

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(10) 국제공개번호  
**WO 2010/002093 A1**

(43) 국제공개일  
2010년 1월 7일 (07.01.2010)

PCT

- (51) 국제특허분류:  
A61K 31/198 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2009/001486
- (22) 국제출원일: 2009년 3월 24일 (24.03.2009)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:  
10-2008-0064707 2008년 7월 4일 (04.07.2008) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **울산대학교 산학협력단 (UNIVERSITY OF ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPERATION)** [KR/KR]; 울산광역시 남구 무거 2 동 산 29, 680-749 Ulsan (KR).
- (72) 발명자: **김**
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **고정민 (KOH, Jung-Min)** [KR/KR]; 서울시 송파구 방이동 올림픽 선수기 자촌 아파트 312 동 1701 호, 138-050 Seoul (KR).
- (74) 대리인: **특허법인태백 (TAEBAEK INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM)**; 서울 금천구 가산동 60-4 코오롱테크노밸리 906 호, 153-770 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

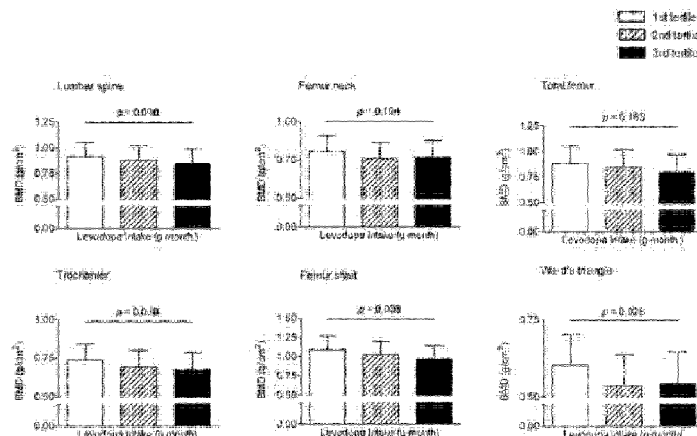
공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING AND TREATING A SIDE EFFECT OF LEVODOPA WHICH IS A THERAPEUTIC AGENT FOR PARKINSON'S DISEASE

(54) 발명의 명칭: 파킨슨병 치료제인 레보도파의 부작용 예방 및 치료용 약학조성물

[Fig. 1]



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for preventing and treating a side effect of levodopa which is a therapeutic agent for Parkinson's disease. More specifically, the pharmaceutical composition contains 0.05 to 10.0 weight parts of vitamin B12 and 0.4 to 10.0 weight parts of folate based on 100 weight parts of levodopa. The therapeutic agent is very useful in preventing or treating osteoporosis which is a side effect of levodopa and fractures thereby.

(57) 요약서: 본 발명은 파킨슨병 치료제인 레보도파의 부작용 예방 및 치료용 약학조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 파킨슨병 치료제인 레보도파 100 중량부에 대하여, 비타민 B12 0.05 내지 10.0 중량부 및 엽산 0.4 내지 10.0 중량부를 포함하는 약학조성물은 파킨슨병 치료제인 레보도파의 부작용인 골다공증 및 이로 인한 골절 등을 예방하거나 치료하는 데에 매우 유용하게 사용될 수 있다.



WO 2010/002093 A1

## 명세서

### 파킨슨병 치료제인 레보도파의 부작용 예방 및 치료용 약학조성물 기술분야

- [1] 본 발명은 파킨슨병 치료제인 레보도파의 부작용인 골다공증 및 이로 인한 골절 등을 예방하거나 치료할 수 있는 파킨슨병 치료제인 레보도파의 부작용 예방 및 치료용 약학조성물에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 파킨슨병은 진전(tremor), 경축(rigidity), 운동완만(bradykinesia), 운동 반응의 소실(loss of postural reflexes) 등을 특징으로 하는 매우 흔한 만성 퇴행성 신경 질환으로써, 파킨슨병을 앓고 있는 환자들에서는 골절 위험이 높다고 잘 알려져 있다(Johnell, O., et al., Age. Ageing. 21(1): 32-38, 1992).
- [3] 그 원인은 파킨슨병 그 자체에 의해 낙상 위험이 증가되는 것(Aita, J.F., JAMA. 247(4): 515-516, 1982; Koller, W.C., et al., Clin. Neuropharmacol. 12(2): 98-105, 1989)과, 저체중, 햇빛 조사나 운동의 부족, 심한 파킨슨병 상태 등에 의해 골량(골밀도)이 감소되어 골다공증이 더 쉽게 발생되기 때문인 것으로 추정되고 있다(Sato, Y., et al., Am. J. Med., 118(11): 1250-1255, 2005; Sato, Y., et al., J. Neurol. Sci. 182(2): 89-93, 2001).
- [4] 한편, 레보도파(Levodopa)는 파킨슨병 환자의 치료에 가장 필수적이고 효과적인 약물로써, 카테콜 O-메틸트랜스퍼레이즈(catechol O-methyltransferase; COMT)에 의해 메틸화되면서 대사되며, 파킨슨병 환자에서 발생하는 골다공증이나 골절 위험의 증가는 레보도파를 치료제로 사용함으로써 야기될 가능성이 있다.
- [5] 그러므로, 파킨슨병 치료제인 레보도파를 사용함으로써 야기될 수 있는 부작용들을 미연에 예방하거나, 이미 발생된 부작용들을 치료할 수 있는 병용 약물에 관한 연구가 절실한 실정이다.

