

【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26年8月7日 (2014.8.7)

【公表番号】特表2013-531680(P2013-531680A)

【公表日】平成25年8月8日 (2013.8.8)

【年通号数】公開・登録公報2013-042

【出願番号】特願2013-518815(P2013-518815)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/107 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/44 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/06 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/44

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/06

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 31/00

C 1 2 N 15/00 Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成26年6月20日 (2014.6.20)

【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】

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成したRNA分子を含む組成物であって、該粒子は、

(a) 25 で液相である油コア、および

(b) カチオン性脂質

を含む、組成物。

【請求項 2】

前記粒子が界面活性剤をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記界面活性剤が非イオン性界面活性剤である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記界面活性剤が、ソルビタントリオレート、もしくはポリソルベート 80、またはこれらの組合せである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.01% ~ 約 2.5% (v/v) の非イオン性界面活性剤を含む、請求項 3 または 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記界面活性剤が、前記水中油型エマルジョンの水相中に存在する、請求項 3 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

約 0.2% ~ 約 9% (v/v) の油を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記油コアが、ダイズ油、ヒマワリ油、オリーブ油、スクアレン、スクアラン、またはこれらの組合せを含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記カチオン性脂質が、1, 2 - ジオレオイルオキシ - 3 - (トリメチルアンモニオ) プロパン (DOTAP)、3 - [N - (N', N' - ジメチルアミノエタン) - カルバモイル] コレステロール (DC コレステロール)、ジメチルジオクタデシルアンモニウム (DDA)、1, 2 - ジミリストイル - 3 - トリメチルアンモニウムプロパン (DMTAP)、ジパルミトイル (C₁₆:₀) トリメチルアンモニウムプロパン (DPTAP)、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン (DSTAP)、N - [1 - (2, 3 - ジオレイルオキシ) プロピル] - N, N, N - トリメチルアンモニウムクロリド (DOTMA)、N, N - ジオレオイル - N, N - ジメチルアンモニウムクロリド (DODAC)、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - エチルホスホコリン (DOEPC)、1, 2 - ジオレオイル - 3 - ジメチルアンモニウム - プロパン (DODAP)、1, 2 - ジリノレイルオキシ - 3 - ジメチルアミノプロパン (DLinDMA) からなる群より選択される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記カチオン性脂質が DOTAP であり、前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.5 mg/ml ~ 約 5 mg/ml の DOTAP を含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記カチオン性脂質が DC コレステロールであり、前記組成物が、約 0.1 mg/ml ~ 約 5 mg/ml の DC コレステロールを含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記カチオン性脂質が DDA であり、前記組成物が、約 0.1 mg/ml ~ 約 5 mg/ml の DDA を含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記カチオン性脂質がDOTMAであり、前記組成物が、約0.5mg/ml～約5mg/mlのDOTMAを含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項 14】

前記カチオン性脂質がDOEPCであり、前記組成物が、約0.5mg/ml～約5mg/mlのDOEPCを含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項 15】

前記カチオン性脂質がDODACであり、前記組成物が、約0.5mg/ml～約5mg/mlのDODACを含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項 16】

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、該水中油型エマルジョンの水相中にポリマーをさらに含む、請求項1から15までのいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記ポリマーがポロキサマーである、請求項16に記載の組成物。

【請求項 18】

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約0.1%～約10%(v/v)のポリマーを含む、請求項16または17に記載の組成物。

【請求項 19】

前記RNA分子が、抗原をコードする自己複製RNA分子である、請求項1から18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記エマルジョンの粒子の平均直径が200nm以下である、請求項1から19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記エマルジョンのN/P比が4:1～14:1である、請求項1から20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記エマルジョンの粒子の平均直径が約80nm～約180nmであり、前記エマルジョンのN/P比が少なくとも4:1である、請求項1から21のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

請求項1から22のいずれか一項に記載の組成物であって、該組成物が、緩衝化されており、かつ約6.0～約8.0のpHを有する、組成物。

【請求項 24】

前記pHが約6.2～約6.8である、請求項23に記載の組成物。

【請求項 25】

請求項1から24のいずれか一項に記載の組成物であって、該組成物が無機塩をさらに含み、無機塩の濃度が30mM以下である、組成物。

【請求項 26】

請求項1から25のいずれか一項に記載の組成物であって、該組成物が、非イオン性等張化剤をさらに含む、組成物。

【請求項 27】

前記非イオン性等張化剤が、糖もしくは糖アルコールまたはこれらの組み合わせである、請求項26に記載の組成物。

【請求項 28】

前記非イオン性等張化剤が、約280mM～約300mMの濃度で存在する、請求項26または27に記載の組成物。

【請求項 29】

前記組成物が、等張性である、請求項1から28のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物であって、該粒子は、

