

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年12月19日(19.12.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/257801 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 39/39 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 37/04 (2006.01)
A61K 39/145 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

新潟県五泉市南本町 1-2-2 デンカ株式会社
五泉事業所内 Niigata (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/021359

(22) 国際出願日: 2024年6月12日(12.06.2024)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2023-096982 2023年6月13日(13.06.2023) JP

(71) 出願人: デンカ株式会社 (DENKA COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒1038338 東京都中央区日本橋室町二丁目 1 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 三股 亮太郎 (MITSUMATA, Ryotaro); 〒9591695 新潟県五泉市南本町 1-2-2 デンカ株式会社 五泉事業所内 Niigata (JP). 五反田 卓摩 (GOTANDA, Takuma); 〒9591695 新

(74) 代理人: 弁理士法人アルガ特許事務所 (ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 8 号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).

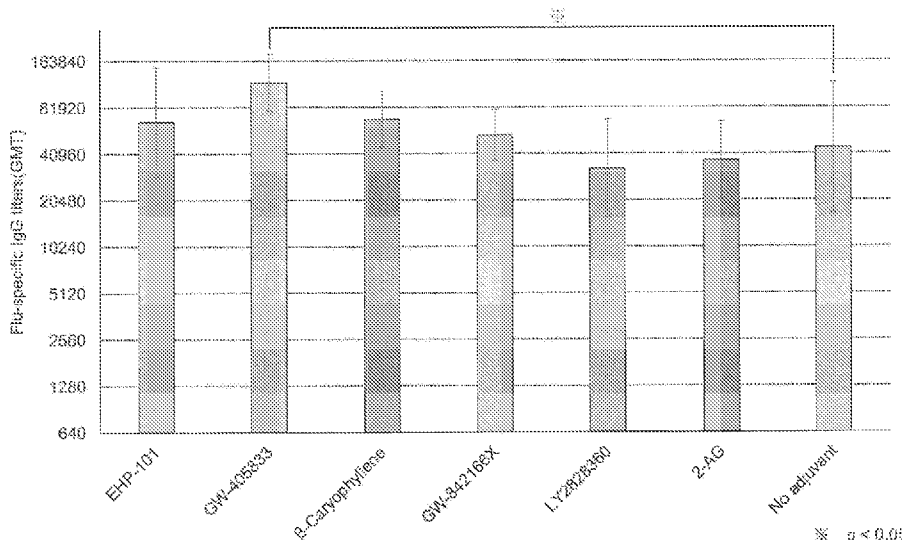
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS,

(54) Title: ADJUVANT AND COMPOSITION THEREOF

(54) 発明の名称: アジュバント及びその組成物

[図1]



(57) Abstract: Provided are: a use of a CBR2 agonist as an adjuvant; and an adjuvant composition. This antibody induction enhancer contains, as an active ingredient, at least one selected from among (2,3-dichlorophenyl)-[5-methoxy-2-methyl-3-(2-morpholin-4-ylethyl)indol-1-yl]methanone, (1R,4E,9S)-4,11,11-trimethyl-8-methylenebicyclo[7.2.0]undec-4-ene, and 4-[4-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-dimethoxyphenyl]-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-2-ene-2-methanol.

[続葉有]

MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(57) 要約：C B R 2 アゴニストのアジュバントとしての使用及びアジュバント組成物を提供する。
(2, 3-ジクロロフェニル)-[5-メトキシ-2-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエチル)インドール-1-イル]メタノン、(1R, 4E, 9S)-4, 11, 11-トリメチル-8-メチレンビスクロ[7. 2. 0]ウンデカ-4-エン、及び4-[4-(1, 1-ジメチルヘプチル)-2, 6-ジメトキシフェニル]-6, 6-ジメチルビスクロ[3. 1. 1]ヘプト-2-エン-2-メタノールから選ばれる1種以上を有効成分とする抗体誘導能促進剤。

明 細 書

発明の名称：アジュバント及びその組成物

技術分野

[0001] 本発明は、カンナビノイド受容体タイプ2アゴニストのアジュバントとしての使用及びその組成物に関する。

背景技術

[0002] 大麻草に由来し、一般的にマリファナとして知られている大麻は、古くから痛み、不安及び食欲不振などに対して使用されてきた。これは、大麻が含むカンナビノイドと呼ばれる活性成分に起因する効果であり、1960年代には、主な活性成分である Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール（THC）や多幸感などの精神症状を呈さないカンナビジオールが発見された。また、1990年代には、THCの生体内標的分子として、2種類のGタンパク質共役型受容体が同定され、カンナビノイド受容体タイプ1（CBR1）及びタイプ2（CBR2）と命名された。更に、これらの受容体の内因性リガンドであるアナンダミドが1992年、2-アラキドノイルグリセロールが1995年に発見され、カンナビノイド受容体は生理的に重要な役割を担っていると考えられている。

[0003] このカンナビノイド受容体は、中枢、循環器、消化器、肝臓、筋肉、骨及び脾臓・免疫系に広く分布しており、特にCBR1は脳をはじめとする中枢系、CBR2は脾臓・免疫系に主に発現していることが知られている。そのため、CBR1はアゴニストの刺激によって神経伝達物質の放出が抑制され、鎮痛作用、起立性低血圧及び多幸感などの種々の薬理活性が惹起され、CBR2は炎症細胞や免疫細胞の分化・調整を担うことが報告されている。このようにカンナビノイド受容体は様々な生理活性を有するため、医薬品開発の標的となっている。

[0004] CBR1アゴニストとしては、エイズ患者の食欲増進薬及び癌化学療法に対する制吐薬として天然のアゴニストであるTHCをゴマ油に溶解したカプ

セル剤であるドロナビノール、癌化学療法に対する制吐薬としてT H Cの合成誘導体であるナビロン、多発性硬化症の痙縮や痛み及び癌性疼痛に対してT H Cを主成分とする口腔内スプレー剤ナビキシモルスが1990年代から2000年代初頭にかけて欧米で承認されている。しかし、これらの医薬品は、起立性低血圧、多幸感などの中枢性の副作用及び依存性のリスクを有しており、使用の制限や厳格な薬剤管理が必要な規制の対象となっている。

[0005] 一方で、C B R 2は主に末梢の免疫系に発現しており、C B R 2選択的アゴニストはC B R 1のような中枢性の副反応のリスクが無い安全な薬剤であることが期待され、全身性強皮症、アトピー性皮膚炎、変形性関節症痛及び帯状疱疹後疼痛などに対する治療薬として開発を進められた。しかし、炎症性疼痛モデルなどの非臨床試験では明確な鎮痛効果を示し、中枢性の副反応との乖離も確認されているが、種差に起因する薬効の違いから臨床に進んでいるC B R 2アゴニストは、GW842166X、S-777469及びJBT-101などに限られている。

[0006] このC B R 2は、ワクチンが誘導する免疫に関連することが報告されている。Dotseyらは、C B R 2アンタゴニストであるAM630やインバースアゴニストであるJTE907をワクチン接種直前に投与しておくことによりワクチン抗原に対する特異的な抗体応答が増強することを報告している（非特許文献1）。併せて、C B R 2アゴニストであるAM1241では、このような活性は確認されておらず、コントロール群とほとんど同程度の抗体応答であるとされている。斯様に、C B R 2は炎症の促進と抑制といった相反する薬理活性に関連することが知られているが、ワクチンの効果を増強するためにはC B R 2の活性を阻害することが必要であると考えられている。

[0007] 一般に、ワクチンでは免疫原性を向上させるためのアジュバントが必要となる場合がある。特に、感染性を消失させた不活化ワクチンや組換えタンパク質のようなサブユニットワクチンは免疫原性が低く、感染防御が可能なレベルまで免疫反応を増強する目的でアジュバントを併用することがある。日