#### 발명의 상세한 설명

##### 기술적 과제

- [6] 상기 종래기술의 문제점을 해결하기 위하여, 본 발명은 파킨슨병 치료제인 레보도파에 의해 야기될 수 있는 부작용 예를들어 골다공증 및 이로 인한 골절을 예방하고 치료하기 위하여 레보도파와 함께 비타민 B12 및 엽산을 병용 투여함으로써 레보도파에 의해 야기될 수 있는 부작용이 경감하는 것을 발견하여 본 발명을 완성한 것입니다.
- [7] 따라서, 본 발명의 목적은 파킨슨병 치료제인 레보도파의 부작용인 골다공증 및 이로 인한 골절 등을 예방하거나 치료할 수 있는 레보도파와 병용가능한 약물을 제공하는 데에 있다.

##### 기술적 해결방법

- [8] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 파킨슨병 치료제인 레보도파 100 중량부에 대하여, 비타민 B12 0.05 내지 10.0 중량부 및 엽산 0.4 내지 10.0 중량부를 포함하는 파킨슨병 치료제의 부작용 예방 및 치료용 약학조성물을 제공한다.
- [9] 상기 파킨슨병 치료제의 부작용은 골다공증 또는 이로 인한 골절에서 선택된 어느 하나이다.
- [10] 이때, 본 발명에 따른 약학조성물에서 상기 비타민 B12가 상기 함량범위를 벗어나 과량으로 함유되면 악성 빈혈, 구역, 식욕 부진, 불안, 수면 장애, 호흡 곤란, 두통, 피부 발진 등의 문제가 야기될 수 있고, 소량으로 함유되면 약제 효과 부족의 문제가 야기될 수 있다.
- [11] 또, 본 발명에 따른 약학조성물에서 상기 엽산이 상기 함량범위를 벗어나 과량으로 함유되면 복통, 설사, 구역, 피부 발진, 수면 장애, 아연 결핍, 발작 등의 문제가 야기될 수 있고, 소량으로 함유되면 약제 효과 부족의 문제가 야기될 수 있다.

### 유리한 효과

- [12] 본 발명에서 사용하는 비타민 B12와 엽산의 복합제는, 레보도파를 투여 중이거나 투여할 예정인 파킨슨병 환자에서 야기될 수 있는 골다공증 및 그로 인한 골절의 위험을 효과적으로 감소시킬 수 있기 때문에 파킨슨병 환자에게 투여되는 레보도파에 의한 부작용을 예방하거나 감소시킬 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [13] 도 1은 레보도파 축적률에 따른 각 부위의 BMD 값 변화를 나타낸 것이다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [14] 본 발명에 따른 약학조성물은 약학조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [15] 본 발명에서 사용가능한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 텍스트로즈, 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 또는 광물유 등을 들 수 있다.
- [16] 본 발명에 따른 약학조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [17] 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 화합물은 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분,

칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제한다.

- [18] 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [19] 본 발명에 따른 약학조성물의 투여량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으나, 비타민 B12 0.05 mg/day 내지 10.0 mg/day 및 엽산 0.4 mg/day 내지 10.0 mg/day의 양을 일일 1회 내지 일일 수회 분복 투여할 수 있다.
- [20] 또한, 이러한 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [21] 상기 약학조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular)주사에 의해 투여될 수 있다.
- [22] 또한, 본 발명에 따른 약학조성물을 구성하는 레보도파, 비타민 B12 및 엽산은 이미 그 안정성이 확보되어 있는 안전한 물질이다.
- [23] 또한, 본 발명은 파킨슨병 치료제인 레보도파를 투여 중인 파킨슨병 환자에게 칼슘 및 비타민 D 복합제를 투여하는 단계; 및 상기 환자에게 비타민 B12 및 엽산을 투여하는 단계를 포함하여 구성되는 것을 특징으로 하는 파킨슨병 환자에서의 골밀도를 증가시키는 병용방법을 제공한다.
- [24] 상기 비타민 B12 및 엽산은 레보도파 100 중량부에 대하여 각각 0.05 내지 10.0 중량부 및 0.4 내지 10.0 중량부로 병용투여되는 것이 바람직하다. 만약, 비타민 B12 및 엽산을 각각 상기 함량 범위를 벗어나 소량으로 사용하면 약제 효과 부족의 문제가 야기될 수 있는 반면, 과량으로 사용하면 악성 빈혈, 복통, 설사, 구역, 식욕 부진, 불안, 수면 장애, 호흡 곤란, 두통, 피부 발진, 아연 결핍, 발작 등의 문제가 야기될 수 있다.

