(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2023 년 10 월 19 일 (19.10.2023)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2023/200210 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 31/495 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2023/004837

(22) 국제출원일: 2023 년 4 월 11 일 (11.04.2023)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2022-0045689 2022 년 4 월 13 일 (13.04.2022) KR

(71) 출원인: 재단법인 대구경북첨단의료산업진흥재단 (**DAEGU-GYEONGBUK MEDICAL INNOVATION FOUNDATION**) [KR/KR]; 41061 대구광역시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 경북대학교 산학협력단 (**KYUNGPOOK NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION**) [KR/KR]; 41566 대구광역시 북구 대학로 80(산격동, 경북대학교), Daegu (KR).

(72) 발명자: 이보라 (**LEE, Bo-Ra**); 41073 대구광역시 동구 경안로 824, 103-203, Daegu (KR). 전용현 (**JEON, Yong Hyun**); 42178 대구광역시 수성구 청수로 214, 1511-107, Daegu (KR). 이인규 (**LEE, In-Kyu**); 42107 대구광역시 수성구 청호로 365, 305-301, Daegu (KR). 전재한 (**JEON, Jae-Han**); 42002 대구광역시 수성구 들안로73길 50-7, 108-803, Daegu (KR).

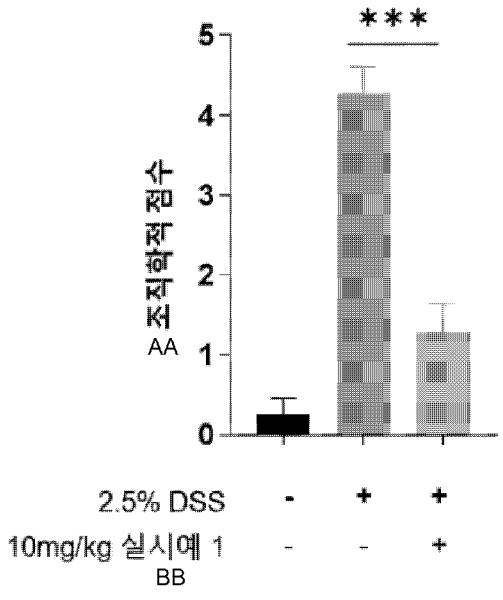
(74) 대리인: 특허법인 태백 (**TAEBAEK INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM**); 08505 서울특별시 금천구 가산디지털2로 101, 비동1802호(가산동,한라원앤원타워), Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): 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, 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) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (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,

(54) **Title:** COMPOSITION FOR TREATING INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, COMPRISING ARYLETHENE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 아릴에텐 유도체를 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 치료용 조성물



(57) **Abstract:** The present invention relates to a pharmaceutical composition for treating inflammatory bowel diseases, comprising an arylethene derivative as an active ingredient. By using the present invention, inflammatory bowel diseases can be effectively treated and alleviated.

(57) 요약서: 본 발명의 아릴에텐 유도체를 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물에 관한 것으로, 이를 이용하여 효과적으로 염증성 장질환을 치료 및 개선시킬 수 있다.

WO 2023/200210 A1

[다음 쪽 계속]

TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 아릴에텐 유도체를 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 치료용 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 아릴에텐 유도체를 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[2] 염증성 장질환(Inflammatory bowel disease, IBD)은 장관 내에 비정상적인 만성 염증이 호전과 재발을 반복하는 질환으로, 궤양성 대장염과 크론병이 대표적으로 알려져 있지만, 아직까지 명확한 발명 기전은 밝혀지지 않았다. 유전적, 면역학적 이상과, 스트레스 또는 약물 등과 같은 환경적 요인 등이 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 주로 청년층부터 발병하며, 복통, 발혈, 설사, 하혈 등의 증상을 수반한다.

[3] 과거에는 서구에 비해 아시아 국가의 발병률이 상대적으로 낮은 것으로 보고되었지만, 세계적으로 염증성 장질환의 유병률은 증가 추세이며, 증가율에 있어서는 서구보다 아시아 국가에서 더 높게 나타나고 있다. 더욱이 아시아 국가에서의 질병 역학이나 임상적 특성이 서구와는 다소 차이가 있다는 점 때문에 우리나라 의료계의 관심이 증가되고 있으며, 젊은 남성의 크론병 발병 위험성 측면 또한 이 질병에 대한 우려를 갖게 하면서 점차 이 질환에 대한 연구도 증가하고 있다.

[4] 염증성 장질환은 평생 관리가 필요한 만성질환이다. 치료 목표는 증상을 호전시켜 관해를 유도하고, 오랫동안 관해상태가 유지되도록 하는 것이다. 병변의 범위, 중증도 및 임상양상, 합병증 등을 고려하여 최적의 치료방법을 선택하게 된다. 현재 염증성장질환 치료에 사용되는 대표적인 약제로는 4가지 계열의 약제가 있으며, 5-aminosalicylic acid, 부신피질호르몬제(corticosteroid), 면역조절제(immunomodulator), 종양괴사인자 억제제(anti-tumor necrosis factor-α agent, anti TNF-α)가 이것이다. 이들은 서로 다른 작용기전을 통해 효과를 나타내기 때문에 정교한 임상지침에 따라 단계적으로 사용되고 있으며, 특히 anti TNF-α의 경우에는 1차 약제에 반응이 없거나 실패한 환자에게 2차 약제로 사용되도록 권장되고 있다.