- (a) 油コア、
- (b) カチオン性脂質、および
- (c) リン脂質

を含む、組成物。

【請求項 3 1】

前記リン脂質が、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスファチジルエタノールアミン (D O P E)、卵ホスファチジルコリン (卵 P C)、1, 2 - ジフィタノイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (D P y P E)、またはこれらの組合せである、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記負に荷電した分子が、抗原をコードする核酸分子である、請求項 3 0 または 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記核酸分子が R N A 分子である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物を調製する方法であって、該方法は、

- (a) カチオン性水中油型エマルジョンであって、該エマルジョンの粒子は、
 - (i) 2 5 で液相である油コア、および
 - (i i) カチオン性脂質、ならびに必要に応じて
 - (i i i) リン脂質

を含む、カチオン性水中油型エマルジョンと、

- (b) 負に荷電した分子を含む水性溶液と

を提供するステップと、

該負に荷電した分子が該カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成するように、(a) と (b) とを合わせるステップと

を含む、方法。

【請求項 3 5】

前記負に荷電した分子が、抗原をコードする核酸分子である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記核酸分子が R N A 分子である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記 R N A 分子が自己複製 R N A 分子である、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記カチオン性水中油型エマルジョンおよび前記水性溶液が、約 1 : 1 (v / v) の比で合わされる、請求項 3 4 から 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

免疫応答を生じさせるための薬剤の製造における、請求項 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 4 0】

免疫応答を生じさせるために使用される、請求項 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 6 5 】

本発明はまた、療法において使用するための本明細書に記載される医薬組成物、および免疫応答を強化するか、または生じさせるための薬剤を製造するための、本明細書に記載される医薬組成物の使用に関する。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成したRNA分子を含む組成物であって、該粒子は、

(a) 2 5 で液相である油コア、および

(b) カチオン性脂質

を含む、組成物。

(項目 2)

前記油コアが 4 で液相である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 3)

前記粒子が界面活性剤をさらに含む、項目 1 または 2 に記載の組成物。

(項目 4)

前記界面活性剤が非イオン性界面活性剤である、項目 3 に記載の組成物。

(項目 5)

前記界面活性剤が、SPAN 8 5 (ソルビタントリオレエート)、Tween 8 0 (ポリソルベート 8 0)、またはこれらの組合せである、項目 3 または 4 に記載の組成物。

(項目 6)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0 . 0 1 % ~ 約 2 . 5 % (v / v) の界面活性剤を含む、項目 3 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 7)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0 . 0 8 % (v / v) の Tween 8 0 を含む、項目 3 から 6 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0 . 5 % (v / v) の Tween 8 0、および約 0 . 5 % (v / v) の SPAN 8 5 を含む、項目 3 から 6 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 9)

約 0 . 0 0 5 % ~ 約 1 . 2 5 % (v / v) の界面活性剤を含む、項目 3 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 0)

約 0 . 0 4 % (v / v) の Tween 8 0 を含む、項目 3 から 5 および 9 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 1)

約 0 . 2 5 % (v / v) の Tween 8 0、および約 0 . 2 5 % (v / v) の SPAN 8 5 を含む、項目 3 から 5 および 9 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 2)

前記界面活性剤がポリエチレングリコール (PEG) - 脂質である、項目 3 または 4 に記載の組成物。

(項目 1 3)

前記界面活性剤が、ポリエチレングリコール (PEG)₂₀₀₀PE、PEG₅₀₀₀PE、PEG₁₀₀₀DMG、PEG₂₀₀₀DMG、PEG₃₀₀₀DMG、またはこれらの組合せである、項目 1 2 に記載の組成物。

(項目 1 4)

前記油コアが、ヒマシ油、ヤシ油、トウモロコシ油、綿実油、月見草油、魚油、ホホバ油、ラード油、亜麻仁油、オリーブ油、ラッカセイ油、サフラワー油、ゴマ油、ダイズ油、スクアレン、ヒマワリ油、コムギ胚芽油、および鉱油からなる群より選択される油を含

む、項目 3 から 13 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 15)

前記油コアが、ダイズ油、ヒマワリ油、オリーブ油、スクアレン、スクアラン、またはこれらの組合せを含む、項目 3 から 14 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 16)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.2% ~ 約 20% (v/v) の油を含む、項目 3 から 15 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 17)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 4% ~ 約 5% (v/v) の油を含む、項目 3 から 16 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 18)

約 0.1% ~ 約 10% (v/v) の油を含む、項目 3 から 15 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 19)

約 2% ~ 約 2.5% (v/v) の油を含む、項目 3 から 16 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 20)

前記粒子がリン脂質をさらに含む、項目 1 または 2 に記載の組成物。

(項目 21)

前記リン脂質が、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジルエタノールアミン(DOPE)、卵ホスファチジルコリン(卵PC)、1,2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DPyPE)、またはこれらの組合せである、項目 20 に記載の組成物。