### 발명의 실시를 위한 형태

- [25] 이하, 하기 실시예를 통해 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 다만, 이러한 실시예에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아니다.
- [26] <실시예 1> 파킨슨병 환자의 특성 분석
- [27] 먼저, 본 발명에서는 최근 파킨슨병 이외의 질환이 없는 환자 95명(남성: 42명, 여성: 53명)과 성별/나이를 일치시킨 세배수의 정상 대조군 285명(남성: 126명, 여성: 159명)의 각 특성들을 비교하였다.
- [28] 이때, 흡연 여부는 현재 흡연자를 대상으로 하였고, 알코올 섭취자는 주당 2회 이상 알코올을 섭취하는 자를 대상으로 하였고, 정기적인 실외운동자는 주당

3회 이상 실외운동자를 대상으로 하였고, 주간 축산물 섭취자는 주당 4회 이상 축산물 섭취자를 대상으로 하였으며, 숙련된 간호사의 문진을 통해 특성들을 판단하였다.

[29] 또, 칼슘, 인 등 각 인자의 혈중 농도는 일반적으로 알려진 방법에 의해 측정하였고, 신경과 의사에 의해 파킨슨병 질환 정도를 판단하였다.

[30] 그 결과, 표 1에 나타난 바와 같이 파킨슨병 환자인 실험군은 정상 대조군에 비해 칼슘 및 인의 혈중 농도가 유의성 있게 낮았고, 총 알카리 인산화효소(ALP) 농도는 정상 대조군에 비해 크게 증가되었다.

[31] 표 1

| 변수                              | 대조군(n=285)  | 파킨슨<br>질환군(n=95) |
|---------------------------------|-------------|------------------|
| 연령 (년)                          | 67.6 ± 6.0  | 67.6 ± 6.0       |
| 체중 (kg)                         | 61.6 ± 9.7  | 60.8 ± 9.0       |
| 신장 (cm)                         | 159.1 ± 9.7 | 158.4 ± 9.4      |
| 체질량 지수 (kg/m <sup>2</sup> )     | 24.3 ± 3.1  | 24.3 ± 2.9       |
| 주간 축산물 섭취자, 수(%)                | 98 (34.4%)  | 58 (61.1%)       |
| 정기적인 실외운동자, 수(%)                | 83 (29.1%)  | 23 (24.2%)       |
| 흡연자, 수(%)                       | 25 (8.8%)   | 2 (2.1%)         |
| 알코올 섭취자, 수(%)                   | 43 (15.2%)  | 7 (7.4%)         |
| 폐경기간 (년)                        | -           | 18.0 (5.0-38.0)  |
| 칼슘농도 (mg/dL)                    | 9.4 ± 0.3   | 9.0 ± 0.3        |
| 인농도 (mg/dL)                     | 4.1 ± 0.6   | 3.8 ± 0.5        |
| 총알카리 인산화효소 활성 (U/L)             | 72.6 ± 19.9 | 77.0 ± 28.1      |
| 혈청 25-히드록시-비타민D 농도 (ng/mL)      | -           | 33.5 ± 10.7      |
| 질환기간 (월)                        | -           | 39 (0-195)       |
| 파킨슨병 정도I (Hoehn and Yahr stage) | -           | 1.8 ± 0.5        |
| 파킨슨병 정도II (UPDRS III)           | -           | 15.2 ± 8.6       |
| 레보도파 용량 (mg)                    | -           | 300 (0-950)      |
| 레보도파 치료기간 (월)                   | -           | 17 (0-122)       |

[32] 또, 상기와 같은 특성을 지닌 파킨슨병 환자 및 정상 대조군 간의 골다공증 발생빈도를 이중 에너지 X-레이 흡수계측기(소프트웨어 버전 9.30.044)를

이용하여 모든 대상자의 대퇴골 근위부 및 전후측 요추부에서 골밀도(BMD)로 측정하였다.

- [33] 그 결과, 표 2에 나타난 바와 같이 파킨슨병 환자에서는 정상 대조군에 비해 골다공증이 1.8배 더 흔하였으며, 도 1에 도시된 바와 같이 요추부, 대퇴경부, 전체 대퇴부, 대퇴전자부, 대퇴간부 및 워드삼각부에서 파킨슨병 치료제인 레보도파에 의한 치료 축적량이 많을수록 골밀도가 낮았다.