[5] 그러나 임상에서 사용되고 있는 약제로 기전적으로 원인 불명인 염증성 장질환을 극복하기에는 한계가 있다. 따라서 염증성 장질환을 효과적으로 치료할 수 있는 새로운 타겟과 이를 조절하는 새로운 신약개발이 시급한 상황이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

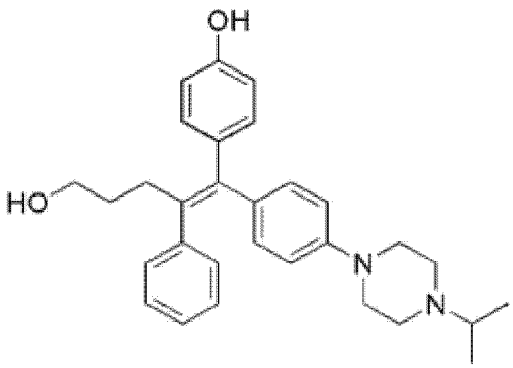
[6] 본 발명의 목적은 본 발명의 목적은 아릴에텐 유도체를 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물 및 이를 이용하여 효과적으로 염증성 장질환을 치료 및 개선시키는 것이다.

과제 해결 수단

[7] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 아릴에텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[8] [화학식 1]

[9]



[10] 상기 염증성 장질환은 궤양성대장염 또는 크론병일 수 있으며, 상기 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 및 희석제를 추가로 더 포함하는 것일 수 있다.

[11] 본 발명의 일 실시예에 따른 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 및 희석제는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유에서 선택되는 하나 또는 둘 이상일 수 있다.

발명의 효과

[12] 본 발명의 아릴에텐 유도체를 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물을 이용하여 효과적으로 염증성 장질환을 치료 및 개선시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[13] 도 1은 실험예 1의 체중 변화량을 나타내는 그래프이다.

[14] 도 2는 실험예 1의 대장의 길이를 보여주는 사진이다.

[15] 도 3은 실험예 1의 대장의 길이를 나타내는 그래프이다.

[16] 도 4는 실험예 2의 체중 변화량을 나타내는 그래프이다.

[17] 도 5은 실험예 2의 대장의 길이를 나타내는 그래프이다.

[18] 도 6은 실험예 3의 대장의 조직의 현미경 사진이다.

[19] 도 7은 실험예 3의 대장의 조직의 염증 반응 평가를 나타내는 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[20] 이하, 본 발명의 아릴에텐 유도체를 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물에 대하여 상세히 설명한다.

[21] 본 발명에서 사용되는 단수 형태는 문맥에서 특별한 지시가 없는 한 복수 형태도 포함하는 것으로 의도할 수 있다.

[22] 또한, 본 발명에서 사용되는 수치 범위는 하한치와 상한치와 그 범위 내에서의 모든 값, 정의되는 범위의 형태와 폭에서 논리적으로 유도되는 증분, 이중 한정된 모든 값 및 서로 다른 형태로 한정된 수치 범위의 상한 및 하한의 모든 가능한 조합을 포함한다. 본 발명의 명세서에서 특별한 정의가 없는 한 실험 오차 또는 값의 반올림으로 인해 발생할 가능성이 있는 수치범위 외의 값 역시 정의된 수치범위에 포함된다.

[23] 본 발명에 기재된, "포함한다"는 "구비한다", "함유한다", "가진다" 또는 "특징으로 한다" 등의 표현과 등가의 의미를 가지는 개방형 기재이며, 추가로 열거되어 있지 않은 요소, 재료 또는 공정을 배제하지 않는다.

[24] 본 발명에 기재된, "약학적으로 허용 가능한"이라는 용어는 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 기타 문제점이나 합병증 없이 이득/위험의 비가 합리적이어서 대상체(예를 들어, 인간)의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 건전한 의학적 판단의 범주 이내인 화합물 또는 조성물을 의미한다.

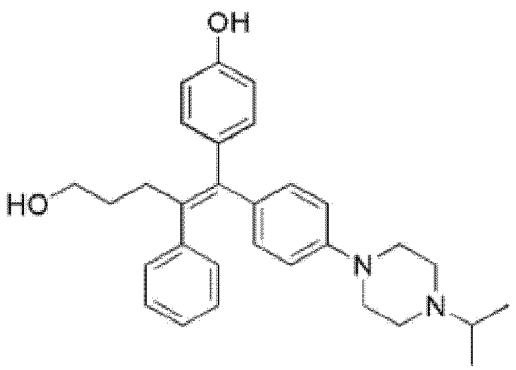
[25] 이하, 본 발명에 대하여 구체적으로 설명한다. 이때, 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가지며, 하기의 설명에서 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대한 설명은 생략한다.

[26]

[27] 본 발명은 하기 화학식 1의 아릴에텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[28] [화학식 1]

[29]



[30] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 아릴에텐 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용될 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용할 수 있다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻을 수 있다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트일 수 있다.

[31] 본 발명의 일 실시예에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 상기 화학식 1의 화합물을 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수혼화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한, 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다. 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수도 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면, 상기 화학식 1의 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻을 수 있다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합할 수 있다. 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[32] 본 발명의 화합물의 범위에는 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 이성질체, 수화물 및 용매화물이 모두 포함될 수 있다.

[33] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물은 조성물 총 중량에 대하여 상기 화학식 1로 표시되는 아릴에텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 0.01 내지 90 중량% 포함하는 것일 수 있으며, 바람직하

게 10 내지 80 중량%, 보다 바람직하게 20 내지 60 중량% 포함하는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[34] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 염증성 장질환은 궤양성대장염 또는 크론병일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[35] 일 실시예에 있어서, 궤양성 대장염은 경증 내지 중증 궤양성 대장염일 수 있으며, 상세하게 상기 궤양성 대장염은 궤양성 직장염, 직장에스상결장염 또는 좌측대장염일 수 있다.

[36] 일 실시예에 있어서, 크론병은 회장결장염, 회장염 또는 비십이지장 크론병일 수 있다.

[37] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 아릴에텐 유도체는 ERRγrelated receptor gamma)의 활성을 저해하는 억제제로 알려져 있으며, 특히 미분화갑상선암 치료제, 급성 췌장염과 소라페닙 내성 간암 치료제로서 논문 및 특허에 공지된 바 있으나, 염증성 장질환에 관련된 치료의 기전 및 용도로 공지된 바 없다.

