

【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】令和3年7月29日(2021.7.29)

【公表番号】特表2020-524143(P2020-524143A)

【公表日】令和2年8月13日(2020.8.13)

【年通号数】公開・登録公報2020-032

【出願番号】特願2019-569758(P2019-569758)

【国際特許分類】

A 6 1 K	9/107	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	41/00	(2020.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 K	39/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	31/711	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	35/768	(2015.01)
A 6 1 K	47/06	(2006.01)
A 6 1 K	47/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	9/107	
A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	38/00	
A 6 1 K	41/00	
A 6 1 K	39/00	G
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	39/02	
A 6 1 K	39/12	
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	31/711	
A 6 1 K	39/395	M
A 6 1 K	35/768	
A 6 1 K	47/06	
A 6 1 K	47/14	
A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/10	
A 6 1 P	43/00	1 2 1

A 6 1 K 39/39  
A 6 1 K 47/22  
A 6 1 K 47/24 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和3年6月14日(2021.6.14)

【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】

細胞に生物活性剤を送達するためのナノ構造脂質担体(NLC)粒子を含む組成物であつて、

- (a) 液相脂質と固相脂質との混合物を含む油性コア、
- (b) 陽イオン性脂質を含む陽イオン性成分、
- (c) ソルビタンエステルを含む疎水性界面活性剤、および
- (d) 親水性界面活性剤であつて、前記陽イオン性成分に対するモル比が約0.2から約1.5である、親水性界面活性剤

(e) 生物活性剤

を含む、前記NLC粒子。

【請求項2】

前記生物活性剤が前記NLC粒子と結合している、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記細胞に前記生物活性剤を送達する、請求項1または請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

前記疎水性界面活性剤がソルビタンエステルであり、ソルビタンエステルを含まない对照組成物と比較した場合に前記生物活性剤を前記細胞に送達する前記組成物の能力を増強するのに十分な量でソルビタンエステルが存在する、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

前記生物活性剤がタンパク質であるか、前記生物活性剤がタンパク質をコードしているか、前記生物活性剤がタンパク質抗原であるか又は前記生物活性剤がタンパク質抗原をコードしている、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

前記細胞が対象内の細胞であり、前記生物活性剤が抗原であり、前記組成物が前記抗原に対する前記対象の免疫応答を誘発させる、請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項7】

前記対象に有効量で投与された場合に、前記生物活性剤を前記NLC無しで前記対象に投与した場合に誘発される免疫応答と同等以上の前記抗原に対する免疫応答を誘発させる、請求項1～6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】

前記生物活性剤がRNA、mRNA、腫瘍溶解性ウイルスRNAまたはDNAである、請求項1～7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

前記液相脂質が代謝可能なものである、請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

前記液相脂質が植物油、動物油、または合成により作製された油である、請求項1～9

のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記液相脂質が魚油である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記液相脂質がトリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル、ビタミン E、ラウロイルポリオキシルグリセリド、モノアシルグリセロール、ダイズレシチン、スクアレン、もしくはスクアラン、またはこれらの組み合わせである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記液相脂質がスクアレン、ヒマワリ油、ダイズ油、オリーブ油、ブドウ種子油、スクアラン、トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル、またはこれらの組み合わせである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記液相脂質が天然テルペノイドまたは合成テルペノイドである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記液相脂質がスクアレンである、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記固相脂質がグリセロ脂質である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記固相脂質が微結晶トリグリセリドである、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記微結晶トリグリセリドがトリミリストチンである、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記陽イオン性成分が、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-ジオレオイル-3-ジメチルアンモニウム-プロパン(DODAP)、および1, 2-ジリノレイルオキシ-3-ジメチルアミノプロパン(DLindMA)、並びにこれらの組み合わせ、から選択される陽イオン性脂質である、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記陽イオン性脂質が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)である、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記親水性界面活性剤がポリエチレングリコールである、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記親水性界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタンエステルである、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記ポリオキシエチレンソルビタンエステルが、ポリソルベート 80 である、請求項 2 2 記載の組成物。

**【請求項 2 4】**

前記NLC粒子の平均多分散指数が0.1～約0.5である、請求項1～2 3のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 2 5】**

前記NLC粒子のz平均粒径が約20nm～約200nm、約20nm～約150、約20nm～約100nm、約20nm～約80nm、約20nm～約60nm、約40nm～約200nm、約40nm～約150、約40nm～約100nm、約40nm～約80nm、または約40nm～約60nmである、請求項1～2 4のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 2 6】**

前記疎水性界面活性剤が1～5の親水性親油性バランス(HLB)値を有するソルビタンエステルである、請求項1～2 5のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 2 7】**

前記疎水性界面活性剤がソルビタンエステルであり、前記ソルビタンエステルがソルビタンモノエステルである、請求項1～2 6のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 2 8】**

前記疎水性界面活性剤がソルビタンエステルであり、前記ソルビタンエステルがソルビタンモノステアレート又はソルビタンモノオレートである、請求項1～2 6のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 2 9】**

前記NLC粒子のz平均粒径が約40nm～約80nmである、請求項1～2 8のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 3 0】**

油：界面活性剤モル比が約0.05～約1.2である、請求項1～46のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 3 1】**

親水性界面活性剤：陽イオン性成分比が約0.5～約1である、請求項1～30のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 3 2】**

約0.2w/v%～約40w/v%の液相脂質、約0.1w/v%～約10w/v%の固相脂質、約0.2w/v%～約10w/v%の陽イオン性脂質、約0.25w/v%～約5w/v%のソルビタンモノエステル、および約0.5w/v%～約10w/v%の親水性界面活性剤を含む、請求項1～3 1のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 3 3】**

前記油性コアが、スクアレン及びトリミリスチンを含み、前記陽イオン性脂質がDOTAPであり、前記ソルビタンエステルがソルビタンモノステアレートであり、前記親水性界面活性剤がポリソルベート80である、請求項1～32のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 3 4】**

対象において免疫応答を発生させる方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の請求項1～3 3のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含み、前記生物活性剤がタンパク質抗原またはタンパク質抗原をコードする核酸分子である、前記方法。

**【請求項 3 5】**

請求項1～3 3のいずれか一項に記載の組成物を作製する方法であって、

(a) 前記固相脂質と、前記液相脂質と、前記陽イオン性脂質と、前記疎水性界面活性剤とを混合して、油相混合物を形成させること；

(b) 前記親水性界面活性剤と、水とを混合して、水相混合物を形成させること；

(c) 前記油相混合物を前記水相混合物と混合して、前記NLC粒子を形成させること；および

(d) 所望により、前記生物活性剤が非共有結合相互作用または可逆的共有結合相互作用によって前記NLC粒子の表面と結合するように、前記生物活性剤を前記NLC粒子と

組み合わせること、  
を含む、前記方法。

【請求項 3 6】

前記生物活性剤が R N A であり、前記 R N A が 1 または複数の T B 抗原をコードしている、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 7】

アジュバントをさらに含む、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記アジュバントが T L R 作動薬、R i g - I 作動薬、サポニン、糖、糖ポリマー、複合糖質、全ウイルス粒子、ウイルス様粒子、ウイルス断片、および細胞断片から選択される、請求項 3 7 に記載の組成物。