本国内で流通するワクチンでも、アルミニウムゲル、Monophosphoryl lipid (MPL)、MPL及びQS-21をリポソームと組み合わせた混合アジュバントであるAS01B等がアジュバントとして使われている。

先行技術文献

非特許文献

- [0008] 非特許文献1: Dotsey E, Ushach I, Pone E, Nakajima R, Jasinskas A, Argueta DA, Dillon A, DiPatrizio N, Davies H, Zlotnik A, Crompton PD, Felgner PL. Transient Cannabinoid Receptor 2 Blockade during Immunization Heightens Intensity and Breadth of Antigen-specific Antibody Responses in Young and Aged mice. Sci Rep. 2017 Feb 17;7:42584.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0009] 本発明は、カンナビノイド受容体タイプ2 (CBR2) アゴニストのアジュバントとしての使用及びアジュバント組成物を提供することに関する。

課題を解決するための手段

- [0010] 本発明者らは、ワクチン効果を高める物質について鋭意研究したところ、特定のCBR2アゴニストに抗体誘導能を高める免疫賦活化効果があり、ワクチンとの併用によりワクチン抗原に特異的な免疫の強度を高められることを見出した。これは、CBR2の活性を阻害すると、ワクチンに対してアジュバント様の効果が発揮されるとの既報告（前記非特許文献1）からすると全く意外なことである。

- [0011] すなわち、本発明は、以下の1)～8)に係るものである。

1) (2, 3-ジクロロフェニル) - [5-メトキシ-2-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエチル)インドール-1-イル]メタノン、(1R, 4E, 9S) - 4, 11, 11-トリメチル-8-メチレンビシクロ[7. 2. 0]ウンデカ-4-エン、及び4-[4-(1, 1-ジメチルヘ

プチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル] - 6, 6 - ジメチルービスクロ [3. 1. 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - メタノールから選ばれる 1 種以上を有効成分とする抗体誘導能促進剤。

2) (2, 3 - ジクロロフェニル) - [5 - メトキシ - 2 - メチルー3 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) インドール - 1 - イル] メタノン、(1 R, 4 E, 9 S) - 4, 11, 11 - トリメチルー8 - メチレンビスクロ [7. 2. 0] ウンデカー4 - エン、及び4 - [4 - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル] - 6, 6 - ジメチルービスクロ [3. 1. 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - メタノールから選ばれる 1 種以上、及び薬学的に許容される担体を含有するアジュバンド組成物。

3) (2, 3 - ジクロロフェニル) - [5 - メトキシ - 2 - メチルー3 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) インドール - 1 - イル] メタノン、(1 R, 4 E, 9 S) - 4, 11, 11 - トリメチルー8 - メチレンビスクロ [7. 2. 0] ウンデカー4 - エン、及び4 - [4 - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル] - 6, 6 - ジメチルービスクロ [3. 1. 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - メタノールから選ばれる 1 種以上、薬学的に許容される担体、及びワクチン抗原を含有するワクチン組成物。

4) ワクチン抗原がインフルエンザウイルスである、3) のワクチン組成物。

5) 抗体誘導能促進剤を製造するための、(2, 3 - ジクロロフェニル) - [5 - メトキシ - 2 - メチルー3 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) インドール - 1 - イル] メタノン、(1 R, 4 E, 9 S) - 4, 11, 11 - トリメチルー8 - メチレンビスクロ [7. 2. 0] ウンデカー4 - エン、及び4 - [4 - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル] - 6, 6 - ジメチルービスクロ [3. 1. 1] ヘプト - 2 - エン - 2 - メタノールから選ばれる 1 種以上の使用。

6) アジュバンドを製造するための、(2, 3 - ジクロロフェニル) - [5 - メトキシ - 2 - メチルー3 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) イン

ドールー１－イル] メタノン、(1 R, 4 E, 9 S)－4, 1 1, 1 1－トリメチル－8－メチレンビスクロ [7. 2. 0] ウンデカー４－エン、及び 4－[4－(1, 1－ジメチルヘプチル)－2, 6－ジメトキシフェニル]－6, 6－ジメチル－ビスクロ [3. 1. 1] ヘプト－2－エン－2－メタノールから選ばれる１種以上の使用。

7) 抗体誘導能を促進するための、(2, 3－ジクロロフェニル)－[5－メトキシ－2－メチル－3－(2－モルホリン－4－イルエチル) インドール－1－イル] メタノン、(1 R, 4 E, 9 S)－4, 1 1, 1 1－トリメチル－8－メチレンビスクロ [7. 2. 0] ウンデカー４－エン、及び 4－[4－(1, 1－ジメチルヘプチル)－2, 6－ジメトキシフェニル]－6, 6－ジメチル－ビスクロ [3. 1. 1] ヘプト－2－エン－2－メタノールから選ばれる１種以上。

8) (2, 3－ジクロロフェニル)－[5－メトキシ－2－メチル－3－(2－モルホリン－4－イルエチル) インドール－1－イル] メタノン、(1 R, 4 E, 9 S)－4, 1 1, 1 1－トリメチル－8－メチレンビスクロ [7. 2. 0] ウンデカー４－エン、及び 4－[4－(1, 1－ジメチルヘプチル)－2, 6－ジメトキシフェニル]－6, 6－ジメチル－ビスクロ [3. 1. 1] ヘプト－2－エン－2－メタノールから選ばれる１種以上をワクチン抗原と共に動物に投与する、ワクチン療法。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、安全性の高い C B R 2 アゴニストを用いてワクチンの有効性を高めることが可能となり、品質の高い予防薬の創出として医薬品産業に大きく貢献できる。

図面の簡単な説明

[0013] [図1] 単回投与、Day 21 の A/V i c t o r i a/1/2020 株 (A/H 1 N 1) に対する I g G 抗体価。

[図2] 単回投与、Day 21 の B/P h u k e t/3073/2013 株 (B/Y a m a g a t a 系統) に対する I g G 抗体価。

[図3A]単回投与、Day 21のA/Victoria/1/2020株（A/H1N1）に対する各IgGサブクラスの抗体価。

[図3B]単回投与、Day 21のB/Phuket/3073/2013株（B/Yamagata系統）に対するIgGサブクラスの抗体価。

[図4]SEAPレポーターアッセイによるNF- κ Bの活性評価。

[図5]HU-308のアジュバント活性評価におけるA/Victoria/1/2020株（A/H1N1）に対するIgG抗体価。

発明を実施するための形態

[0014] 以下に本発明の好適な実施形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

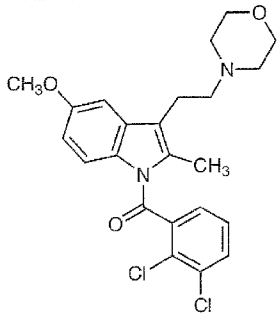
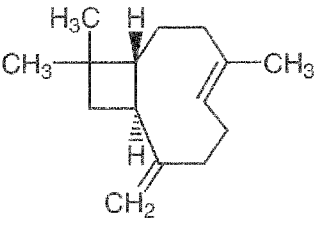
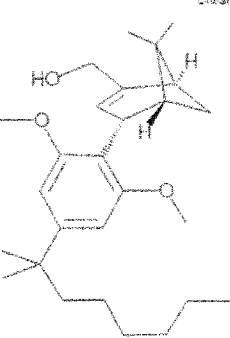
[0015] 本発明において、（2，3-ジクロロフェニル）- [5-メトキシ-2-メチル-3-（2-モルホリン-4-イルエチル）インドール-1-イル]メタノンはGW-405833とも称され、（1R，4E，9S）-4，11，11-トリメチル-8-メチレンビシクロ[7.2.0]ウンデカ-4-エンは β -カリオフィレンとも称され、4-[4-（1，1-ジメチルヘプチル）-2，6-ジメトキシフェニル]-6，6-ジメチル-ビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-エン-2-メタノールはHU-308とも称され、何れもCBR2アゴニストとして知られている化合物である。