(項目 22)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.1 mg/ml ~ 約 10 mg/ml の DOPE を含む、項目 20 または 21 に記載の組成物。

(項目 23)

約 0.05 mg/ml ~ 約 5 mg/ml の DOPE を含む、項目 20 または 21 に記載の組成物。

(項目 24)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.1 mg/ml ~ 約 10 mg/ml の卵 PC を含む、項目 20 または 21 に記載の組成物。

(項目 25)

約 0.05 mg/ml ~ 約 5 mg/ml の卵 PC を含む、項目 20 または 21 に記載の組成物。

(項目 26)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.1 mg/ml ~ 約 10 mg/ml の DPyPE を含む、項目 20 または 21 に記載の組成物。

(項目 27)

約 0.05 mg/ml ~ 約 5 mg/ml の DPyPE を含む、項目 20 または 21 に記載の組成物。

(項目 28)

前記油コアが、ヒマシ油、ヤシ油、トウモロコシ油、綿実油、月見草油、魚油、ホホバ油、ラード油、亜麻仁油、オリーブ油、ラッカセイ油、サフラワー油、ゴマ油、ダイズ油、スクアレン、ヒマワリ油、コムギ胚芽油、および鉱油からなる群より選択される油を含む、項目 20 から 27 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 29)

前記油コアが、ダイズ油、ヒマワリ油、オリーブ油、スクアレン、スクアラン、またはこれらの組合せを含む、項目 20 から 28 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 30)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.2% ~ 約 20% (v/v) の油を含む、項目 20 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 31)

約 0.1% ~ 約 10% (v/v) の油を含む、項目 20 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 32)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、該エマルジョンの水相中にポリマーまたは界面活性剤をさらに含む、項目 1 または 2 に記載の組成物。

(項目 33)

前記ポリマーがポロキサマーである、項目 32 に記載の組成物。

(項目 34)

前記ポリマーが Pluronic (登録商標) F127 である、項目 32 または 33 に記載の組成物。

(項目 35)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.1% ~ 約 10% (v/v) のポリマーを含む、項目 32 から 34 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 36)

ポリマーまたは界面活性剤をさらに含む、項目 1 または 2 に記載の組成物。

(項目 37)

前記ポリマーがポロキサマーである、項目 36 に記載の組成物。

(項目 38)

前記ポリマーが Pluronic (登録商標) F127 である、項目 36 または 37 に記載の組成物。

(項目 39)

約 0.1% ~ 約 10% (w/v) ポリマーを含む、項目 36 から 38 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 40)

前記油コアが、ヒマシ油、ヤシ油、トウモロコシ油、綿実油、月見草油、魚油、ホホバ油、ラード油、亜麻仁油、オリーブ油、ラッカセイ油、サフラワー油、ゴマ油、ダイズ油、スクアレン、ヒマワリ油、コムギ胚芽油、および鉱油からなる群より選択される油を含む、項目 32 から 39 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 41)

前記油コアが、ダイズ油、ヒマワリ油、オリーブ油、スクアレン、スクアラン、またはこれらの組合せを含む、項目 32 から 40 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 42)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.2% ~ 約 20% (v/v) の油を含む、項目 32 から 41 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 43)

約 0.1% ~ 約 10% (v/v) の油を含む、項目 32 から 41 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 44)

前記カチオン性脂質が、1, 2 - ジオレオイルオキシ - 3 - (トリメチルアンモニオ) プロパン (DOTAP)、3 - [N - (N', N' - ジメチルアミノエタン) - カルバモイル] コレステロール (DC コレステロール)、ジメチルジオクタデシルアンモニウム (DDA)、1, 2 - ジミリストイル - 3 - トリメチルアンモニウムプロパン (DMTAP)、ジパルミトイル (C_{16:0}) トリメチルアンモニウムプロパン (DPTAP)、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン (DSTAP)、および米国仮特許出願第 61/284, 787 号に開示された脂質 E0001 ~ E0118 からなる群より選択される、項目 1 から 43 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 45)

前記カチオン性脂質が、1, 2 - ジオレオイルオキシ - 3 - (トリメチルアンモニオ) プロパン (DOTAP)、3 - [N - (N', N' - ジメチルアミノエタン) - カルバモイル] コレステロール (DC コレステロール)、ジメチルジオクタデシルアンモニウム (DDA)、1, 2 - ジミリストイル - 3 - トリメチルアンモニウムプロパン (DMTAP)、ジパルミトイル (C_{16:0}) トリメチルアンモニウムプロパン (DPTAP)、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン (DSTAP)、N - [1 - (2, 3 - ジオレイルオキシ) プロピル] - N, N, N - トリメチルアンモニウムクロリド (DOTMA)、N, N - ジオレオイル - N, N - ジメチルアンモニウムクロリド (DODAC)、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - エチルホスホコリン (DOEPC)、1, 2 - ジオレオイル - 3 - ジメチルアンモニウム - プロパン (DODAP)、1, 2 - ジリノレイルオキシ - 3 - ジメチルアミノプロパン (DLiDMA)、および米国仮特許出願第 61 / 284, 787 号に開示された脂質 E 0001 ~ E 0118 からなる群より選択される、項目 1 から 43 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 46)