[38] 본 출원인은 대표적인 염증성 장질환 모델인 Dextran Sulfate Sodium (DSS)-induced colitis 모델을 이용하여 상기 화학식 1로 표시되는 아릴에텐 유도체가 염증성 장질환의 진행을 효과적으로 억제할 수 있는지에 대한 유효성평가를 수행하였고, 유의미한 결과를 얻을 수 있었다. 따라서 상기 화학식 1로 표시되는 아릴에텐 유도체를 포함하는 약제학적 조성물을 이용하면 Dextran Sulfate Sodium (DSS)-induced colitis에 대한 치료 효과를 나타낼 수 있으며, 염증성 장질환 치료에 매우 효과적일 것으로 기대된다.

[39] 본 발명에 따른 상기 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물의 효과적 투여를 위한 투약 경로는 특별히 제한하지 않고, 적절하게 투약 경로를 채택하여 환자에게 사용될 수 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 경피, 비경구(피하, 근육, 혈관), 경막, 국부, 흡입 및 기타의 투여방법이 사용될 수 있다.

[40] 본 발명에 따른 상기 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물의 투여형태로는 제제학 분야에 알려진 통상의 방법에 따라 다양한 제형을 통해서 투여할 수 있는데, 바람직한 일례로는 산제, 과립제, 정제, 트로키제, 분산제, 현탁제, 액제, 캡슐제, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제, 주사제, 패치제 및 기타 적당한 제형이 사용될 수 있다.

[41] 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 포함한 다양한 화합물 혹은 혼합물을 들 수 있다.

[42] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 균주 또는 상기 균주 유래 소포체에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우 린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[43] 본 발명의 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있는데, 본 발명에 기재된 "약학적으로 유효한 양"이란 의학적 예방 또는 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 예방 또는 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 질환의 중증도, 약물의 활성, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 사용된 본 발명 조성물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 사용된 본 발명의 조성물과 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하다.

[44] 본 발명의 조성물의 투여 빈도는 특별히 이에 제한되지 않으나, 1일 1회 투여하거나 또는 용량을 분할하여 수회 투여할 수 있고, 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 바람직한 일례로는 몸무게가 70 ㎏인 성인 환자를 기준으로 할 때, 상기 투여량은 0.1 내지 300 ㎎/일, 더 바람 직하게는 0.5 내지 100 ㎎/일, 더욱더 바람직하게는 1 내지 60 ㎎/일의 범위일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

발명의 실시를 위한 형태

[45] 이하, 구체적인 실시예를 통해 본 발명에 따른 본 발명의 아릴에텐 유도체를 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물에 대하여 더욱 상세히 설명한다.

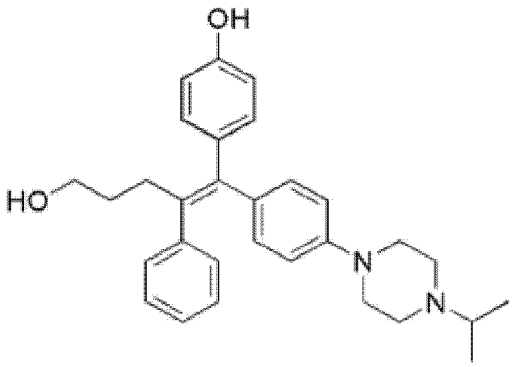
[46]

[47] [실시예 1]

[48] 하기 화학식 1의 물질을 참고문헌(한국 공개특허 10-2018-0001405)에 따라 제조하였다.

[49] [화학식 1]

[50]



[51]

[52] [비교예 1]

[53] 5-aminosalicylic acid(sigma-aldrich, A3537)를 비교예 1로 이용하였다.

[54]

[55] [실험예 1]

[56] 급성 대장염 동물모델 제작을 위해 C57bl/6N (female)에 2.5 % DSS(Dextran Sulfate Sodium, 이하 'DSS'이라 함)를 음수에 섞은 후 5일간 섭취시켰다(Day 0-5). 이후 일반 음수로 교체하여 3일간 섭취시켰다(Day 5-8).

[57] 100 mg/Kg의 농도로 실시예 1을 하루 1회 7일간 경구투여 하였다(Day 0-7). 도 1에 실험기간(Day 0-8)동안 측정한 체중을 나타내었으며, 대장염이 유도된 2.5 % DSS 그룹에서 무처리군인 Control 그룹보다 체중이 감소하였으나, 2.5 % DSS 및 실시예 1을 처리한 그룹은 체중감소가 일어나지 않았다.

[58] 실험종료 후 부검을 통해 대장(colon)을 적출하여 길이를 측정하여 도 2 및 도 3에 나타내었다. 도 2 및 도 3에서 나타낸 바와 같이, 2.5 % DSS 그룹은 대장의 길이가 무처리군인 Control 그룹보다 유의적으로 짧아졌으나, 2.5 % DSS 및 실시예 1을 처리한 그룹은 대장의 길이가 Control 그룹과 유사하게 나타났다.

[59] 따라서 본 발명의 화합물을 채용한 실시예 1에서 DSS에 의해 유발된 대장염이 치료되는 것임을 알 수 있다.

[60]

[61] [실험예 2]

[62] 실험예 1에서 100 mg/Kg의 농도로 실시예 1을 사용하는 대신 10 mg/Kg, 100 mg/KG의 농도로 실시예 1을 사용하고, 기존 대장염 치료제로 알려진 5-aminosalicylic acid인 비교예 1을 200 mg/Kg의 농도로 사용한 것을 제외하고는, 실험예 1과 동일하게 수행하였다.

[63] 도 4에 나타낸 바와 같이 실험기간동안 체중의 변화를 측정한 결과, Control 그룹에 비하여 2.5 % DSS 그룹에서 급격한 체중감소가 일어난 것을 알 수 있으며, 100mg/kg 실시예 1을 처리한 그룹은 Control 그룹과 유사할 만큼의 체중변화를 나타내어 2.5 % DSS에 의해 유발되는 대장염의 치료효과가 뛰어난 것을 확인할 수 있다.