CBR2アゴニストとは、CBR2に結合することでその情報を細胞内へ伝達してCBR2活性化を介した生理活性を発揮させる物質を指し、これらの他に、EHP-101、GW-842166X、LY2828360等の化合物も見出されている。また、CBR2に結合する内因性カンナビノイドとして、2-アラキドノイルグリセロール（2-AG）が知られている。

[0016] 斯かるGW-405833、 β -カリオフィレン及びHU-308（「本発明の化合物」と称する）は下記表1に示す化学構造を有し、何れも公知の化学合成法により製造でき、また市販品を購入して使用することもできる。

[0017]

[表1]

GW-405833		(2,3-dichlorophenyl)-[5-methoxy-2-methyl-3-(2-morpholin-4-ylethyl)indol-1-yl]methanone
		CAS RN: 180002-83-9
β-カリオフィレン		(1R,1E,9S)-4,11,11-trimethyl-8-methylene-bicyclo[7.2.0]undec-4-ene
		CAS RN: 87-44-5
HU-308		4-[4-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-dimethoxyphenyl]-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene-2-methanol
		CAS RN: 256934-39-1

[0018] 斯かる本発明の化合物は、本発明の抗体誘導能促進剤、アジュバンド組成物又はワクチン組成物において、それぞれを単独で使うことができ、また2種以上を組み合わせるで使うこともできる。

[0019] 後述実施例に示すように、日本国内で流通するインフルエンザウイルスのスプリットワクチンに本発明の化合物を添加して調製したワクチン組成物をマウスに皮下注射した際に誘導される、当該抗原に特異的IgGの力価は、ワクチンのみを投与した群に対して有意に高くなる。また、IgGサブクラスの幾何平均抗体価（GMT）の比較においても、これらのCBR2アゴニストの添加により、IgG1に加えてIgG2a及びIgG2bの抗体価も

顕著に上昇する。

すなわち、本発明の化合物は、免疫原（抗原）を投与するワクチン療法において、当該抗原に特異的な免疫の強度を高める、抗体誘導能促進剤となり、当該化合物はアジュバントとして使用できる。また本発明の化合物と薬学上許容される担体を含む組成物はアジュバント組成物になり得る。また、本発明の化合物は、抗体誘導能促進剤を製造するため、又はアジュバント組成物を製造するために使用できる。

ここで、抗体誘導能促進とは、抗原に特異的な免疫の強度を高める作用、具体的には抗原特異的なIgG抗体価を増強する作用を意味する。

[0020] 斯かる抗体誘導能促進剤は、抗原の抗体誘導能を促進する、ヒト若しくは動物用の医薬品素材又は製剤となり得る。アジュバント組成物は、抗原の抗体誘導能を促進する、すなわちアジュバント活性を有するヒト若しくは動物用の医薬品製剤となり得る。

斯かる医薬品製剤は、本発明の化合物を薬学的に許容される担体、例えば賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、矯味剤、希釈剤等を適宜組み合わせて調製することができる。

[0021] 本発明の抗体誘導能促進剤及びアジュバント組成物は、抗原と組み合わせることで投与することができ、投与は抗原の投与と同時にであっても、抗原の投与前又は後であっても良い。

本発明のアジュバント組成物の投与量は、投与対象、投与方法、投与形態、抗原の種類に応じて適宜決定することができる。

[0022] 本発明の抗体誘導能促進剤及びアジュバント組成物は、抗原と組み合わせることでヒトを含む動物に投与するためのワクチン組成物とすることができ、さらに上述の薬学的に許容される担体を適宜添加して適当な製剤にすることができる。本発明のワクチン組成物において、本発明の化合物は抗原若しくはその他成分と化学的結合状態にあっても良く、遊離の分子状態で存在しても良い。

[0023] 抗原としては、病原体から精製された天然の生産物、又は遺伝子組換え等

の手法により人為的に作製されたタンパク質若しくはペプチドが該当し、具体的には完全なウイルス粒子であるビリオン、不完全ウイルス粒子、ウイルス構造タンパク質、ウイルス非構造タンパク質、病原菌の全菌体、病原菌由来のタンパク質、糖タンパク質、莢膜多糖体、感染防御抗原、中和エпитープ等が挙げられ、感染性を有するものと感染性を消失させたもの（不活化抗原）とが含まれる。不活化抗原としては、例えば、物理的（X線照射、UV照射、熱、超音波）、化学的（ホルマリン、ベータプロピオラクトン、バイナリーエチレンイミン、水銀、アルコール、塩素）等の操作により不活化されたものが挙げられるが、それらに限定されない。病原体由来の抗原は、安全性の観点から、上記ウイルス又は病原菌由来の不活化抗原であることが望ましい。

[0024] ウイルスとしては、例えば麻疹ウイルス、風疹ウイルス、ムンプスウイルス、ポリオウイルス、ロタウイルス、ノロウイルス、アデノウイルス、エンテロウイルス、ヘルペスウイルス、水痘ウイルス、重症急性呼吸器感染症候群（SARS）ウイルス、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1）、ヒトパピローマウイルス、日本脳炎ウイルス、ウエストナイルウイルス、黄熱ウイルス、デングウイルス、ジカウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、RSウイルス、インフルエンザウイルス等が挙げられ、好ましくはインフルエンザウイルスである。

[0025] 病原菌としては、ジフテリア菌、破傷風菌、百日咳菌、髄膜炎菌、インフルエンザb型菌、肺炎球菌、コレラ菌、結核菌、歯周病菌等が挙げられる。

[0026] ワクチン組成物の剤形としては、例えば、液剤、懸濁剤、凍結乾燥製剤等が挙げられる。液剤としては、精製水、緩衝液に溶解したもの等が挙げられる。懸濁剤としては、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、カゼイン等と共に精製水、緩衝液等に懸濁させたもの等が挙げられる。

これらの製剤には、通常使用されている吸収促進剤、界面活性剤、保存剤、安定化剤、防湿剤、溶解補助剤等を必要に応じて添加することができる。

[0027] なお、本発明のワクチン組成物には、当該ワクチンの免疫原性及び安全性を害さない限りにおいて、本発明の化合物以外のアジュバント物質を含有することもでき、例えば、既承認のワクチンで使用されているアルミニウム塩、スクワレンエマルジョン、3-O-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピドA (MPL)、CpG-ODN若しくはQS-21等が挙げられる。

[0028] 本発明のワクチン組成物に含まれる抗原の量は、特異的抗体応答を誘導するのに十分な量であれば特に限定されるものではなく、併用するアジュバント組成物との比率も勘案して適宜設定することができる。例えば、抗原としてインフルエンザウイルスのスプリット抗原を用いた場合、1回の投与用量である1~60 μ g HA (HA換算)の範囲内で含有すればよく、9~15 μ g HA (HA換算)がより好ましい。前記濃度は、HAタンパク質の濃度を一元放射免疫拡散試験法等の、WHOや国の基準で定められた試験法で測定することによって得られる値である。

[0029] また、ワクチン組成物における本発明の化合物の含有量は、抗体力価を考慮して適宜調整可能であるが、例えば1回の投与用量である150~1600 μ gの範囲内で含有すればよく、300~800 μ gがより好ましい。

[0030] 本発明のワクチン組成物の投与経路は特に限定されず、注射による投与(皮下投与、筋肉内投与、皮内投与、静脈内投与)、経口投与、非経口投与(例えば、鼻腔投与、点眼投与、経膈投与、舌下投与、経皮投与)のいずれでもよく、例えば、鼻腔内に滴下、噴霧又はスプレーすることにより投与される。