前記カチオン性脂質が DOTAP である、項目 1 から 45 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 47)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.8 mg/ml ~ 約 3.0 mg/ml の DOTAP を含む、項目 46 に記載の組成物。

(項目 48)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.8 mg/ml ~ 約 1.6 mg/ml の DOTAP を含む、項目 46 または 47 に記載の組成物。

(項目 49)

約 0.4 mg/ml ~ 約 1.5 mg/ml の DOTAP を含む、項目 46 に記載の組成物。

(項目 50)

約 0.4 mg/ml ~ 約 0.8 mg/ml の DOTAP を含む、項目 43 または 44 に記載の組成物。

(項目 51)

前記カチオン性脂質が DC コレステロールである、項目 1 から 45 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 52)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.62 mg/ml ~ 約 4.92 mg/ml の DC コレステロールを含む、項目 51 に記載の組成物。

(項目 53)

約 0.31 mg/ml ~ 約 2.46 mg/ml の DC コレステロールを含む、項目 51 に記載の組成物。

(項目 54)

前記カチオン性脂質が DDA である、項目 1 から 45 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 55)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.73 mg/ml ~ 約 1.45 mg/ml の DDA を含む、項目 54 に記載の組成物。

(項目 56)

約 0.365 mg/ml ~ 約 1.725 mg/ml の DDA を含む、項目 54 に記載の組成物。

(項目 57)

前記カチオン性脂質が DOTMA である、項目 1 から 45 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 58)

約 0.4 mg/ml ~ 約 0.8 mg/ml の DOTMA を含む、項目 57 に記載の組成物。

物。

(項目 59)

前記カチオン性脂質がDOEPCである、項目1から45のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 60)

約0.4mg/ml～約0.9mg/mlのDOEPCを含む、項目59に記載の組成物。

(項目 61)

前記カチオン性脂質がDODACである、項目1から45のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 62)

約0.365mg/ml～約0.725mg/mlのDODACを含む、項目61に記載の組成物。

(項目 63)

約280mM～約300mMのスクロース、マンニトール、トレハロース、スクロース、ソルビトール、またはデキストロースを含む、項目1から62のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 64)

約280mMのスクロース、約10mMのNaCl、約1mMのクエン酸塩、および約0.5%(w/v)のPluronic F127を含む、項目1から63のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 65)

前記RNA分子が、抗原をコードする自己複製RNA分子である、項目1から64のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 66)

前記自己複製RNAがアルファウイルス由来RNAレプリコンである、項目65に記載の組成物。

(項目 67)

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物であって、該カチオン性水中油型エマルジョンは、

(a) 約0.5%(v/v)の油、および

(b) カチオン性脂質

を含む、組成物。

(項目 68)

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物であって、

(a) 約0.25%(v/v)の油、および

(b) カチオン性脂質

を含む、組成物。

(項目 69)

前記負に荷電した分子が、抗原をコードする核酸分子である、項目67または68に記載の組成物。

(項目 70)

前記核酸分子がRNA分子である、項目69に記載の組成物。

(項目 71)

前記RNA分子が自己複製RNA分子である、項目70に記載の組成物。

(項目 72)

前記自己複製RNAがアルファウイルス由来RNAレプリコンである、項目71に記載の組成物。

(項目 73)

前記粒子が界面活性剤をさらに含む、項目 67 から 72 のいずれか一項に記載の組成物

。

(項目 74)

前記界面活性剤が非イオン性界面活性剤である、項目 73 に記載の組成物。

(項目 75)

前記界面活性剤が、SPAN85 (ソルビタントリオレート)、Tween80 (ポリソルベート80)、またはこれらの組合せである、項目 73 または 74 に記載の組成物

。

(項目 76)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.01% ~ 約 2.5% (v/v) の界面活性剤を含む、項目 73 から 75 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 77)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.08% (v/v) の Tween80 を含む、項目 73 から 76 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 78)

約 0.005% ~ 約 1.25% (v/v) の界面活性剤を含む、項目 73 から 75 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 79)

約 0.04% (v/v) の Tween80 を含む、項目 73 から 75 および 78 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 80)