[64] 또한 10 mg/Kg 실시예 1 및 200 mg/Kg 비교예 1을 처리한 경우에는 2.5% DSS에 의해 유발된 체중감소를 모두 회복시키지는 못하였으나, 2.5% DSS 그룹에 비해 체중이 높게 유지되었다. 매우 낮은 농도의 10 mg/Kg 실시예 1 처리한 그룹에서 기존 치료제인 비교예 1을 높은 농도인 200 mg/Kg로 처리한 그룹보다 높은 체중을 나타내어 낮은 농도에서도 효과가 우수한 것을 알 수 있다.

[65] 또한 도 5에 나타낸 바와 같이, 실험종료 후 대장을 적출하여 길이를 측정한 결과, 2.5 % DSS 그룹에서 Control 그룹에 비해 대장의 길이가 짧아졌으나, 100mg/kg 실시예 1을 처리한 그룹에서는 2.5 % DSS 그룹에 비해 대장의 길이가 유의적으로 길게 나타났다. 10mg/kg 실시예 1을 처리한 그룹과 200mg/kg 비교예 1을 처리한 그룹은 2.5 % DSS에 의해 유발되는 대장염에 대하여 치료효과는 나타내었으나 그 효과가 낮았다. 본 발명의 실시예 1은 낮은 농도인 100 mg/Kg에서도 기존 치료제인 비교예 1 200 mg/Kg에 대비하여 현저한 치료효과를 나타내는 것을 알 수 있다.

[66]

[67] [실험예 3]

[68] 조직학적 분석을 수행하고자, 상기 실험예 2와 동일하게 실시하고 실험기간종료 후 대장을 적출하여 세로로 잘라 Feces를 핀셋으로 제거한 후 4 % Formaldehyde solution에 약 10 분간 고정하였다. 10 분 뒤 대장을 rolling 하고, 대장이 풀리지 않게 핀으로 고정하고, Cassette에 넣어 약 7 일간 고정시켰다.

[69] 고정된 조직을 Ethanol을 이용하여 dehydration, embedding, paraffin block section 과정을 통해 조직을 박절시키고, slide를 제작하였다. Slide는 Hydration 과정을 진행한 후 hematoxylin과 eosin을 이용하여 핵과 세포질을 염색하여 현미경으로 조직의 상태를 확인하여 도 6에 나타내었다. 도 6에 나타낸 바와 같이, Control 그룹에 비하여 2.5 % DSS 그룹에서 염증으로 두께가 두꺼워진 것을 알 수 있으며, 2.5 % DSS 그룹과 비교하여 본 발명의 100mg/kg 실시예 1을 처리한 그룹에서 대장의 두께가 얇아, 염증이 치료된 것을 알 수 있다.

[70] 또한 조직내 염증 세포의 침윤, 붓기, 조직의 탈락으로 점수를 평가한 결과 도 7에 나타낸 바와 같이 2.5% DSS 그룹에서 염증 반응에 대한 점수가 매우 높아지는 것을 알 수 있으며, 본 발명의 실시예 1을 처리한 그룹에서 높아졌던 염증 반응에 대한 점수가 낮아지는 것을 알 수 있다.

[71] 따라서 실험예 1 내지 3을 통하여 DSS에 의해 유발되는 대장염에 본 발명의 실시예 1의 치료 효과가 우수한 것을 알 수 있고, 기존 치료제인 비교예 1보다 낮은 농도에서도 매우 현저한 치료 효과를 나타내는 것을 알 수 있다.

[72]

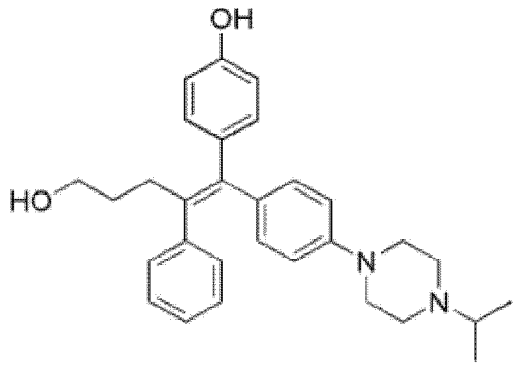
[73] 이상과 같이 본 발명에서는 특정된 사항들과 한정된 실시예 및 비교예에 의해 설명되었으나 이는 본 발명의 보다 전반적인 이해를 돕기 위해서 제공된 것일 뿐, 본 발명은 상기의 실시예에 한정되는 것은 아니며, 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이러한 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다.

[74] 따라서, 본 발명의 사상은 설명된 실시예에 국한되어 정해져서는 아니되며, 후술하는 특허청구범위뿐 아니라 이 특허청구범위와 균등하거나 등가적 변형이 있는 모든 것들은 본 발명 사상의 범주에 속한다고 할 것이다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 아릴에텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물.

[화학식 1]