[0031] 本発明のアジュバント組成物又はワクチン組成物の投与対象は、ヒト及びヒトを除く哺乳動物が挙げられるが、ヒトが好ましい。ヒトを除く哺乳動物としては、例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ブタ、ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、イヌ、ネコ、アカゲザル、カニクイザル、オランウータン、チンパンジー等が挙げられる。

実施例

[0032] 以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

[0033] <試験化合物>

下記実施例において、用いた試験化合物を以下に示す。

・ GW-405833

化学名： (2,3-dichlorophenyl)-[5-methoxy-2-methyl-3-(2-morpholin-4-ylethyl)indol-1-yl]methanone

販売元：東京化成工業株式会社

・ β -Caryophyllene

化学名： (1R,1E,9S)-4,11,11-trimethyl-8-methylene-bicyclo[7.2.0]undec-4-ene

販売元：MedChemExpress LLC

・ HU-308

化学名： 4-[4-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-dimethoxyphenyl]-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-2-ene-2-methanol

販売元：abcam

・ EHP-101：

化学名： (1' R,6' R)-3-(Benzylamine)-6-hydroxy-3'-methyl-4-pentyl-6'-(prop-1-en-2-yl)[1,1'-bi(cyclohexane)]-2',3,6-triene-2,5-dione

販売元：MedChemExpress LLC

・ GW-842166X

化学名： 2-(2,4-dichloroanilino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine-5-carboxamide

販売元：富士フイルム和光純薬株式会社

・ LY2828360

化学名： 8-(2-chlorophenyl)-2-methyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-9-tetrahydropyran-4-yl-purine

販売元：MedChemExpress LLC

・2-AG

化学名：2-arachidonoyl glycerol

販売元：Tocris Bioscience

・O-1602 (GPR55 アゴニスト)

化学名：5-Methyl-4-[(1R,6R)-3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-1,3-benzenediol

販売元：abcam

[0034] 実施例1 CBR2リガンドのアジュバント活性評価

EHP-101、GW-405833、 β -Caryophyllene、GW-842166X、LY2828360及び内因性カンナビノイドである2-arachidonoyl glycerol (2-AG)を30mg/mLとなるようにジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、同様にLY2828360は20mg/mLとなるようにDMSOに溶解した。これらCBR2リガンドのDMSO溶解液をアジュバント溶液とした。

また、A/H1N1 (A/Victoria/1/2020株)及びB/Yamagata系統 (B/Phuket/3073/2013株)のインフルエンザHAワクチンの原液を抗原溶液とした。アジュバント溶液、抗原溶液及び0.1%ポリソルベート80含有リン酸緩衝生理食塩液を混合し、0.3mL当たり各CBR2リガンドが0.4mg、抗原は各株1 μ g HAに調整した。なお、アジュバント溶液の代わりに0.1%ポリソルベート80含有リン酸緩衝生理食塩液を更に加えたアジュバント非含有の被験物質も調製し、これを対照とした。

[0035] 各CBR2リガンドを含むインフルエンザワクチン及び対照のワクチンを、BALB/cマウス(雌、4週齢)の後背部皮下に0.3mLを投与し(各群8匹)、投与から3週間後に全採血した。得られた血液より遠心分離によって血清を調製し、血清のA/Victoria/1/2020株及びB/Phuket/3073/2013株に特異的に結合するIgG (Tot

a l l g G) 力価を測定した。また、併せて各インフルエンザ抗原に特異的な l g G サブクラスの力価についても測定した。

[0036] A/Victoria/1/2020株 (A/H1N1) の l g G 力価は、図1に示す通りである。対照であるアジュバント非添加群に比べて、EHP-101、GW-405833、 β -Caryophylleneを加えたワクチンの投与群では l g G 力価が高い傾向が確認され、特にGW-405833を加えたワクチンでは、有意な上昇が確認された (Mann-Whitney U test、 $p < 0.05$)。また、B/Phuket/3073/2013株 (B/Yamagata系統) に対する l g G 力価は、図2に示すようにA/H1N1と同様にEHP-101、GW-405833、 β -Caryophylleneを加えたワクチンの投与群で l g G 力価が高い傾向が確認された。更に、B/Yamagata系統では、 β -Caryophylleneを加えたワクチンが、対照に対して有意に高い l g G 力価を示した (Mann-Whitney U test、 $p < 0.05$)。したがって、GW-405833及び β -Caryophylleneをワクチンに加えることで、ワクチンが誘導する免疫が増強すると考えられた。

インフルエンザ抗原に特異的な各 l g G サブクラスの結果を図3A (A/Victoria/1/2020株 (A/H1N1)) 及び図3B (B/Phuket/3073/2013株 (B/Yamagata系統)) に示す。図3A及びBに示す通り、ワクチンへのGW-405833若しくは β -Caryophylleneの添加により、主に誘導される l g G 1 だけでなく、l g G 2 a 及び l g G 2 b の誘導も上昇することが確認され、これら CBR2 アゴニストにより様々なサブクラスの誘導が高まることが示唆された。インフルエンザウイルスに対する感染防御では、Th1の誘導が重要であると考えられているため、Th1拘束性のサブクラスである l g G 2 a の誘導が高まることでワクチンによる感染防御効果の向上が期待される。

[0037] 実施例2 CBR2リガンドによるNF- κ B活性化の評価

1×10^6 cells/mLのRaw264.7 Reporter Cell Line (Novus biologicals, NBP2-26261) へ終濃度として1, 10, 100及び1000 μ MとなるようGW-405833若しくは β -Caryophylleneを添加し、5% CO₂、37°Cで24時間培養した後、培養液を回収した。回収した培養液は、12,000×gで30秒間遠心分離して、その上清のアルカリフォスファターゼを測定した。アルカリフォスファターゼの測定には、Secreted Alkaline Phosphatase Reporter Gene Assay Kit, Luminometric, Sensolyte (AnaSpec, Inc.)を使用した。また、陰性対照 (NC) として培地である10% FBS含有DMEM、陽性対照 (PC) としてToll-like receptor 7のアゴニストであるImiquimod (終濃度: 5 μ g/mL) を添加して、これらと比較評価した。

[0038] アルカリフォスファターゼの測定結果は図4に示す通りであるが、1～1000 μ MのGW-405833若しくは β -Caryophylleneの添加群では、いずれもNCと同等以下のアルカリフォスファターゼが検出されたのみであり、PCのImiquimod添加群と比べると極めて少量であることがわかる。Raw264.7 Reporter Cell Lineでは、NF- κ Bの転写応答配列の下流に分泌型アルカリフォスファターゼの遺伝子を組み込んでいるため、培養上清のアルカリフォスファターゼの量がNCと同程度ということは、これらCBR2リガンドはNF- κ Bの活性化能を有していないと考えられた。したがって、GW-405833や β -Caryophylleneのアジュバント活性の機序は明確にはできていないが、少なくともTLR等のNF- κ Bの活性化を促す自然免疫系の受容体に交叉反応しているわけではないと推察する。

[0039] 実施例3 CBR2リガンドHU-308のアジュバント活性評価

実施例1と同様に、CBR2リガンドであるHU-308及びカンナビノイド受容体の1つとして考えられているGPR55のリガンドであるO-1

602をそれぞれDMSOに30mg/mLとなるように溶解し、これをA/H1N1 (A/Victoria/1/2020株) のインフルエンザHAワクチンの原液及び0.1%ポリソルベート80含有リン酸緩衝生理食塩液と混合し、0.3mL当たりCBR2リガンド若しくはO-1602が25、100若しくは400 μ g、インフルエンザワクチンが1 μ g HA含有するよう調整した。これら被験物質を、BALB/cマウス(雌、4週齢)の後背部皮下に0.3mLを投与し(各群8匹)、投与から3週間後に全採血した。得られた血液より遠心分離によって血清を調製し、血清のA/Victoria/1/2020株に特異的に結合するIgG (Total IgG) 力価を測定した。

