

【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エート、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)、ジパルミトイール(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(DSТАР)、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(DOЕРС)、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(DLindDMA)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0.5mg/ml～約5mg/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0.1mg/ml～約5mg/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0.1mg/ml～約5mg/mlのDDAを含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記カチオン性脂質が D O T M A であり、前記組成物が、約 0 . 5 m g / m l ~ 約 5 m g / m l の D O T M A を含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記カチオン性脂質が D O E P C であり、前記組成物が、約 0 . 5 m g / m l ~ 約 5 m g / m l の D O E P C を含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記カチオン性脂質が D O D A C であり、前記組成物が、約 0 . 5 m g / m l ~ 約 5 m g / m l の D O D A C を含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

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 1 5 までのいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記ポリマーがポロキサマーである、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約 0 . 1 % ~ 約 1 0 % (v / v) のポリマーを含む、請求項 1 6 または 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記 R N A 分子が、抗原をコードする自己複製 R N A 分子である、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記エマルジョンの粒子の平均直径が 2 0 0 n m 以下である、請求項 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記エマルジョンの N / P 比が 4 : 1 ~ 1 4 : 1 である、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記エマルジョンの粒子の平均直径が約 8 0 n m ~ 約 1 8 0 n m 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 2 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 3】

請求項 1 から 2 2 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 p H を有する、組成物。

【請求項 2 4】

前記 p H が約 6 . 2 ~ 約 6 . 8 である、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 2 4 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。

【請求項 2 6】

請求項 1 から 2 5 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 2 7】

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 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記非イオン性等張化剤が、約 2 8 0 m M ~ 約 3 0 0 m M の濃度で存在する、請求項 2 6 または 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記組成物が、等張性である、請求項 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 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、
- (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 - s n - 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 - s n - 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、(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】

【0065】

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) 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。

(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、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0.01%～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0.08%(v/v)のTween80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Tween80、および約0.5%(v/v)のSPAN85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0.005%～約1.25%(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10)

約0.04%(v/v)のTween80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11)

約0.25%(v/v)のTween80、および約0.25%(v/v)のSPAN85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12)

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13)

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12に記載の組成物。

(項目14)

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（DOP-E）、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（DPEyPE）、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0.1mg/ml～約10mg/mlのDOP-Eを含む、項目20または21に記載の組成物。

(項目23)

約0.05mg/ml～約5mg/mlのDOP-E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0.1mg/ml～約10mg/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0.05mg/ml～約5mg/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0.1mg/ml～約10mg/mlのDPEyPEを含む、項目20または21に記載の組成物。

(項目27)

約0.05mg/ml～約5mg/mlのDPEyPE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Pluronics（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Pluronics（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、および鉛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（DMTA P）、ジパルミトイール（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)、ジパルミトイール(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(DOPEC)、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0.8mg/ml~約3.0mg/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0.8mg/ml~約1.6mg/mlのDOTAPを含む、項目46または47に記載の組成物。

(項目49)

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

(項目50)

約0.4mg/ml~約0.8mg/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0.62mg/ml~約4.92mg/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0.31mg/ml~約2.46mg/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0.73mg/ml~約1.45mg/mlのDDAを含む、項目54に記載の組成物。

(項目56)

約0.365mg/ml~約1.725mg/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0.4mg/ml~約0.8mg/mlのDOTMAを含む、項目57に記載の組成

物。

(項目59)

前記カチオン性脂質がD O E P C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0.4m g / m l ~ 約0.9m g / m l のD O E P C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D O D A C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0.365m g / m l ~ 約0.725m g / m l のD O D A Cを含む、項目61に記載の組成物。

(項目63)

約280m M ~ 約300m M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280m Mのスクロース、約10m MのN a C 1、約1m Mのクエン酸塩、および約0.5% (w / v) のP l u r o n i c F 1 2 7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R N A分子が、抗原をコードする自己複製R N A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R N A分子である、項目69に記載の組成物。

(項目71)

前記R N A分子が自己複製R N A分子である、項目70に記載の組成物。

(項目72)

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)、ジパルミトイール(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)、ジパルミトイール(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(DOPEC)、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0.8mg/ml～約3.0mg/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0.8mg/ml～約1.6mg/mlのD O T A Pを含む、項目82または83に記載の組成物。

(項目85)

約0.4mg/ml～約1.5mg/mlのD O T A Pを含む、項目82に記載の組成物。

(項目86)

約0.4mg/ml～約0.8mg/mlのD O T A P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D C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0.62mg/ml～約4.92mg/mlのD Cコレステロールを含む、項目87に記載の組成物。

(項目89)

約0.31mg/ml～約2.46mg/mlのD C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D D A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0.73mg/ml～約1.45mg/mlのD D Aを含む、項目90に記載の組成物。

(項目92)

約0.365mg/ml～約1.725mg/mlのD D A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D O T M A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0.4mg/ml～約0.8mg/mlのD O T M A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D O E P C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0.4mg/ml～約0.9mg/mlのD O E P C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D O D A C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0.365mg/ml～約0.725mg/mlのD O D A C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67から102のいずれか一項に記載の組成物。

(項目104)

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Pluronics 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 (DPE) 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0.1mg/ml～約10mg/mlのDPEを含む、項目106に記載の組成物。

(項目108)