- [34] 표 2

| 분류 |                | 골다공증, 수(%) | 비골다공증, 수(%) |
|----|----------------|------------|-------------|
| 남성 | 대조군 (n=126)    | 11, 8.7%   | 115, 91.3%  |
|    | 파킨슨 질환군 (n=42) | 9, 21.4%   | 33, 78.6%   |
| 여성 | 대조군 (n=159)    | 48, 30.2%  | 111, 69.8%  |
|    | 파킨슨 질환군 (n=53) | 27, 50.9%  | 26, 49.1%   |
| 전체 | 대조군 (n=285)    | 59, 20.7%  | 226, 79.3%  |
|    | 파킨슨 질환군 (n=95) | 36, 37.9%  | 59, 62.1%   |

- [35] 이러한 결과로부터 파킨슨병 환자에서 발생하는 골다공증이나 골절 위험의 증가가 레보도파의 치료에 기인한 것으로 판단할 수 있고, 이에 본 발명에서는 레보도파의 치료에 의한 부작용인 골다공증 및 이로 인한 골절을 예방하고 치료하기 위하여 다음 실시예와 같이 비타민 B12 및 엽산을 파킨슨병 치료제인 레보도파와 병용하여 사용하였다.

- [36] <실시예 2> 비타민 B12 및 엽산 병용 투여에 따른 효과 검토

- [37] 본 발명에서는 표 1의 파킨슨병 환자 중 골다공증 치료를 받아 본 적이 없는 환자 41명을 대상으로 12개월 동안 다음의 치료를 실시하였다.  
대조군(n=13)에서는 1,250 mg의 탄산 칼슘(500 mg 칼슘)과 비타민 D 1,000 IU의 복합제를 매일 한번 경구 투여하였고, 실험군(n=14)에서는 동일한 칼슘/비타민 D 복합제에 추가적으로 0.5 mg 비타민 B12를 하루 세번, 5 mg의 엽산을 매일 한번 경구 투여하였으며, 치옥트산(thioctic acid; n=14) 투여군에서는 동일한 칼슘/비타민 D 복합제에 추가적으로 골세포 보호 효과가 알려져 있는 항산화제인 치옥트산(thioctic acid)을 600 mg씩 하루 두 번 경구 투여하였다.

- [38] 표 3에 나타난 바와 같이, 세 군 사이에서 각각 치료 전 성별 분포, 나이, 체중, 키, 체질량지수, 축산품 섭취 빈도, 운동량, 폐경 기간, 파킨슨병 유병 기간, 파킨슨병 정도, 레보도파 투여 용량, 골질의 가축력 및 과거력 등에 유의한 차이가 없었으며, 골대사 지표로써 혈중 칼슘 및 인의 농도, 알카리 인산화효소

활성도, 총 6부위의 골밀도 역시 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

[39] 이때, 이러한 상기 변수들은 실시예 1과 동일한 방법으로 평가하였다.

[40] 표 3

| 변수                          |        | 대조군           | 실험군           | 치옥트산<br>투여군   |
|-----------------------------|--------|---------------|---------------|---------------|
| 연령 (년)                      |        | 67.4 ± 4.9    | 66.1 ± 6.5    | 66.3 ± 5.8    |
| 체중 (kg)                     |        | 57.4 ± 5.7    | 62.3 ± 7.3    | 60.8 ± 8.3    |
| 신장 (cm)                     |        | 155.3 ± 6.9   | 160.2 ± 10.1  | 157.4 ± 10.4  |
| 체질량 지수 (kg/m <sup>2</sup> ) |        | 23.9 ± 2.9    | 24.3 ± 2.3    | 24.5 ± 2.4    |
| 주간 축산물 섭취자, 수(%)            |        | 9             | 9             | 8             |
| 정기적인 실외운동자, 수(%)            |        | 9             | 13            | 12            |
| 흡연자, 수(%)                   |        | 0             | 0             | 0             |
| 알코올 섭취자, 수(%)               |        | 0             | 2             | 1             |
| 폐경기간 (년)                    |        | 17.4 ± 10.0   | 15.5 ± 8.4    | 16.9 ± 7.2    |
| 칼슘농도 (mg/dL)                |        | 8.9 ± 0.4     | 9.1 ± 0.3     | 9.0 ± 0.2     |
| 인농도 (mg/dL)                 |        | 3.8 ± 0.7     | 3.7 ± 0.4     | 3.7 ± 0.6     |
| 총알카리 인산화효소 활성 (U/L)         |        | 83.2 ± 25.7   | 74.6 ± 17.1   | 82.9 ± 17.4   |
| 질환기간 (월)                    |        | 36 (1-156)    | 56 (12-156)   | 48 (10-132)   |
| 파킨슨병 정도II (UPDRS III)       |        | 14.9 ± 7.7    | 13.2 ± 5.1    | 14.7 ± 7.6    |
| 레보도파 용량 (mg)                |        | 300 (0-900)   | 300 (0-700)   | 300 (0-900)   |
| 레보도파 치료기간 (월)               |        | 30 (0-61)     | 37 (0-122)    | 16 (0-122)    |
| 50세 이후 척추 및 척추외 골절의<br>가족력  |        | 1 (7.7%)      | 5 (35.7%)     | 2 (14.3%)     |
| 외상에 의한 골절의 전력               |        | 3 (23.1%)     | 5 (35.7%)     | 5 (35.7%)     |
| BMD (g/cm <sup>2</sup> )    | 요추부    | 0.807 ± 0.102 | 0.821 ± 0.083 | 0.820 ± 0.123 |
|                             | 대퇴경부   | 0.728 ± 0.096 | 0.727 ± 0.085 | 0.740 ± 0.110 |
|                             | 전체 대퇴부 | 0.797 ± 0.114 | 0.802 ± 0.098 | 0.808 ± 0.131 |
|                             | 대퇴전자부  | 0.631 ± 0.109 | 0.657 ± 0.104 | 0.654 ± 0.129 |
|                             | 대퇴간부   | 0.964 ± 0.135 | 0.957 ± 0.126 | 0.965 ± 0.167 |
|                             | 위드 삼각부 | 0.503 ± 0.095 | 0.505 ± 0.081 | 0.520 ± 0.098 |