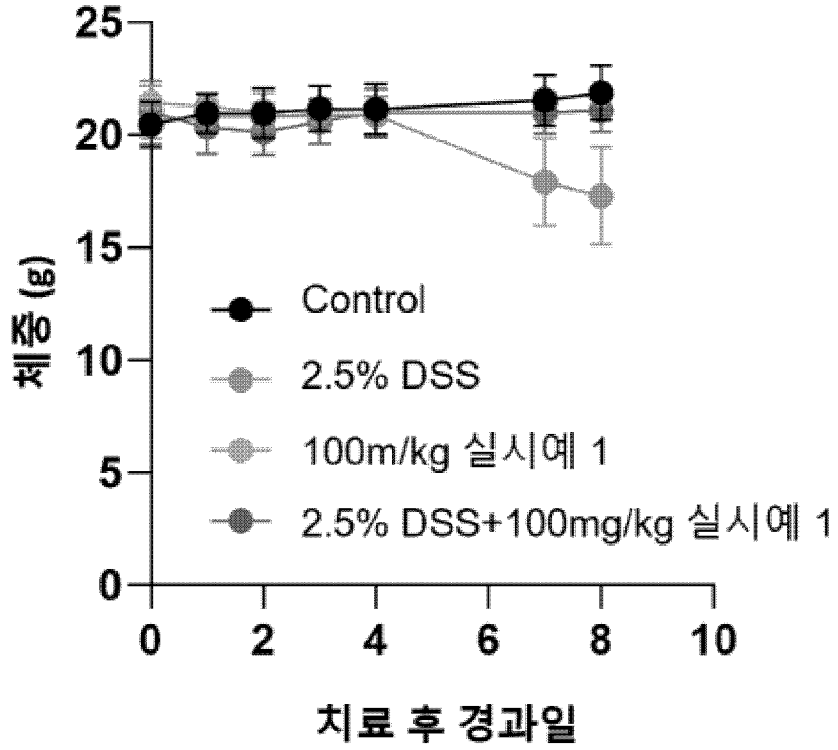


[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 염증성 장질환은 궤양성대장염 또는 크론병인, 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물.

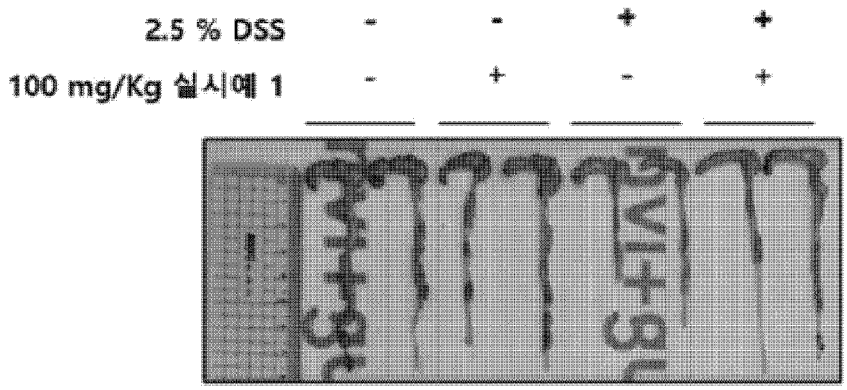
[청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 및 희석제를 추가로 더 포함하는 것인, 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물.

[청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 및 희석제는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유에서 선택되는 하나 또는 둘 이상인, 염증성 장질환 치료용 약제학적 조성물.

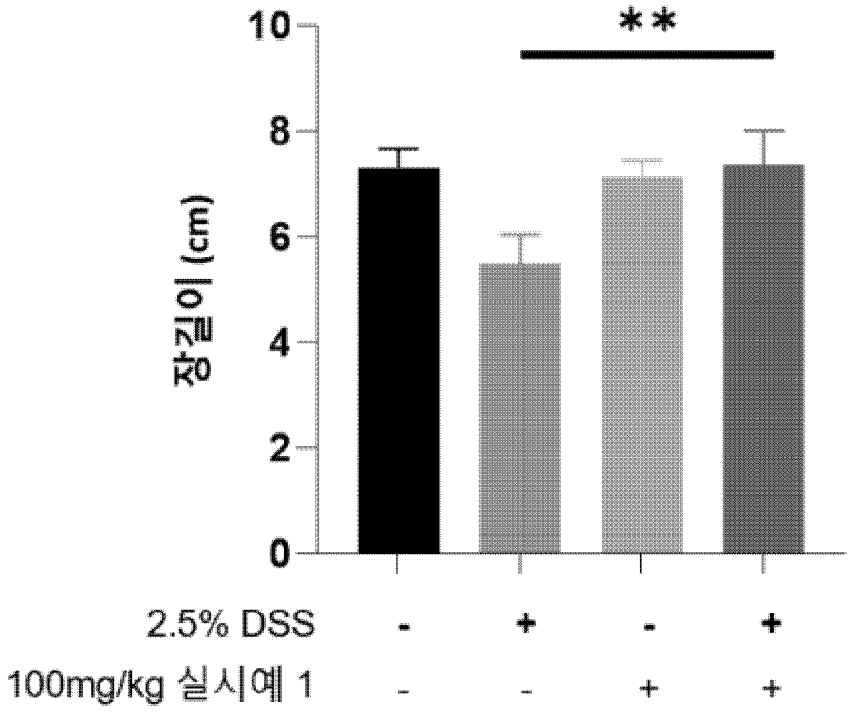
[도1]


25
20
15
10
5
0
체중 (g)
Control
2.5% DSS
100m/kg 실시예 1
2.5% DSS+100mg/kg 실시예 1
0
2
4
6
8
10
치료 후 경과일

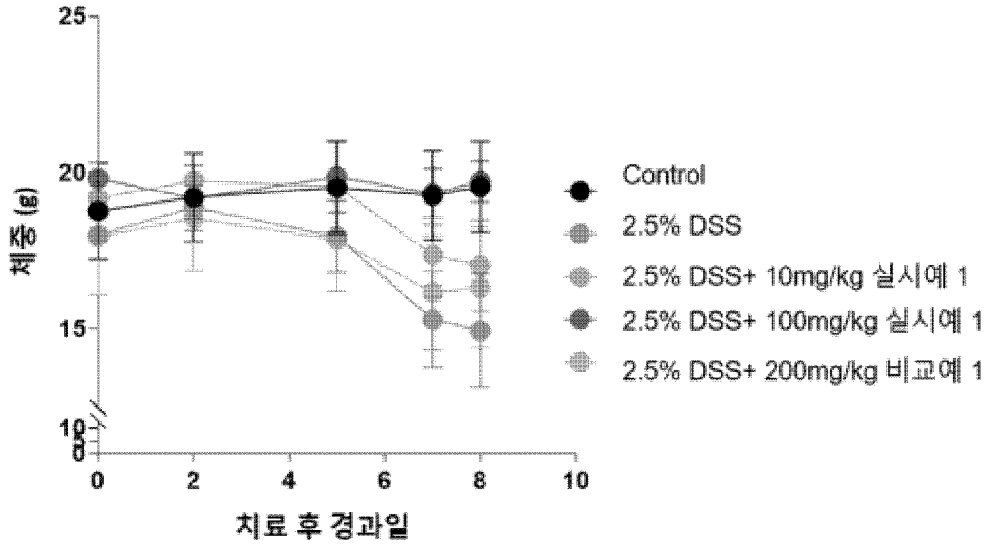
[도2]