前記カチオン性脂質が、1, 2 - ジオレオイルオキシ - 3 - (トリメチルアンモニオ) プロパン (DOTAP)、3 - [N - (N', N' - ジメチルアミノエタン) - カルバモイル] コレステロール (DC コレステロール)、ジメチルジオクタデシルアンモニウム (DDA)、1, 2 - ジミリストイル - 3 - トリメチルアンモニウムプロパン (DMTAP)、ジパルミトイル (C_{16:0}) トリメチルアンモニウムプロパン (DPTAP)、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン (DSTAP)、および米国仮特許出願第 61/284, 787 号に開示された脂質 E0001 ~ E0118 からなる群より選択される、項目 67 から 79 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 81)

前記カチオン性脂質が、1, 2 - ジオレオイルオキシ - 3 - (トリメチルアンモニオ) プロパン (DOTAP)、3 - [N - (N', N' - ジメチルアミノエタン) - カルバモイル] コレステロール (DC コレステロール)、ジメチルジオクタデシルアンモニウム (DDA)、1, 2 - ジミリストイル - 3 - トリメチルアンモニウムプロパン (DMTAP)、ジパルミトイル (C_{16:0}) トリメチルアンモニウムプロパン (DPTAP)、ジステアロイルトリメチルアンモニウムプロパン (DSTAP)、N - [1 - (2, 3 - ジオレイルオキシ) プロピル] - N, N, N - トリメチルアンモニウムクロリド (DOTMA)、N, N - ジオレオイル - N, N - ジメチルアンモニウムクロリド (DODAC)、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - エチルホスホコリン (DOEPC)、1, 2 - ジオレオイル - 3 - ジメチルアンモニウム - プロパン (DODAP)、1, 2 - ジリノレイルオキシ - 3 - ジメチルアミノプロパン (DLinDMA)、および米国仮特許出願第 61/284, 787 号に開示された脂質 E0001 ~ E0118 からなる群より選択される、項目 67 から 79 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 82)

前記カチオン性脂質が DOTAP である、項目 67 から 81 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 83)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.8 mg/ml ~ 約 3.0 mg/ml の DOTAP を含む、項目 82 に記載の組成物。

(項目 84)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.8 mg/ml ~ 約 1.6 mg/ml の DOTAP を含む、項目 82 または 83 に記載の組成物。

(項目 85)

約 0.4 mg/ml ~ 約 1.5 mg/ml の DOTAP を含む、項目 82 に記載の組成物。

(項目 86)

約 0.4 mg/ml ~ 約 0.8 mg/ml の DOTAP を含む、項目 82 または 85 に記載の組成物。

(項目 87)

前記カチオン性脂質が DC コレステロールである、項目 67 から 81 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 88)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.62 mg/ml ~ 約 4.92 mg/ml の DC コレステロールを含む、項目 87 に記載の組成物。

(項目 89)

約 0.31 mg/ml ~ 約 2.46 mg/ml の DC コレステロールを含む、項目 87 に記載の組成物。

(項目 90)

前記カチオン性脂質が DDA である、項目 67 から 81 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 91)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.73 mg/ml ~ 約 1.45 mg/ml の DDA を含む、項目 90 に記載の組成物。

(項目 92)

約 0.365 mg/ml ~ 約 1.725 mg/ml の DDA を含む、項目 90 に記載の組成物。

(項目 93)

前記カチオン性脂質が DOTMA である、項目 67 から 81 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 94)

約 0.4 mg/ml ~ 約 0.8 mg/ml の DOTMA を含む、項目 93 に記載の組成物。

(項目 95)

前記カチオン性脂質が DOEPC である、項目 67 から 81 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 96)

約 0.4 mg/ml ~ 約 0.9 mg/ml の DOEPC を含む、項目 95 に記載の組成物。

(項目 97)

前記カチオン性脂質が DODAC である、項目 67 から 81 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 98)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.365 mg/ml ~ 約 0.725 mg/ml の DODAC を含む、項目 97 に記載の組成物。

(項目 99)

前記油コアが 25 で液相である、項目 67 から 98 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 100)

前記油コアが 4 で液相である、項目 67 から 99 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 101)

前記油が、ヒマシ油、ヤシ油、トウモロコシ油、綿実油、月見草油、魚油、ホホバ油、

ラード油、亜麻仁油、オリーブ油、ラッカセイ油、サフラワー油、ゴマ油、ダイズ油、スクアレン、ヒマワリ油、コムギ胚芽油、鉱油、またはこれらの組合せである、項目 67 から 100 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 102)

前記油が、ダイズ油、ヒマワリ油、オリーブ油、スクアレン、またはこれらの組合せである、項目 67 から 101 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 103)

約 280 mM ~ 約 300 mM のスクロース、マンニトール、トレハロース、スクロース、ソルビトール、またはデキストロースを含む、項目 67 から 102 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 104)

約 280 mM のスクロース、約 10 mM の NaCl、約 1 mM のクエン酸塩、および約 0.5% (w/v) の Pluronic F127 を含む、項目 67 から 103 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 105)