[41] 표 4에 나타난 바와 같이 12개월 동안의 치료 후 치옥트산 치료군에서 대조군에

비해 유의하게 체질량지수가 5.6% 감소하여 치옥트산이 항비만 효과가 있음이 관찰되었다. 생화학적 골흡수 표지자인 혈중 C-텔로펩타이드(C-telopeptide) 농도는 세 군 사이에 통계적으로 유의하지는 않았으나 실험군에서 대조군에 비해 18.6% 감소되었으며, 또 다른 골전환표지자 (bone turnover marker)인 알카리 인산화효소 활성도도 실험군에서는 치료 전에 비해 14.5% 감소되어 대조군에서의 3.5% 감소보다 더 많은 감소를 보였다.

[42] 표 4

|                                      | 대조군             | 실험군             |                          |       | 치옥트산 투여군        |                          |       |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|-----------------|--------------------------|-------|
|                                      | 관찰치             | 관찰치             | 비교치<br>(95% CI)          | P값    | 관찰치             | 비교치<br>(95% CI)          | P값    |
| 체중<br>변화(%)                          | -2.0<br>±5.7    | -0.7<br>±2.5    | 1.3<br>(-3.1,5.8)        | 0.745 | -5.4<br>±5.4    | -3.3<br>(-7.9,1.1)       | 0.168 |
| 신장<br>변화(%)                          | -1.4<br>±1.7    | -0.5<br>±0.7    | 0.9<br>(-0.1,1.9)        | 0.103 | -0.3<br>±0.7    | 1.1<br>(0.03,2.1)        | 0.044 |
| BMI<br>변화(%)                         | 0.8<br>±7.6     | 0.3<br>±2.6     | -0.5<br>(-5.9,4.8)       | 0.968 | -4.8<br>±6.0    | -5.6<br>(-11.0,-0.3)     | 0.038 |
| 혈중 칼슘<br>농도<br>변화(%)                 | 2.4<br>±4.1     | 2.2<br>±4.2     | -0.2<br>(-4.1,3.7)       | 0.989 | 1.7<br>±1.1     | -0.7<br>(-4.7,3.2)       | 0.894 |
| 혈중 인<br>농도<br>변화(%)                  | 6.5<br>±20.1    | 3.8<br>±15.3    | -2.7<br>(-18.0,12.5)     | 0.901 | 4.4<br>±12.8    | -2.0<br>(-17.3,13.2)     | 0.943 |
| 혈중 총알<br>카리 인산<br>화효소<br>활성<br>변화(%) | -3.5<br>±13.9   | -14.5<br>±9.8   | -11.0<br>(-24.1,2.0)     | 0.113 | -6.3<br>±17.0   | -2.8<br>(-15.8,10.3)     | 0.863 |
| 혈중<br>25-OH-<br>비타민D 농<br>도 (ng/mL)  | 66.7<br>±21.1   | 73.3<br>±18.8   | 6.6<br>(-9.8,23.0)       | 0.592 | 68.5<br>±11.1   | 1.8<br>(-14.6,18.2)      | 0.962 |
| 혈중 C-텔<br>로펩타이드<br>농도<br>(ng/mL)     | 0.628<br>±0.339 | 0.442<br>±0.224 | -0.186<br>(-0.428,0.050) | 0.159 | 0.593<br>±0.193 | -0.035<br>(-0.277,0.206) | 0.933 |
| 12개월의<br>UPDRS III<br>점수             | 13.6<br>±6.3    | 12.0<br>±5.7    | -1.6<br>(-7.6,4.4)       | 0.789 | 14.8<br>±6.9    | 1.2<br>(-5.0,7.3)        | 0.890 |
| 레보도파<br>섭취량(gX<br>월)                 | 5.9<br>±3.2     | 4.6<br>±1.4     | -1.3<br>(-3.6,1.0)       | 0.381 | 5.4<br>±2.3     | -0.5<br>(-2.8,1.8)       | 0.846 |

- [43] 특히 표 5에 나타난 바와 같이 총 여섯 부위에서 골밀도의 변화를 관찰하였고, 실험군에서는 모든 부위에서 대조군에 비해 1.4% ~ 4.4%의 골밀도 증가를 보였는데, 특히 요추부, 전체 대퇴부 및 대퇴간부에서는 통계적으로 유의하였다( $p = 0.005 \sim 0.023$ ). 이때, 이러한 상기 골밀도 변화는 실시예 1과 동일한 방법으로 검토하였다.