約0.05mg/ml～約5mg/mlのDPE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0.1mg/ml～約10mg/mlの卵PCを含む、項目109に記載の組成物。

(項目111)

約0.05mg/ml～約5mg/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DOP E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0.1mg/ml～約10mg/mlのDOP Eを含む、項目112に記載の組成物。

(項目114)

約0.05mg/ml～約5mg/mlのDOP E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117)

前記RNA分子が自己複製RNA分子である、項目116に記載の組成物。

(項目118)

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117に記載の組成物。

(項目119)

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105から118のいずれか一項に記載の組成物。

(項目120)

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105から119のいずれか一項に記載の組成物。

(項目121)

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105から120のいずれか一項に記載の組成物。

(項目122)

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105から121のいずれか一項に記載の組成物。

(項目123)

約0.1%～約10%（v/v）の油を含む、項目105から120のいずれか一項に記載の組成物。

(項目124)

約2%～約2.5%（v/v）の油を含む、項目105から120および123のいずれか一項に記載の組成物。

(項目125)

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)DOTAP

を含み、該水中油型エマルジョンは、約0.8mg/ml～約3.0mg/mlのDOTAPを含む、組成物。

(項目126)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約0.8mg/mlのDOTAPを含む、項目125に記載の組成物。

(項目127)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約1.2mg/mlのDOTAPを含む、項目125に記載の組成物。

(項目128)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約1.4mg/mlのDOTAPを含む、項目125に記載の組成物。

(項目129)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約1.6mg/mlのDOTAPを含む、項目125に記載の組成物。

(項目130)

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)DOTAP

を含み、該組成物は、約0.4mg/ml～約1.5mg/mlのDOTAPを含む、組

成物。

(項目131)

約0.4mg/mlのDOTAPを含む、項目130に記載の組成物。

(項目132)

約0.6mg/mlのDOTAPを含む、項目130に記載の組成物。

(項目133)

約0.7mg/mlのDOTAPを含む、項目130に記載の組成物。

(項目134)

約0.8mg/mlのDOTAPを含む、項目130に記載の組成物。

(項目135)

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2.46mg/ml～約4.92mg/mlのDCコレステロールを含む、組成物。

(項目136)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約2.46mg/mlのDCコレステロールを含む、項目135に記載の組成物。

(項目137)

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

(項目138)

約1.23mg/mlのDCコレステロールを含む、項目135に記載の組成物。

(項目139)

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0.73mg/ml～約1.45mg/mlのDDAを含む、組成物。

(項目140)

前記カチオン性水中油型エマルジョンが、約1.45mg/mlのDDAを含む、項目139に記載の組成物。

(項目141)

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0.365mg/ml～約0.725mg/mlのDDAを含む、組成物。

(項目142)

約0.725mg/mlのDDAを含む、項目139に記載の組成物。

(項目143)

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 mg / ml ~ 約 0.8 mg / ml の D O T M A を含む、組成物。

(項目 144)

約 0.675 mg / ml の D O T M A を含む、項目 143 に記載の組成物。

(項目 145)

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 mg / ml ~ 約 0.9 mg / ml の D O E P C を含む、組成物。

(項目 146)

約 0.85 mg / ml の D O E P C を含む、項目 145 に記載の組成物。

(項目 147)

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 0.365 mg / ml ~ 約 0.725 mg / ml の D O D A C を含む、組成物。

(項目 148)

約 0.585 mg / ml の D O D A C を含む、項目 106 に記載の組成物。

(項目 149)

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 20 % (v / v) の油、

(2) 約 0.01 % ~ 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 mg / ml ~ 約 1.6 mg / ml の D O T A P、

i i. 約 2.46 mg / ml ~ 約 4.92 mg / ml の D C コレステロール、

i i i. 約 0.73 mg / ml ~ 約 1.45 mg / ml の D D A、

i v. 約 0.8 mg / ml ~ 約 1.6 mg / ml の D O T M A、

v. 約 0.8 mg / ml ~ 約 1.8 mg / ml の D O E P C、および

v i. 約 0.73 mg / ml ~ 約 1.45 mg / ml 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 150)

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 149 に記載の方法。

(項目 151)

前記核酸分子が R N A 分子である、項目 150 に記載の方法。

(項目 152)

前記 R N A 分子が自己複製 R N A 分子である、項目 151 に記載の方法。

(項目153)

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151または152に記載の方法。

(項目154)

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151から153のいずれか一項に記載の方法。

(項目155)

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149から154に記載の方法。

(項目156)

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155に記載の方法。

(項目157)

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155または156に記載の方法。

(項目158)

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156または157に記載の方法。

(項目159)

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156または157に記載の方法。

(項目160)

ステップAが、

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

(2) 該リポソーム懸濁物を、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149から155のいずれか一項に記載の方法。

(項目161)

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149から160のいずれか一項に記載の方法。

(項目162)

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161に記載の方法。

(項目163)

前記 R N A 分子を含む前記水性溶液が塩を含む、項目161または162に記載の方法。

(項目164)

前記塩がN a C l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N a C lを含む、項目164に記載の方法。

(項目166)

前記R N A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R N A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R N A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P l u r o n i c (登録商標) F 1 2 7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P l u r o n i c (登録商標) F 1 2 7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R N A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183)

項目179から182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。

(項目184)

項目179から183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185)

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148および177から184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。