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物であって、該粒子は、

(a) 油コア、

(b) カチオン性脂質、および

(c) リン脂質

を含む、組成物。

(項目 106)

前記リン脂質が 1,2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DPyPE)である、項目 105 に記載の組成物。

(項目 107)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.1 mg/ml ~ 約 10 mg/ml の DPyPE を含む、項目 106 に記載の組成物。

(項目 108)

約 0.05 mg/ml ~ 約 5 mg/ml の DPyPE を含む、項目 106 に記載の組成物。

(項目 109)

前記リン脂質が卵PCである、項目 105 に記載の組成物。

(項目 110)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.1 mg/ml ~ 約 10 mg/ml の卵PCを含む、項目 109 に記載の組成物。

(項目 111)

約 0.05 mg/ml ~ 約 5 mg/ml の卵PCを含む、項目 109 に記載の組成物。

(項目 112)

前記リン脂質がDOPEである、項目 105 に記載の組成物。

(項目 113)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0.1 mg/ml ~ 約 10 mg/ml のDOPEを含む、項目 112 に記載の組成物。

(項目 114)

約 0.05 mg/ml ~ 約 5 mg/ml のDOPEを含む、項目 112 に記載の組成物。

(項目 115)

前記負に荷電した分子が、抗原をコードする核酸分子である、項目 105 から 114 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 116)

前記核酸分子がRNA分子である、項目 115 に記載の組成物。

(項目 1 1 7)

前記 R N A 分子が自己複製 R N A 分子である、項目 1 1 6 に記載の組成物。

(項目 1 1 8)

前記自己複製 R N A がアルファウイルス由来 R N A レプリコンである、項目 1 1 7 に記載の組成物。

(項目 1 1 9)

前記油コアが、ヒマシ油、ヤシ油、トウモロコシ油、綿実油、月見草油、魚油、ホホバ油、ラード油、亜麻仁油、オリーブ油、ラッカセイ油、サフラワー油、ゴマ油、ダイズ油、スクアレン、ヒマワリ油、コムギ胚芽油、および鉱油からなる群より選択される油を含む、項目 1 0 5 から 1 1 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 2 0)

前記油コアが、ダイズ油、ヒマワリ油、オリーブ油、またはスクアレンを含む、項目 1 0 5 から 1 1 9 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 2 1)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0 . 2 % ~ 約 2 0 % (v / v) の油を含む、項目 1 0 5 から 1 2 0 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 2 2)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 4 % ~ 約 5 % (v / v) の油を含む、項目 1 0 5 から 1 2 1 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 2 3)

約 0 . 1 % ~ 約 1 0 % (v / v) の油を含む、項目 1 0 5 から 1 2 0 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 2 4)

約 2 % ~ 約 2 . 5 % (v / v) の油を含む、項目 1 0 5 から 1 2 0 および 1 2 3 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 2 5)

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物であって、該粒子は、

(a) 油コア、および

(b) D O T A P

を含み、該水中油型エマルジョンは、約 0 . 8 m g / m l ~ 約 3 . 0 m g / m l の D O T A P を含む、組成物。

(項目 1 2 6)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0 . 8 m g / m l の D O T A P を含む、項目 1 2 5 に記載の組成物。

(項目 1 2 7)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 1 . 2 m g / m l の D O T A P を含む、項目 1 2 5 に記載の組成物。

(項目 1 2 8)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 1 . 4 m g / m l の D O T A P を含む、項目 1 2 5 に記載の組成物。

(項目 1 2 9)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 1 . 6 m g / m l の D O T A P を含む、項目 1 2 5 に記載の組成物。

(項目 1 3 0)

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物であって、該粒子は、

(a) 油コア、および

(b) D O T A P

を含み、該組成物は、約 0 . 4 m g / m l ~ 約 1 . 5 m g / m l の D O T A P を含む、組

成物。

(項目 1 3 1)

約 0.4 mg/ml の DOTAP を含む、項目 1 3 0 に記載の組成物。

(項目 1 3 2)

約 0.6 mg/ml の DOTAP を含む、項目 1 3 0 に記載の組成物。

(項目 1 3 3)

約 0.7 mg/ml の DOTAP を含む、項目 1 3 0 に記載の組成物。

(項目 1 3 4)

約 0.8 mg/ml の DOTAP を含む、項目 1 3 0 に記載の組成物。

(項目 1 3 5)

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物であって、該粒子は、

(a) 油コア、および

(b) DC コレステロール

を含み、該水中油型エマルジョンは、約 2.46 mg/ml ~ 約 4.92 mg/ml の DC コレステロールを含む、組成物。

(項目 1 3 6)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 2.46 mg/ml の DC コレステロールを含む、項目 1 3 5 に記載の組成物。

(項目 1 3 7)