[44]

[45] 표 5

|        |        | 대조군               | 실험군               |                 |       | 치옥트산 투여군          |                 |       |
|--------|--------|-------------------|-------------------|-----------------|-------|-------------------|-----------------|-------|
|        |        | 관찰치               | 관찰치               | 비교치<br>(95% CI) | P값    | 관찰치               | 비교치<br>(95% CI) | P값    |
| 요추부    | 단순     | -1.2<br>$\pm 3.4$ | 3.3<br>$\pm 3.9$  | 4.4(0.5, 8.3)   | 0.023 | -0.1<br>$\pm 4.9$ | 1.1(-2.8, 5.0)  | 0.768 |
|        | BMI-조정 | -1.4<br>$\pm 4.2$ | 3.1<br>$\pm 4.2$  | 4.5(1.3, 7.7)   | 0.008 | 0.5<br>$\pm 4.5$  | 1.8(-1.7, 5.3)  | 0.305 |
| 대퇴경부   | 단순     | -0.6<br>$\pm 3.4$ | 0.9<br>$\pm 2.2$  | 1.4(-1.7, 4.5)  | 0.528 | -1.0<br>$\pm 3.9$ | -0.6(-3.7, 2.5) | 0.889 |
|        | BMI-조정 | -0.9<br>$\pm 3.5$ | 0.8<br>$\pm 3.4$  | 1.4(-1.2, 4.0)  | 0.277 | -0.7<br>$\pm 3.6$ | -0.2(-3.1, 2.6) | 0.862 |
| 전체 대퇴부 | 단순     | -2.5<br>$\pm 3.4$ | 0.3<br>$\pm 2.1$  | 2.8(0.4, 5.2)   | 0.021 | -2.0<br>$\pm 2.0$ | 0.5(-1.9, 2.9)  | 0.869 |
|        | BMI-조정 | -2.8<br>$\pm 2.5$ | 0.1<br>$\pm 2.5$  | 2.8(0.9, 4.7)   | 0.004 | -1.3<br>$\pm 2.6$ | 1.4(-0.7, 3.4)  | 0.189 |
| 대퇴전자부  | 단순     | -5.0<br>$\pm 6.8$ | -1.3<br>$\pm 4.2$ | 3.7(-1.3, 8.6)  | 0.179 | -3.0<br>$\pm 4.4$ | 2.0(-2.9, 6.9)  | 0.595 |
|        | BMI-조정 | -6.0<br>$\pm 4.7$ | -2.0<br>$\pm 4.7$ | 3.9(0.3, 7.5)   | 0.033 | -1.1<br>$\pm 5.0$ | 4.6(0.7, 8.4)   | 0.022 |
| 대퇴간부   | 단순     | -1.6<br>$\pm 2.2$ | 1.2<br>$\pm 1.9$  | 2.8(0.8, 4.9)   | 0.005 | -1.4<br>$\pm 2.5$ | 0.2(-1.9, 2.3)  | 0.975 |
|        | BMI-조정 | -1.6<br>$\pm 2.3$ | 1.2<br>$\pm 2.3$  | 2.8(1.1, 4.6)   | 0.002 | -1.3<br>$\pm 2.4$ | 0.2(-1.7, 2.1)  | 0.813 |
| 위드삼각부  | 단순     | -2.0<br>$\pm 6.8$ | 0.2<br>$\pm 4.6$  | 2.3(-3.5, 8.0)  | 0.608 | -1.4<br>$\pm 6.8$ | 0.6(-5.1, 6.4)  | 0.961 |
|        | BMI-조정 | -2.3<br>$\pm 6.3$ | 0.2<br>$\pm 6.2$  | 2.3(-2.5, 7.1)  | 0.334 | -0.8<br>$\pm 6.7$ | 1.3(-3.9, 6.5)  | 0.607 |

- [46] 세포 실험 결과 골세포에 이로운 작용을 할 것으로 추정되었던 치옥트산(Byun, C.H., et al., J. Bone. Miner. Res. 20(7):1125-1135, 2005; Koh, J.M., et al., J. Endocrinol. 185(3):401-413, 2005)은 대조군에 비해 -0.6% ~ 2.0%의 증가만을 보여 어느 부위에서도 통계적으로 유의하게 골밀도를 증가시키지 못하였다.
- [47] 이는 치옥트산에 의해 체중이 감소되면서 골밀도를 감소시키는 효과와 치옥트산이 골세포(bone cells)에 작용하여 골밀도를 증가시키는 효과가 서로 상충되기 때문으로 추정되는데, 실제로 치옥트산 투여군에서의 골밀도 변화는 체질량지수의 변화값을 통계적으로 보정한 후에 대조군에 비해 4.6%까지

증가시켰으며, 특히 전자부에서는 통계적으로 유의한 증가가 관찰되었다( $p = 0.022$ ).