[0040] IgG力価の測定結果を図5に示すが、CBR2リガンドであるHU-308を添加することで用量依存的なIgG力価の上昇が確認され、400 μ gの添加では対照であるインフルエンザワクチン抗原のみと比較して、有意に上昇していることが確認された(Mann-Whitney U test, $p < 0.01$)。一方で、GPR55のリガンドであるO-1602では、25~400 μ gのいずれの添加量においてもIgG力価は対照と同程度であり、ワクチンの抗体誘導を増強するアジュバント活性は確認されなかった。したがって、カンナビノイド受容体を標的としたアジュバントとしては、中枢での発現が低く、末梢の免疫組織で発現が多いCBR2のリガンドがターゲットとして適していると考えられた。

請求の範囲

- [請求項1] (2, 3-ジクロロフェニル) - [5-メトキシ-2-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエチル)インドール-1-イル]メタノン、(1R, 4E, 9S)-4, 11, 11-トリメチル-8-メチレンビシクロ[7.2.0]ウンデカ-4-エン、及び4-[4-(1,1-ジメチルヘプチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-6,6-ジメチル-ビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-エン-2-メタノールから選ばれる1種以上を有効成分とする抗体誘導能促進剤。
- [請求項2] (2, 3-ジクロロフェニル) - [5-メトキシ-2-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエチル)インドール-1-イル]メタノン、(1R, 4E, 9S)-4, 11, 11-トリメチル-8-メチレンビシクロ[7.2.0]ウンデカ-4-エン、及び4-[4-(1,1-ジメチルヘプチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-6,6-ジメチル-ビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-エン-2-メタノールから選ばれる1種以上、及び薬学的に許容される担体を含有するアジュバンド組成物。
- [請求項3] (2, 3-ジクロロフェニル) - [5-メトキシ-2-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエチル)インドール-1-イル]メタノン、(1R, 4E, 9S)-4, 11, 11-トリメチル-8-メチレンビシクロ[7.2.0]ウンデカ-4-エン、及び4-[4-(1,1-ジメチルヘプチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-6,6-ジメチル-ビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-エン-2-メタノールから選ばれる1種以上、薬学的に許容される担体、及びワクチン抗原を含有するワクチン組成物。
- [請求項4] ワクチン抗原がインフルエンザウイルスである、請求項3記載のワクチン組成物。
- [請求項5] 抗体誘導能促進剤を製造するための、(2, 3-ジクロロフェニル) - [5-メトキシ-2-メチル-3-(2-モルホリン-4-イル

エチル) インドール-1-イル] メタノン、(1 R, 4 E, 9 S) - 4, 1 1, 1 1-トリメチル-8-メチレンビスクロ [7. 2. 0] ウンデカ-4-エン、及び4-[4-(1, 1-ジメチルヘプチル)-2, 6-ジメトキシフェニル]-6, 6-ジメチル-ビスクロ [3. 1. 1] ヘプト-2-エン-2-メタノールから選ばれる1種以上の使用。

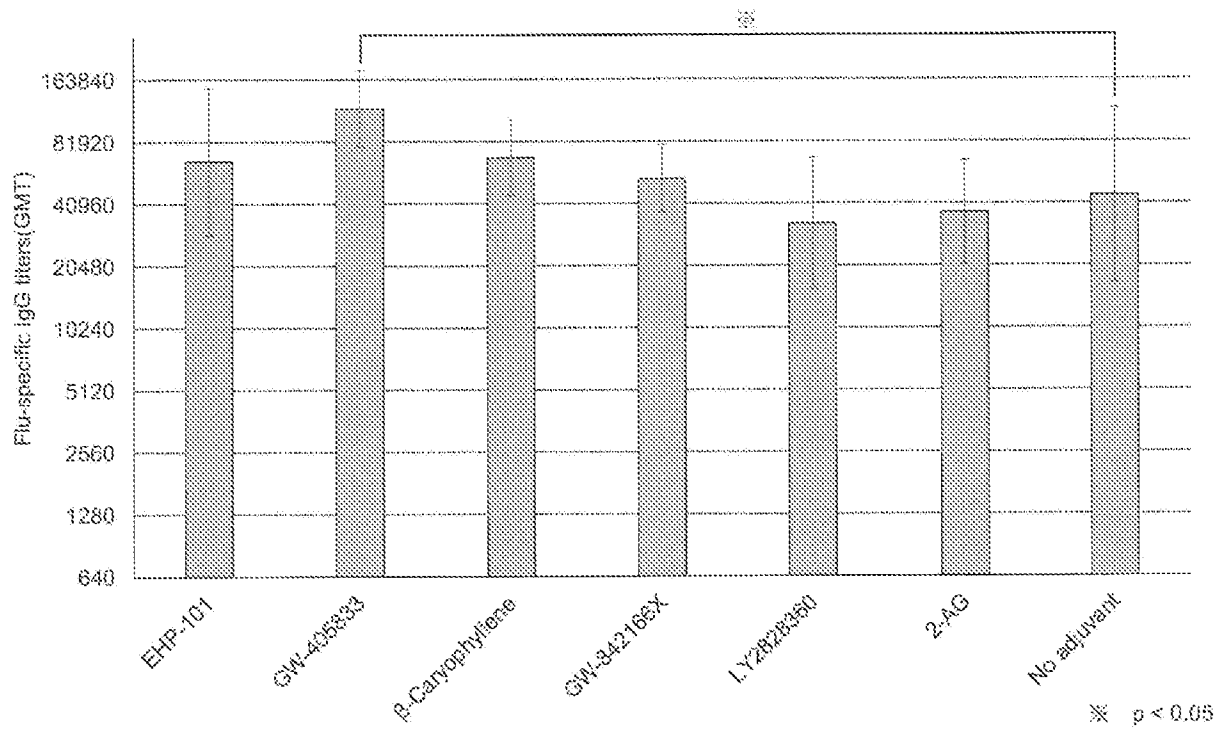
[請求項6] アジュバンドを製造するための、(2, 3-ジクロロフェニル)-[5-メトキシ-2-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエチル) インドール-1-イル] メタノン、(1 R, 4 E, 9 S) - 4, 1 1, 1 1-トリメチル-8-メチレンビスクロ [7. 2. 0] ウンデカ-4-エン、及び4-[4-(1, 1-ジメチルヘプチル)-2, 6-ジメトキシフェニル]-6, 6-ジメチル-ビスクロ [3. 1. 1] ヘプト-2-エン-2-メタノールから選ばれる1種以上の使用。

[請求項7] 抗体誘導能を促進するための、(2, 3-ジクロロフェニル)-[5-メトキシ-2-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエチル) インドール-1-イル] メタノン、(1 R, 4 E, 9 S) - 4, 1 1, 1 1-トリメチル-8-メチレンビスクロ [7. 2. 0] ウンデカ-4-エン、及び4-[4-(1, 1-ジメチルヘプチル)-2, 6-ジメトキシフェニル]-6, 6-ジメチル-ビスクロ [3. 1. 1] ヘプト-2-エン-2-メタノールから選ばれる1種以上。