2.5 % DSS - - + +
100 mg/Kg 실시예 1 - + - +

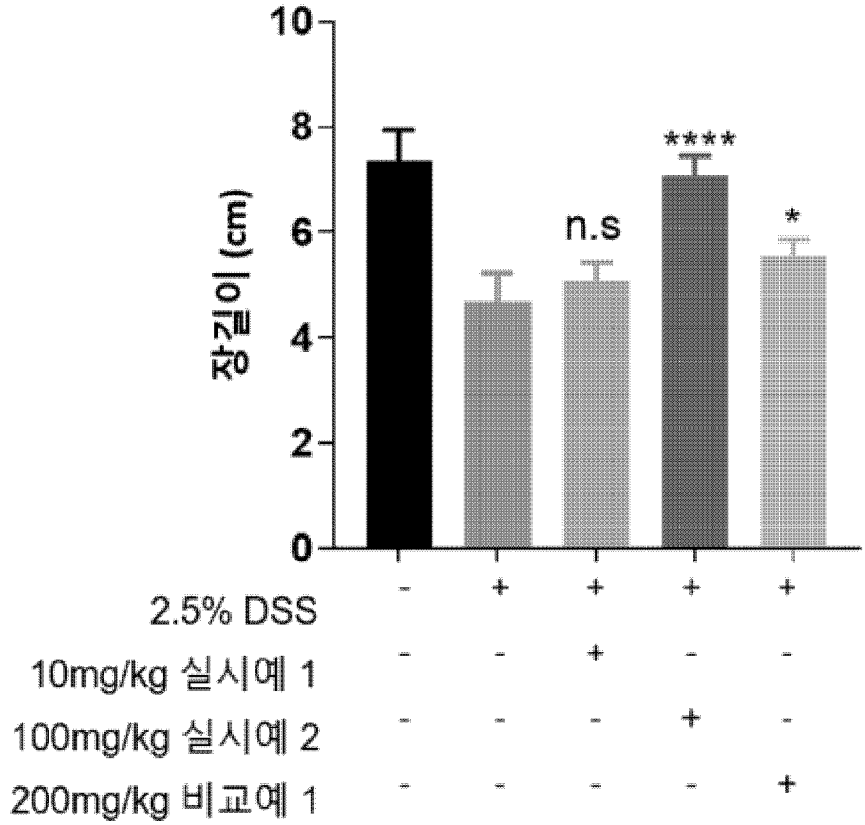
[도3]


**
10
8
6
4
2
0
장길이 (cm)
2.5% DSS - + - +
100mg/kg 실시예 1 - - + +

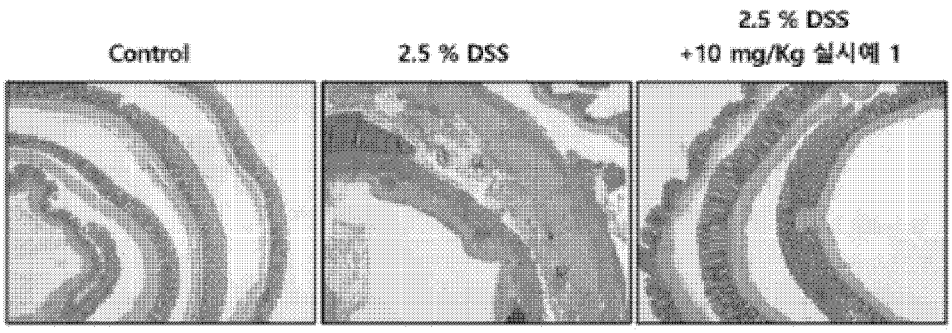
[도4]


25
20
15
10
0
체중 (g)
0 2 4 6 8 10
치료 후 경과일
Control
2.5% DSS
2.5% DSS+ 10mg/kg 실시예 1
2.5% DSS+ 100mg/kg 실시예 1
2.5% DSS+ 200mg/kg 비교예 1

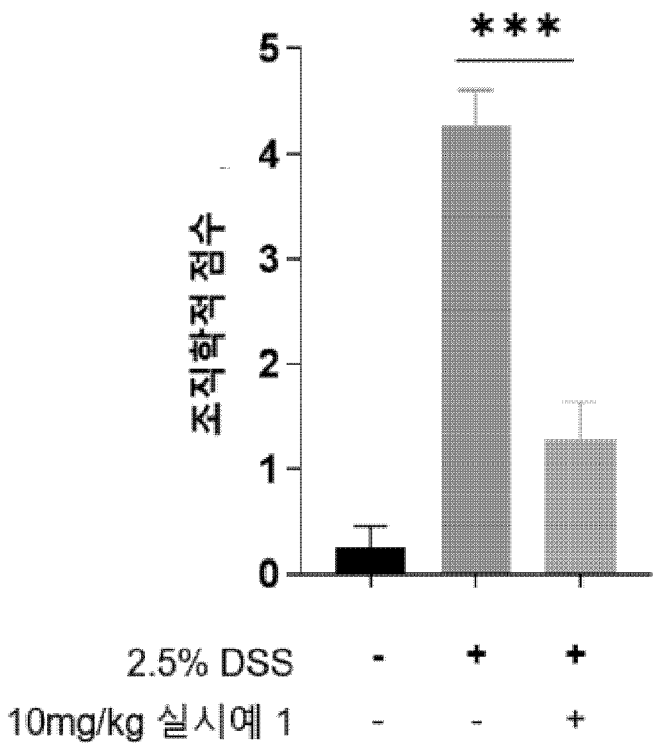
[도5]