[48] 또한, 표 6에 나타난 바와 같이 실험군이나 치옥트산 투여군 모두에서 대조군에 비해 부작용이 더 많이 발생하지는 않았으며, 관찰된 부작용은 변비, 속 쓰림, 구역 등으로 주로 동반 투여된 칼슘제에 의한 것으로 추정되었다.

[49] 12개월의 치료 기간 동안 총 3명에서 골절이 발생하였는데, 대조군에서는 새로운 척추 골절이 두 명에서 발생하였고, 치옥트산 투여군에서는 한 명에서 척추 골절과 손목 골절이 발생하였다. 그러나, 실험군에서는 골절이 전혀 발생하지 않았다.

[50] 이때, 척추골절은 척추골절에 관한 전문가가 추천한 방법에 따라 판단하였다. 즉, 표준 X-레이 장치를 이용하여 흉부 및 요추부의 측면 방사선 사진을 얻고, 전문가에 의해 이러한 방사선 사진이 평가되었다.

[51] 표 6

|           | 대조군 | 실험군 | 치옥트산 투여군 |
|-----------|-----|-----|----------|
| 신규 척추 골절  | 2   | 0   | 1        |
| 신규 척추외 골절 | 0   | 0   | 1(손목)    |
| 신규 어떤 골절  | 2   | 0   | 1        |
| 변비        | 1   | 1   | 1        |
| 속쓰림       | 2   | 0   | 0        |
| 구역        | 0   | 1   | 0        |

[52] 따라서, 레보도파 투여 중인 파킨슨병 환자에서 1.5 mg 비타민 B12와 5 mg의 엽산을 매일 경구 투여함으로써, 레보도파에 의해 감소된 골밀도를 증가시키며 골절을 예방할 수 있을 것으로 판단된다.

[53] 즉, 실험군에서 관찰된 1.4% ~ 4.4%의 골밀도 증가는, 현재 전세계적으로 가장 많이 처방되고 있는 골다공증 치료제인 알렌드로네이트가 1년 치료 후 1.0% ~ 4.5% 증가시키는 효과와 유사하다(Bone, H.G., et al., N. Engl. J. Med. 350(12):1189-1199, 2004).

[54] 그러나, 알렌드로네이트는 장기간 사용하였을 때에 악골괴사(Osteonecrosis of the Jaw), 골절 치유의 지연, 식도 염증, 위궤양 등을 유발할 수 있는데 반해(Sambrook, P., et al., Lancet. 367(9527):2010-2018, 2006), 비타민 B12와 엽산은 부작용이 전무한 약제이다.

[55] 따라서, 파킨슨병 환자에서 1.5 mg의 비타민 B12와 5 mg의 엽산의 복합제는 레보도파에 의해 야기될 수 있는 골다공증 및 골절의 발생을 효과적이고 안전하게 예방하거나 치료할 수 있다.

[56]

[57] 이하, 본 발명에 따른 약학조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[58] <제제예 1> 주사제의 제조

[59] 레보도파 100 mg, 비타민 B12 0.5 mg, 엽산 1.67 mg, 소듐 메타비설파이트 3.0

mg, 메틸파라벤 0.8 mg, 프로필파라벤 0.1 mg 및 주사용 멸균증류수 적량을 혼합하고 통상의 방법으로 최종 부피가 2ml이 되도록 제조한 후, 2ml용량의 앰플에 충전하고 멸균하여 주사제를 제조하였다.

[60] <제제에 2> 정제1의 제조

[61] 레보도파 100 mg, 비타민 B12 0.75 mg, 엽산 2.5 mg, 유당 100 mg, 전분 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 적량을 혼합하고 통상의 정제 제조방법에 따라 타정하여 정제를 제조하였다.

[62] <제제에 3> 정제2의 제조

[63] 레보도파 100 mg, 비타민 B12 0.5 mg, 엽산 1.67 mg, 유당 100 mg, 전분 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 적량을 혼합하고 통상의 정제 제조방법에 따라 타정하여 정제를 제조하였다.

[64] <제제에 4> 정제3의 제조

[65] 비타민 B12 0.75 mg, 엽산 2.5 mg, 유당 100 mg, 전분 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 적량을 혼합하고 통상의 정제 제조방법에 따라 타정하여 정제를 제조하였다.

[66] <제제에 5> 정제4의 제조

[67] 비타민 B12 0.5 mg, 엽산 1.67 mg, 유당 100 mg, 전분 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 적량을 혼합하고 통상의 정제 제조방법에 따라 타정하여 정제를 제조하였다.

