub> I (配列番号 2) である、項目 1 5 1 に記載の組成物。

(項目 1 5 4 )

約 0 . 1 M から約 0 . 4 M の間の塩を含み、前記自己組織化ペプチドが ( K L D L )<sub>3</sub>

(配列番号 3) である、項目 1 5 1 に記載の組成物。

(項目 1 5 5 )

被験体において前記肺大気胞を治療するために使用される、項目 1 1 9 に記載の組成物。

(項目 1 5 6 )

前記被験体が哺乳動物である、項目 1 5 5 に記載の組成物。

(項目 1 5 7 )

前記被験体がヒトである、項目 1 5 6 に記載の組成物。

(項目 1 5 8 )

前記自己組織化ペプチドが、疎水性アミノ酸と親水性アミノ酸が交互に現れる約 1 2 ~ 約 1 6 アミノ酸を含む、項目 1 1 9 に記載の組成物。

(項目 1 5 9 )

少なくとも 1 種の生物学的に活性な薬剤をさらに含む、項目 1 1 9 に記載の組成物。

(項目 1 6 0 )

被験体における肺大気胞の治療を容易にする方法であって、

前記肺大気胞を治療するために、肺の標的エリアにおける生理的条件下でハイドロゲルバリアを形成するための有効量および有効濃度の約 7 アミノ酸 ~ 約 3 2 アミノ酸を含む自己組織化ペプチドを含む溶液を提供するステップと、

前記溶液を前記肺の前記標的エリアに、前記標的エリア内に配置した送達デバイスを通じて前記溶液を導入することによって投与するための指示を提供するステップとを含む、方法。

(項目 1 6 1 )

前記肺大気胞が治療される前記標的エリアの少なくとも一部を含む領域を可視化するための指示を提供するステップをさらに含む、項目 1 6 0 に記載の方法。

(項目 1 6 2 )

前記標的エリアの少なくとも一部を含む前記領域を可視化するための指示を提供するステップが、

前記肺大気胞を治療するための前記肺の前記標的エリアを同定するステップ、

前記送達デバイスを導入するステップ、

前記送達デバイスの末端を前記標的エリア内に配置するステップ、  
前記溶液を投与するステップ、  
前記送達デバイスを前記肺から除去するステップ、および  
前記送達デバイスを除去するステップの後に前記肺大気胞をモニタリングするステップ  
のうちの少なくとも1つの間に前記領域を可視化するための指示を提供することを含む、  
項目161に記載の方法。

(項目163)

前記溶液を投与するステップの後約1分～約5分の時間内に前記領域を可視化するため  
の指示を提供するステップをさらに含む、項目162に記載の方法。

(項目164)

前記肺の前記標的エリアの寸法に一部基づいて前記有効量および前記有効濃度の少なく  
とも一方を調製するための指示を提供するステップをさらに含む、項目160に記載の方  
法。

(項目165)

前記有効量が標的エリア  $1 \text{ cm}^2$  当たりおよそ  $1 \text{ mL}$  である、項目164に記載の方法  
。

(項目166)

前記自己組織化ペプチドが、 $(\text{RAD A})_4$  (配列番号1)、 $(\text{IEIK})_3 \text{I}$  (配列  
番号2)、および $(\text{KLDL})_3$  (配列番号3)からなる群より選択される、項目160  
に記載の方法。

(項目167)

前記肺大気胞を治療するのに有効な濃度が、約0.1重量/体積パーセント～約3重量  
/体積パーセントペプチドの範囲の濃度を含む、項目166に記載の方法。

(項目168)

前記肺大気胞を治療するために有効な量が、約0.1 mL～約5 mLの範囲の体積を含  
む、項目167に記載の方法。

(項目169)

前記標的エリアの周囲のエリアをモニタリングするための指示を提供するステップをさ  
らに含む、項目160に記載の方法。

(項目170)

外科手技後に前記溶液および使用のための指示を提供するステップをさらに含む、項目  
160に記載の方法。

(項目171)

自己組織化ペプチドを含む溶液を提供するステップが、前記肺大気胞を治療するために  
生理的条件下でハイドロゲルバリアを形成するための有効濃度を有するペプチド溶液を調  
製するための指示を提供することを含む、項目160に記載の方法。

(項目172)

複数の自己組織化ペプチドから本質的になる肉眼で見える足場であって、前記自己組織  
化ペプチドのそれぞれが、肺大気胞を治療するために肺の標的エリア内に配置することが  
可能な有効量の約7アミノ酸～約32アミノ酸を含む、肉眼で見える足場。

(項目173)

前記複数のペプチドのそれぞれが、 $(\text{RAD A})_4$  (配列番号1)、 $(\text{IEIK})_3 \text{I}$  (配列  
番号2)、および $(\text{KLDL})_3$  (配列番号3)のうちの1つを含む、項目172  
に記載の肉眼で見える足場。

(項目174)

約10ナノメートル～約20ナノメートルの直径を有するナノファイバーを含む、項目  
173に記載の肉眼で見える足場。