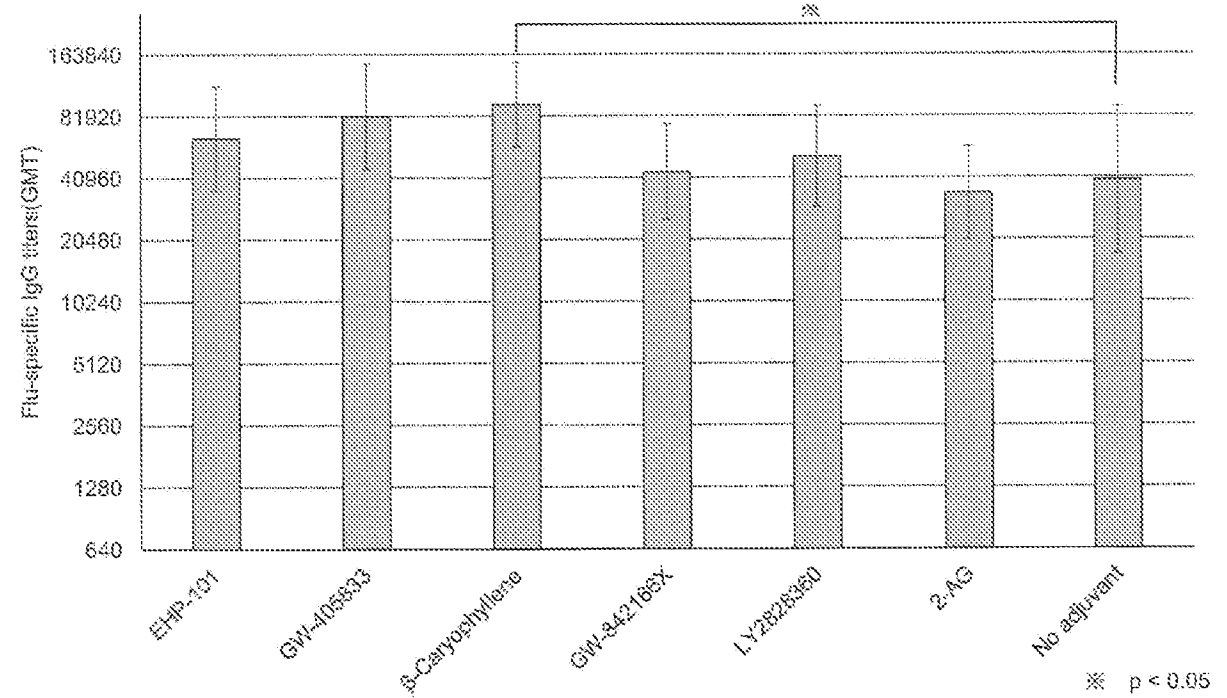
[請求項8] (2, 3-ジクロロフェニル)-[5-メトキシ-2-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエチル) インドール-1-イル] メタノン、(1 R, 4 E, 9 S) - 4, 1 1, 1 1-トリメチル-8-メチレンビスクロ [7. 2. 0] ウンデカ-4-エン、及び4-[4-(1, 1-ジメチルヘプチル)-2, 6-ジメトキシフェニル]-6, 6-ジメチル-ビスクロ [3. 1. 1] ヘプト-2-エン-2-メタノールから選ばれる1種以上をワクチン抗原と共に動物に投与する

、ワクチン療法。

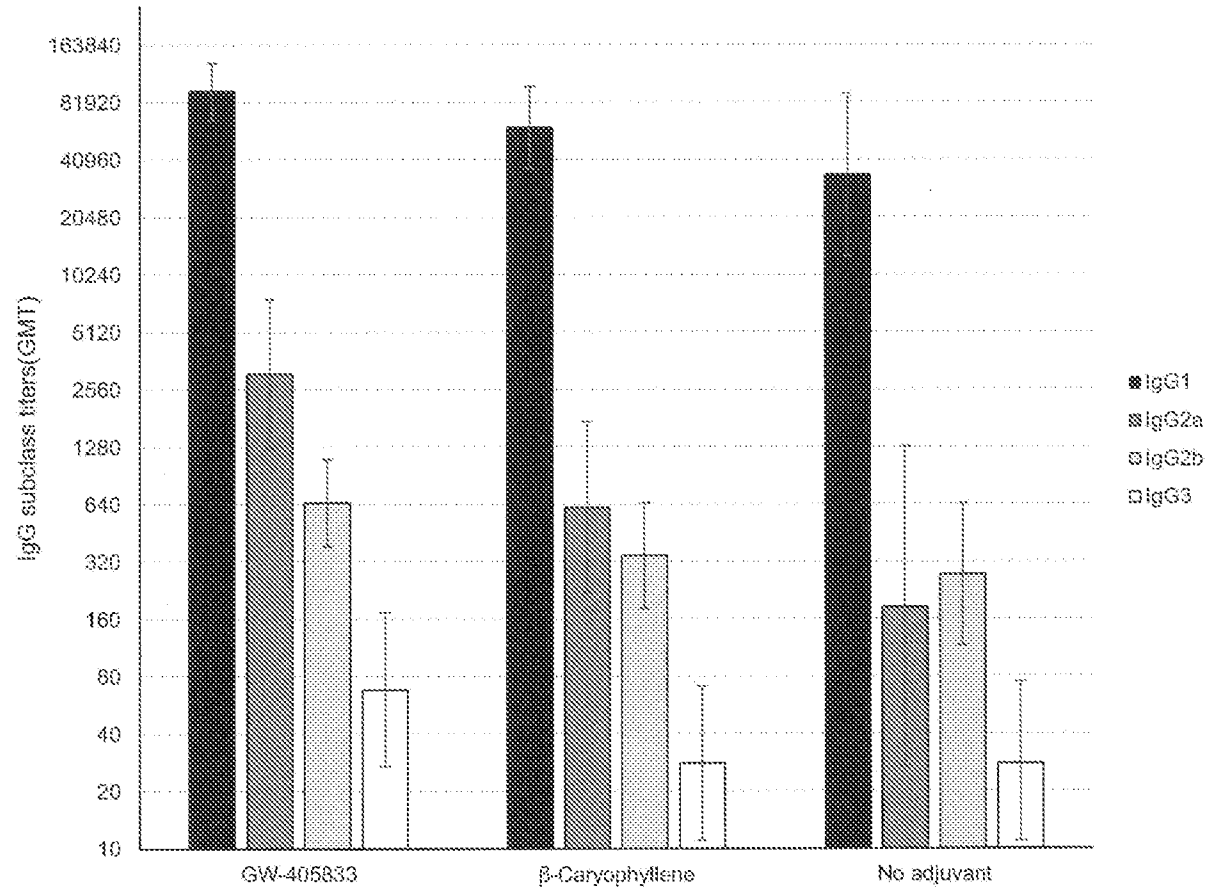
[図1]