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物であって、該粒子は、

(a) 油コア、および

(b) DC コレステロール

を含み、該組成物は、約 1.23 mg/ml ~ 約 2.46 mg/ml の DC コレステロールを含む、組成物。

(項目 1 3 8)

約 1.23 mg/ml の DC コレステロールを含む、項目 1 3 5 に記載の組成物。

(項目 1 3 9)

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物であって、該粒子は、

(a) 油コア、および

(b) DDA

を含み、該水中油型エマルジョンは、約 0.73 mg/ml ~ 約 1.45 mg/ml の DDA を含む、組成物。

(項目 1 4 0)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 1.45 mg/ml の DDA を含む、項目 1 3 9 に記載の組成物。

(項目 1 4 1)

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物であって、該粒子は、

(a) 油コア、および

(b) DDA

を含み、該組成物は、約 0.365 mg/ml ~ 約 0.725 mg/ml の DDA を含む、組成物。

(項目 1 4 2)

約 0.725 mg/ml の DDA を含む、項目 1 3 9 に記載の組成物。

(項目 1 4 3)

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物であって、該粒子は、

(a) 油コア、および

(b) D O T M A

を含み、該組成物は、約 0 . 4 m g / m l ~ 約 0 . 8 m g / m l の D O T M A を含む、組成物。

(項目 1 4 4)

約 0 . 6 7 5 m g / m l の D O T M A を含む、項目 1 4 3 に記載の組成物。

(項目 1 4 5)

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物であって、該粒子は、

(a) 油コア、および

(b) D O E P C

を含み、該組成物は、約 0 . 4 m g / m l ~ 約 0 . 9 m g / m l の D O E P C を含む、組成物。

(項目 1 4 6)

約 0 . 8 5 m g / m l の D O E P C を含む、項目 1 4 5 に記載の組成物。

(項目 1 4 7)

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物であって、該粒子は、

(a) 油コア、および

(b) D O D A C

を含み、該組成物は、約 0 . 3 6 5 m g / m l ~ 約 0 . 7 2 5 m g / m l の D O D A C を含む、組成物。

(項目 1 4 8)

約 0 . 5 8 5 m g / m l の D O D A C を含む、項目 1 0 6 に記載の組成物。

(項目 1 4 9)

カチオン性水中油型エマルジョンの粒子と複合体を形成した負に荷電した分子を含む組成物を調製する方法であって、

A . カチオン性水中油型エマルジョンを調製するステップであって、該エマルジョンは、

(1) 約 0 . 2 % ~ 約 2 0 % (v / v) の油、

(2) 約 0 . 0 1 % ~ 約 2 . 5 % (v / v) の界面活性剤、ならびに

(3) カチオン性脂質であって、

i . 約 0 . 8 m g / m l ~ 約 1 . 6 m g / m l の D O T A P、

i i . 約 2 . 4 6 m g / m l ~ 約 4 . 9 2 m g / m l の D C コレステロール、

i i i . 約 0 . 7 3 m g / m l ~ 約 1 . 4 5 m g / m l の D D A、

i v . 約 0 . 8 m g / m l ~ 約 1 . 6 m g / m l の D O T M A、

v . 約 0 . 8 m g / m l ~ 約 1 . 8 m g / m l の D O E P C、および

v i . 約 0 . 7 3 m g / m l ~ 約 1 . 4 5 m g / m l の D O D A C

からなる群より選択される、カチオン性脂質

を含む、ステップと、

B . 該負に荷電した分子が該エマルジョンの該粒子と複合体を形成するように、該負に荷電した分子を該カチオン性水中油型エマルジョンに添加するステップと

を含む、方法。

(項目 1 5 0)

前記負に荷電した分子が、抗原をコードする核酸分子である、項目 1 4 9 に記載の方法

。

(項目 1 5 1)

前記核酸分子が R N A 分子である、項目 1 5 0 に記載の方法。

(項目 1 5 2)

前記 R N A 分子が自己複製 R N A 分子である、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 5 3)

R N A - カチオン性粒子複合体の R N A 分子が、複合体を形成していない R N A 分子と比較した場合に、R N a s e 分解に対してより耐性である、項目 1 5 1 または 1 5 2 に記載の方法。

(項目 1 5 4)

ステップ B が、

(1) 前記 R N A 分子および P l u r o n i c (登録商標) F 1 2 7 を含む溶液を調製することと、

(2) 該 R N A / P l u r o n i c (登録商標) F 1 2 7 溶液を前記水中油型エマルジョンに添加することと

を含む、項目 1 5 1 から 1 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 5)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、

(1) 前記油および前記カチオン性脂質を合わせることによって、該エマルジョンの油相を形成するステップと、

(2) 該エマルジョンの水相を提供するステップと、

(3) 均質化によって該水相中に該油相を分散させるステップと

を含むプロセスによって調製される、項目 1 4 9 から 1 5 4 に記載の方法。

(項目 1 5 6)