10
8
6
4
2
0
장길이 (cm)
****
n.s
*
2.5% DSS - + + + +
10mg/kg 실시예 1 - - + - -
100mg/kg 실시예 2 - - - + -
200mg/kg 비교예 1 - - - - +

[도6]


Control
2.5 % DSS
2.5 % DSS
+10 mg/Kg 실시예 1

[도7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/004837

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/495(2006.01)i; **A61P 29/00**(2006.01)i; **A61P 1/00**(2006.01)i

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)

A61K 31/495(2006.01); A61K 31/4453(2006.01); A61K 31/451(2006.01); A61K 31/713(2006.01); C07D 203/08(2006.01); C07D 249/18(2006.01); C07D 265/28(2006.01); C07D 495/04(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 아릴에텐 유도체(arylethene derivative), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 피페라진(piperazine), 하이드록시(hydroxy)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022-029657 A1 (NOVMETAHEALTH CO., LTD.) 10 February 2022 (2022-02-10) See claims 3 and 6; and pages 17, 18 and 25.	1-4
A	US 2013-0231333 A1 (SMITH, N. D. et al.) 05 September 2013 (2013-09-05) See entire document.	1-4
A	WO 2018-004065 A1 (KOREA BIO MEDICAL SCIENCE INSTITUTE CO., LTD.) 04 January 2018 (2018-01-04) See entire document.	1-4
A	WO 2021-107644 A1 (NOVMETAHEALTH CO., LTD.) 03 June 2021 (2021-06-03) See entire document.	1-4
A	WO 2021-260552 A1 (NOVMETAHEALTH CO., LTD.) 30 December 2021 (2021-12-30) See entire document.	1-4

☐ 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	Date of mailing of the international search report
18 July 2023	**18 July 2023**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/004837

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2022-029657 A1	10 February 2022	CN 116113409 A	12 May 2023
		EP 4192461 A1	14 June 2023
		KR 10-2023-0048369 A	11 April 2023
		US 2022-040171 A1	10 February 2022
US 2013-0231333 A1	05 September 2013	AU 2011-301952 A1	21 March 2013
		AU 2011-301952 B2	19 February 2015
		BR 112013006395 A2	24 September 2019
		CA 2810094 A1	22 March 2012
		CL 2013000722 A1	26 July 2013
		CN 103189361 A	03 July 2013
		CN 103189361 B	30 September 2015
		CO 6680708 A2	31 May 2013
		CR 20130168 A	30 August 2013
		CY 1116349 T1	08 February 2017
		DK 2735562 T3	11 May 2015
		EA 023947 B1	29 July 2016
		EA 201370066 A1	30 January 2014
		EP 2616445 A2	24 July 2013
		EP 2735562 A1	28 May 2014
		EP 2735562 B1	11 March 2015
		ES 2535155 T3	05 May 2015
		GB 2483736 A	21 March 2012
		GB 2483736 B	29 August 2012
		HK 1192886 A1	05 September 2014
		HR P20150433 T1	31 July 2015
		HU E025746 T2	28 April 2016
		IL 224976 A	30 April 2013
		JP 2013-544761 A	19 December 2013
		JP 2016-155832 A	01 September 2016
		JP 5903435 B2	13 April 2016
		KR 10-2013-0136986 A	13 December 2013
		MX 2013002975 A	11 April 2013
		NZ 607795 A	27 February 2015
		PE 01912014 A1	27 February 2014
		PE 20140191 A1	27 February 2014
		PL 2735562 T3	31 August 2015
		PT 2735562 E	18 June 2015
		RS 54026 B1	30 October 2015
		SG 188551 A1	30 April 2013
		SI 2735562 T1	31 July 2015
		TW 201216961 A	01 May 2012
		TW I439268 B	01 June 2014
		UA 110219 C2	10 December 2015
		US 2012-0071535 A1	22 March 2012
		US 2013-0012561 A1	10 January 2013
		US 2016-0297767 A1	13 October 2016
		US 8299112 B2	30 October 2012
		US 8455534 B2	04 June 2013
		US 9399646 B2	26 July 2016
		US 9868704 B2	16 January 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/004837

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		WO 2012-037410 A2	22 March 2012
		WO 2012-037410 A3	28 June 2012
		WO 2012-037410 A9	10 May 2012
		WO 2012-037411 A2	22 March 2012
		WO 2012-037411 A3	05 July 2012
		WO 2012-037411 A9	18 May 2012
		ZA 201301623 B	28 October 2015
WO 2018-004065 A1	04 January 2018	CN 109415313 A	01 March 2019
		CN 109415313 B	26 August 2022
		CN 109563054 A	02 April 2019
		CN 109563054 B	05 August 2022
		EP 3459936 A1	27 March 2019
		EP 3459936 B1	27 April 2022
		EP 3480186 A1	08 May 2019
		EP 3480186 B1	15 June 2022
		ES 2919557 T3	27 July 2022
		ES 2925102 T3	13 October 2022
		KR 10-1819639 B1	17 January 2018
		KR 10-1835133 B1	08 March 2018
		KR 10-2018-0001240 A	04 January 2018
		KR 10-2018-0001404 A	04 January 2018
		US 10934303 B2	02 March 2021
		US 11285226 B2	29 March 2022
		US 2019-0161490 A1	30 May 2019
		US 2019-0167820 A1	06 June 2019
		US 2020-0078476 A1	12 March 2020
		WO 2018-004066 A1	04 January 2018
WO 2021-107644 A1	03 June 2021	AU 2020-392157 A1	23 June 2022
		CA 3159428 A1	03 June 2021
		CN 114980897 A	30 August 2022
		EP 4066835 A1	05 October 2022
		JP 2023-504786 A	07 February 2023
		KR 10-2021-0065064 A	03 June 2021
		US 2023-0017330 A1	19 January 2023
WO 2021-260552 A1	30 December 2021	CN 115996724 A	21 April 2023
		EP 4168013 A1	26 April 2023
		KR 10-2023-0028797 A	02 March 2023
		US 11413270 B2	16 August 2022
		US 2021-0393583 A1	23 December 2021