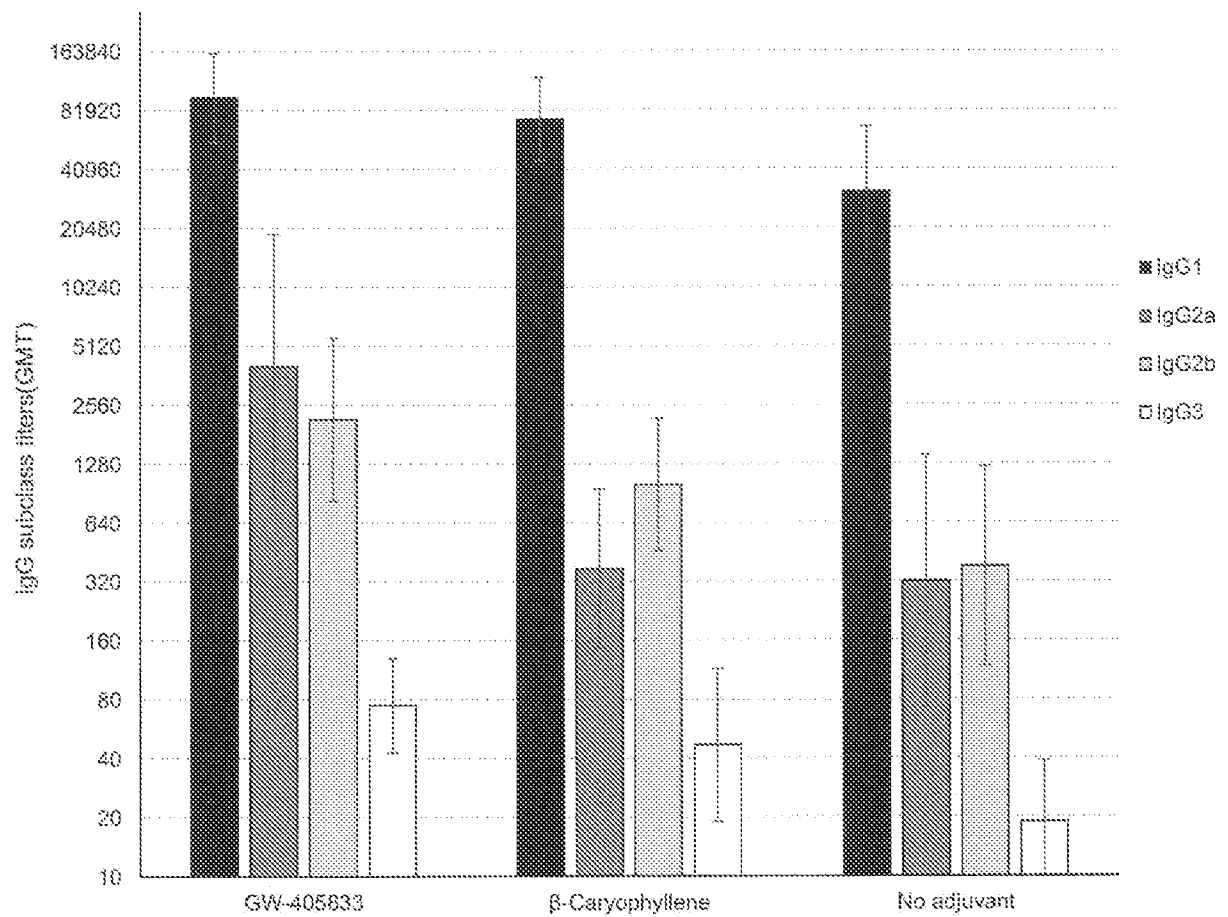
[図2]



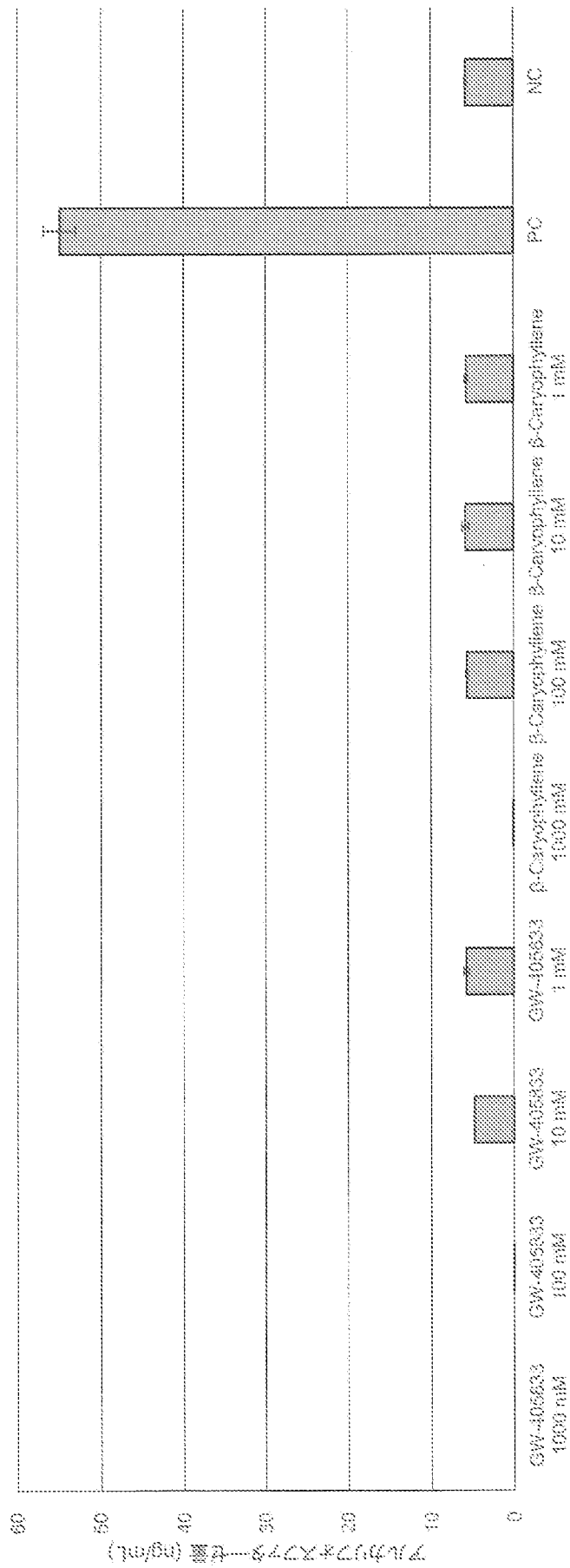
[図3A]



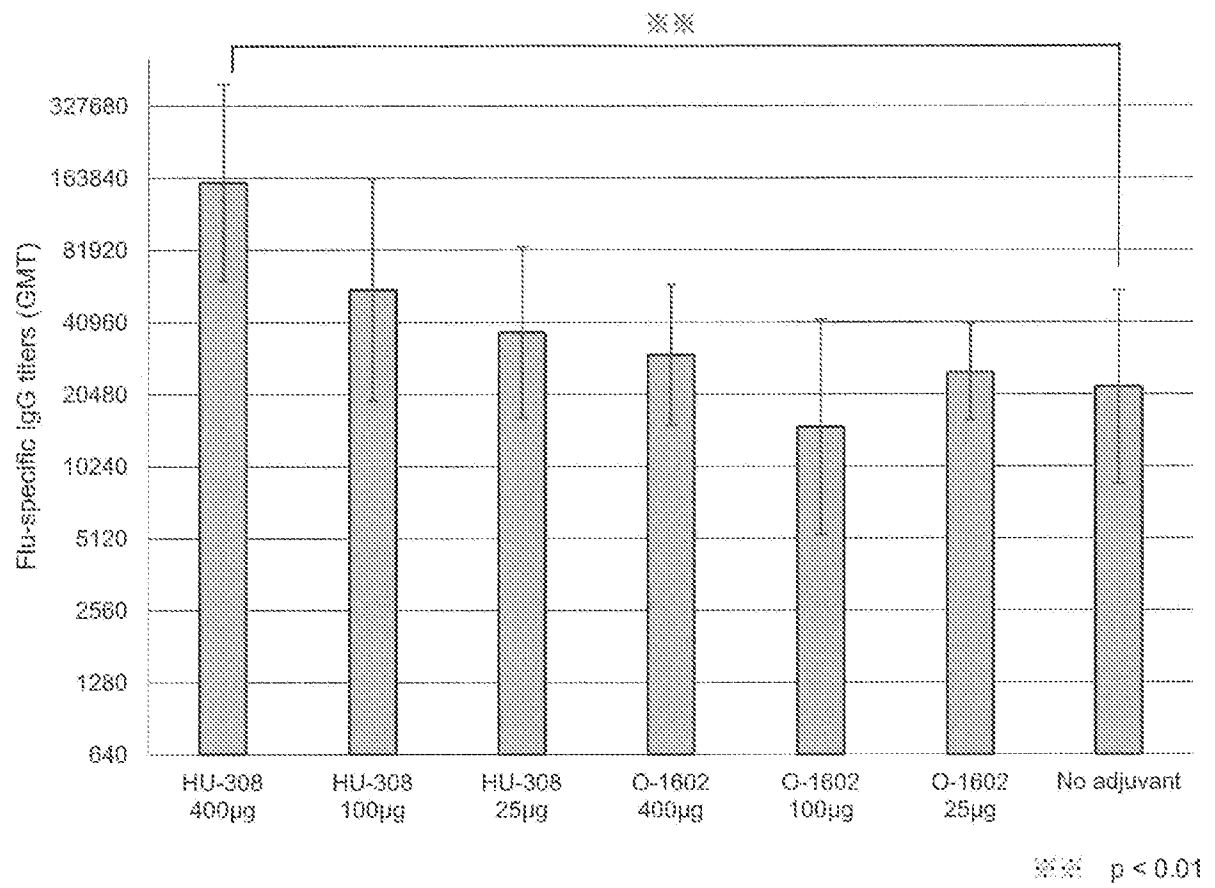
[図3B]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/021359