前記油相および前記水相が合わされる前に、該油相にジクロロメタン (D C M) を添加するステップをさらに含む、項目 1 5 5 に記載の方法。

(項目 1 5 7)

D C M 中に前記カチオン性脂質を溶解させるステップをさらに含む、項目 1 5 5 または 1 5 6 に記載の方法。

(項目 1 5 8)

均質化の前に D C M を蒸発させるステップをさらに含む、項目 1 5 6 または 1 5 7 に記載の方法。

(項目 1 5 9)

均質化の後に D C M を蒸発させるステップをさらに含む、項目 1 5 6 または 1 5 7 に記載の方法。

(項目 1 6 0)

ステップ A が、

(1) 前記カチオン性脂質を適当な溶媒と混合することによって、リボソーム懸濁物を形成することと、

(2) 該リボソーム懸濁物を、前記油、前記界面活性剤、および水性溶液と混合することによって、水中油型エマルジョンを形成することと

を含む、項目 1 4 9 から 1 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 1)

ステップ B が、

(i) R N A 分子を含む水性溶液を提供することと、

(i i) 前記カチオン性水中油型エマルジョンおよび該 R N A 溶液を合わせて、前記組成物を調製することと

を含む、項目 1 4 9 から 1 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 2)

前記カチオン性水中油型エマルジョンおよび前記 R N A 溶液が、約 1 : 1 (v / v) の比で合わされる、項目 1 6 1 に記載の方法。

(項目 1 6 3)

前記 R N A 分子を含む前記水性溶液が塩を含む、項目 1 6 1 または 1 6 2 に記載の方法。

(項目 1 6 4)

前記塩がNaClである、項目163に記載の方法。

(項目165)

前記水性溶液が約20mMのNaClを含む、項目164に記載の方法。

(項目166)

前記RNA分子を含む前記水性溶液がバッファーである、項目161から165のいずれか一項に記載の方法。

(項目167)

前記バッファーがクエン酸バッファーである、項目166に記載の方法。

(項目168)

前記バッファーが約2mMのクエン酸塩を含む、項目167に記載の方法。

(項目169)

前記RNA分子を含む前記水性溶液が重量オスモル濃度調整剤を含む、項目161から168のいずれか一項に記載の方法。

(項目170)

前記重量オスモル濃度調整剤が、スクロース、トレハロース、ソルビトール、またはデキストロースから選択される、項目169に記載の方法。

(項目171)

前記重量オスモル濃度調整剤がスクロースである、項目170に記載の方法。

(項目172)

前記水性溶液が約560mMのスクロースを含む、項目171に記載の方法。

(項目173)

前記RNA分子を含む前記水性溶液がポリマーを含む、項目161から172のいずれか一項に記載の方法。

(項目174)

前記ポリマーがPluronic(登録商標)F127である、項目173に記載の方法。

(項目175)

前記水性溶液が、約0.05%~約20%(w/v)のポリマーを含む、項目173または174に記載の方法。

(項目176)

前記水性溶液が、約1%(w/v)のPluronic(登録商標)F127を含む、項目173から175のいずれか一項に記載の方法。

(項目177)

項目149から176のいずれか一項に記載の方法によって調製される組成物。

(項目178)

前記カチオン性水中油型エマルジョンの前記粒子の平均直径が200nm以下である、項目1から148および177のいずれか一項に記載の組成物。

(項目179)

前記エマルジョン粒子の平均直径が約80nm~約180nmであり、前記エマルジョンのN/P比が少なくとも4:1である、項目1から104のいずれか一項に記載の組成物。

(項目180)

前記負に荷電した分子がRNA分子であり、前記エマルジョン粒子の平均直径が約80nm~約180nmであり、前記エマルジョンのN/P比が少なくとも4:1である、項目105から148のいずれか一項に記載の組成物。

(項目181)

項目179または180に記載の組成物であって、該組成物が、緩衝化されており、かつ約6.0~約8.0のpHを有する、組成物。

(項目182)

前記pHが約6.2~約6.8である、項目181に記載の組成物。

(項目 1 8 3)

項目 1 7 9 から 1 8 2 のいずれか一項に記載の組成物であって、該組成物が無機塩をさらに含み、無機塩の濃度が 3 0 m M 以下である、組成物。

(項目 1 8 4)

項目 1 7 9 から 1 8 3 のいずれか一項に記載の組成物であって、該組成物が、非イオン性等張化剤をさらに含み、かつ等張性である、組成物。

(項目 1 8 5)

被験体において免疫応答を生じさせる方法であって、免疫応答を必要とする被験体に、項目 1 から 1 4 8 および 1 7 7 から 1 8 4 のいずれか一項に記載の組成物を投与するステップを含む、方法。