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/004837

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/495(2006.01)i; **A61P 29/00**(2006.01)i; **A61P 1/00**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/495(2006.01); A61K 31/4453(2006.01); A61K 31/451(2006.01); A61K 31/713(2006.01); C07D 203/08(2006.01); C07D 249/18(2006.01); C07D 265/28(2006.01); C07D 495/04(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 아릴에텐 유도체(arylethene derivative), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 피페라진(piperazine), 하이드록시(hydroxy)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2022-029657 A1 (NOVMETAHEALTH CO., LTD.) 2022.02.10 청구항 3, 6; 페이지 17, 18, 25	1-4
A	US 2013-0231333 A1 (SMITH, N. D. 등) 2013.09.05 전체 문헌	1-4
A	WO 2018-004065 A1 (KOREA BIO MEDICAL SCIENCE INSTITUTE CO., LTD.) 2018.01.04 전체 문헌	1-4
A	WO 2021-107644 A1 (NOVMETAHEALTH CO., LTD.) 2021.06.03 전체 문헌	1-4
A	WO 2021-260552 A1 (NOVMETAHEALTH CO., LTD.) 2021.12.30 전체 문헌	1-4

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2023년07월18일(18.07.2023)	**2023년07월18일(18.07.2023)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 **+82-42-481-8578**

심사관

허주형

전화번호 **+82-42-481-5373**

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2023/004837

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2022-029657 A1	2022/02/10	CN 116113409 A	2023/05/12
		EP 4192461 A1	2023/06/14
		KR 10-2023-0048369 A	2023/04/11
		US 2022-040171 A1	2022/02/10
US 2013-0231333 A1	2013/09/05	AU 2011-301952 A1	2013/03/21
		AU 2011-301952 B2	2015/02/19
		BR 112013006395 A2	2019/09/24
		CA 2810094 A1	2012/03/22
		CL 2013000722 A1	2013/07/26
		CN 103189361 A	2013/07/03
		CN 103189361 B	2015/09/30
		CO 6680708 A2	2013/05/31
		CR 20130168 A	2013/08/30
		CY 1116349 T1	2017/02/08
		DK 2735562 T3	2015/05/11
		EA 023947 B1	2016/07/29
		EA 201370066 A1	2014/01/30
		EP 2616445 A2	2013/07/24
		EP 2735562 A1	2014/05/28
		EP 2735562 B1	2015/03/11
		ES 2535155 T3	2015/05/05
		GB 2483736 A	2012/03/21
		GB 2483736 B	2012/08/29
		HK 1192886 A1	2014/09/05
		HR P20150433 T1	2015/07/31
		HU E025746 T2	2016/04/28
		IL 224976 A	2013/04/30
		JP 2013-544761 A	2013/12/19
		JP 2016-155832 A	2016/09/01
		JP 5903435 B2	2016/04/13
		KR 10-2013-0136986 A	2013/12/13
		MX 2013002975 A	2013/04/11
		NZ 607795 A	2015/02/27
		PE 01912014 A1	2014/02/27
		PE 20140191 A1	2014/02/27
		PL 2735562 T3	2015/08/31
		PT 2735562 E	2015/06/18
		RS 54026 B1	2015/10/30
		SG 188551 A1	2013/04/30
		SI 2735562 T1	2015/07/31
		TW 201216961 A	2012/05/01
		TW I439268 B	2014/06/01
		UA 110219 C2	2015/12/10
		US 2012-0071535 A1	2012/03/22
		US 2013-0012561 A1	2013/01/10
		US 2016-0297767 A1	2016/10/13
		US 8299112 B2	2012/10/30
		US 8455534 B2	2013/06/04
		US 9399646 B2	2016/07/26
		US 9868704 B2	2018/01/16

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2023/004837

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		WO 2012-037410 A2	2012/03/22
		WO 2012-037410 A3	2012/06/28
		WO 2012-037410 A9	2012/05/10
		WO 2012-037411 A2	2012/03/22
		WO 2012-037411 A3	2012/07/05
		WO 2012-037411 A9	2012/05/18
		ZA 201301623 B	2015/10/28
WO 2018-004065 A1	2018/01/04	CN 109415313 A	2019/03/01
		CN 109415313 B	2022/08/26
		CN 109563054 A	2019/04/02
		CN 109563054 B	2022/08/05
		EP 3459936 A1	2019/03/27
		EP 3459936 B1	2022/04/27
		EP 3480186 A1	2019/05/08
		EP 3480186 B1	2022/06/15
		ES 2919557 T3	2022/07/27
		ES 2925102 T3	2022/10/13
		KR 10-1819639 B1	2018/01/17
		KR 10-1835133 B1	2018/03/08
		KR 10-2018-0001240 A	2018/01/04
		KR 10-2018-0001404 A	2018/01/04
		US 10934303 B2	2021/03/02
		US 11285226 B2	2022/03/29
		US 2019-0161490 A1	2019/05/30
		US 2019-0167820 A1	2019/06/06
		US 2020-0078476 A1	2020/03/12
		WO 2018-004066 A1	2018/01/04
WO 2021-107644 A1	2021/06/03	AU 2020-392157 A1	2022/06/23
		CA 3159428 A1	2021/06/03
		CN 114980897 A	2022/08/30
		EP 4066835 A1	2022/10/05
		JP 2023-504786 A	2023/02/07
		KR 10-2021-0065064 A	2021/06/03
		US 2023-0017330 A1	2023/01/19
WO 2021-260552 A1	2021/12/30	CN 115996724 A	2023/04/21
		EP 4168013 A1	2023/04/26
		KR 10-2023-0028797 A	2023/03/02
		US 11413270 B2	2022/08/16
		US 2021-0393583 A1	2021/12/23