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 39/39 (2006.01)i; A61K 39/00 (2006.01)i; A61K 39/145 (2006.01)i; A61P 31/00 (2006.01)i; A61P 31/16 (2006.01)i; A61P 37/04 (2006.01)i; A61P 43/00 (2006.01)i FI: A61K39/39; A61K39/145; A61P43/00 121; A61K39/00 A; A61P31/16; A61P37/04; A61P31/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K39/39; A61K39/00; A61K39/145; A61P31/00; A61P31/16; A61P37/04; A61P43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MALLMANN, M. P. et al. Beta-caryophyllene attenuates short-term recurrent seizure activity and blood-brain-barrier breakdown after pilocarpine-induced status epilepticus in rats. Brain Research. 2022, vol. 1784, article no. 147883, pp. 1-9 abstract, p. 6, left column, 2nd paragraph	2,6
X	MAIDA, V. et al. Topical cannabis-based medicines - A novel adjuvant treatment for venous leg ulcers: An open-label trial. Experimental Dermatology. 2021, vol. 30, no. 9, pp. 1258-1267 abstract, p. 1264, left column, 2nd paragraph, table 2	2,6
Y		1-8
Y	US 2021/0213129 A1 (IMMUGEN PHARMA LLC) 15 July 2021 (2021-07-15) claims, paragraphs [0005]-[0007], [0044]-[0048]	1-8
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “D” document cited by the applicant in the international application “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 August 2024		Date of mailing of the international search report 03 September 2024
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/021359

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NAGOOR MEERAN, M. F. et al. CB2 receptor-selective agonists as candidates for targeting infection, inflammation, and immunity in SARS-CoV-2 infections. Drug Development Research. 2021, vol. 82, no. 1, pp. 7-11 abstract, p. 8, left column, 2nd paragraph	1-8
Y	NICHOLS, J. M. et al. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. Cannabis and Cannabinoid Research. 2020, vol. 5, no. 1, pp. 12-31, DOI: 10.1089/can.2018.0073 abstract, p. 23, right column, last paragraph to table 24, left column, 1st paragraph, table 6	1-8
Y	CN 105687194 A (INSTITUTE OF BIOMEDICAL ENGINEERING, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 22 June 2016 (2016-06-22) paragraph [0003]	1-8
P, X	三股亮太郎 ほか, アジュバント創製の新たな標的となるカンナビノイド受容体, 日本生化学会 第96回日本生化学会大会 講演要旨集, 31 October 2023, vol. 96, (MITSUMATA, Ryotarou et al. Cannabinoid receptors as novel targets for adjuvant discovery.), non-official translation (The Japanese Biochemical Society. Lecture Abstracts of The 96th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society.) 1P-597	1-8
A	US 2021/0059978 A1 (BUZZELET DEVELOPMENT AND TECHNOLOGIES LTD.) 04 March 2021 (2021-03-04)	1-8
A	US 2022/0193003 A1 (SRIN THERAPEUTICS, INC.) 23 June 2022 (2022-06-23)	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/021359

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US	2021/0213129	A1	15 July 2021	US 2023/0210986 A1 claims	
CN	105687194	A	22 June 2016	(Family: none)	
US	2021/0059978	A1	04 March 2021	WO 2019/220324 A2 EP 3793542 A2	
US	2022/0193003	A1	23 June 2022	WO 2020/163775 A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

A61K 39/39(2006.01)i; A61K 39/00(2006.01)i; A61K 39/145(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 31/16(2006.01)i; A61P 37/04(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i
FI: A61K39/39; A61K39/145; A61P43/00 121; A61K39/00 A; A61P31/16; A61P37/04; A61P31/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
A61K39/39; A61K39/00; A61K39/145; A61P31/00; A61P31/16; A61P37/04; A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
日本国実用新案公報 1922-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-2024年
日本国実用新案登録公報 1996-2024年
日本国登録実用新案公報 1994-2024年

国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に利用した用語）
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	MALLMANN, M. P., et al., Beta-caryophyllene attenuates short-term recurrent seizure activity and blood-brain-barrier breakdown after pilocarpine-induced status epilepticus in rats, Brain Research, 2022, Vol.1784, Article No.147883, pp.1-9 Abstract、第6頁左欄第2段落	2,6
X	MAIDA, V., et al., Topical cannabis-based medicines - A novel adjuvant treatment for venous leg ulcers: An open-label trial, Experimental Dermatology, 2021, Vol.30, No.9, pp.1258-1267 Abstract、第1264頁左欄第2段落、Table2	2,6
Y		1-8
Y	US 2021/0213129 A1 (IMMUGEN PHARMA LLC) 15.07.2021 (2021 - 07 - 15) Claims、[0005] - [0007]、[0044] - [0048]	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献

“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.08.2024

国際調査報告の発送日

03.09.2024

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員（特許庁審査官）

佐々木 大輔 4U 3962

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式 PCT/ISA/210（第2ページ）（2022年7月）

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	NAGOOR MEERAN, M. F., et al., CB2 receptor-selective agonists as candidates for targeting infection, inflammation, and immunity in SARS-CoV-2 infections, Drug Development Research, 2021, Vol.82, No.1, pp.7-11 Abstract、第8頁左欄第2段落	1-8
Y	NICHOLS, J. M., et al., Immune Responses Regulated by Cannabidiol, Cannabis and Cannabinoid Research, 2020, Vol.5, No.1, pp.12-31, DOI: 10.1089/can.2018.0073 Abstract、第23頁右欄最終段落－表24頁左欄第1段落、表6	1-8
Y	CN 105687194 A (INSTITUTE OF BIOMEDICAL ENGINEERING, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 22.06.2016 (2016 - 06 - 22) [0003]	1-8
P, X	三股亮太郎 ほか, アジュバント創製の新たな標的となるカンナビノイド受容体, 日本生化学会 第96回日本生化学会大会 講演要旨集, 2023.10.31, Vol.96 1P-597	1-8
A	US 2021/0059978 A1 (BUZZELET DEVELOPMENT AND TECHNOLOGIES LTD) 04.03.2021 (2021 - 03 - 04)	1-8
A	US 2022/0193003 A1 (SRIN THERAPEUTICS, INC.) 23.06.2022 (2022 - 06 - 23)	1-8

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/021359

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
US	2021/0213129	A1	15.07.2021	US	2023/0210986	A1	
				Claims			
CN	105687194	A	22.06.2016	(ファミリーなし)			
US	2021/0059978	A1	04.03.2021	WO	2019/220324	A2	
				EP	3793542	A2	
US	2022/0193003	A1	23.06.2022	WO	2020/163775	A1	