[68] <제제에 6> 캡슐제1의 제조

[69] 레보도파 100 mg, 비타민 B12 0.75 mg, 엽산 2.5 mg, 유당 50 mg, 전분 50 mg, 탈크 2 mg 및 스테아린산 마그네슘 적량을 혼합하고 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[70] <제제에 7> 캡슐제2의 제조

[71] 레보도파 100 mg, 비타민 B12 0.5 mg, 엽산 1.67 mg, 유당 50 mg, 전분 50 mg, 탈크 2 mg 및 스테아린산 마그네슘 적량을 혼합하고 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[72] <제제에 8> 캡슐제3의 제조

[73] 비타민 B12 0.75 mg, 엽산 2.5 mg, 유당 50 mg, 전분 50 mg, 탈크 2 mg 및 스테아린산 마그네슘 적량을 혼합하고 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

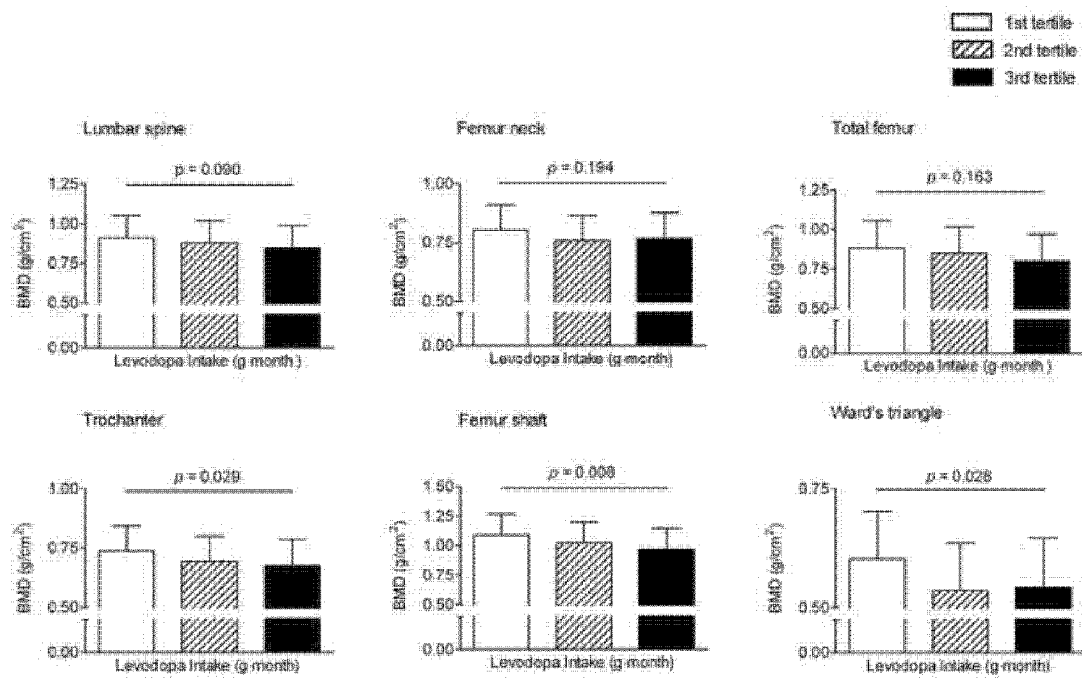
[74] <제제에 9> 캡슐제4의 제조

[75] 비타민 B12 0.5 mg, 엽산 1.67 mg, 유당 50 mg, 전분 50 mg, 탈크 2 mg 및 스테아린산 마그네슘 적량을 혼합하고 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

## 청구범위

- [1] 파킨슨병 치료제인 레보도파 100 중량부에 대하여, 비타민 B12 0.05 내지 10.0 중량부 및 엽산 0.4 내지 10.0 중량부를 포함하는 파킨슨병 치료제의 부작용 예방 및 치료용 약학조성물.
- [2] 제 1항에 있어서, 상기 파킨슨병 치료제의 부작용은 골다공증 또는 이로 인한 골절에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 파킨슨병 치료제의 부작용 예방 및 치료용 약학조성물.
- [3] 파킨슨병 치료제인 레보도파를 투여 중인 파킨슨병 환자에게 칼슘 및 비타민 D 복합제를 투여하는 단계; 및  
상기 환자에게 비타민 B12 및 엽산을 투여하는 단계  
를 포함하여 구성되는 것을 특징으로 하는 파킨슨병 환자에서의 골밀도를 증가시키는 병용방법.
- [4] 제 3항에 있어서, 상기 비타민 B12 및 엽산은 레보도파 100 중량부에 대하여 각각 0.05 내지 10.0 중량부 및 0.4 내지 10.0 중량부로 병용투여되는 것을 특징으로 하는 파킨슨병 환자에서의 골밀도를 증가시키는 병용방법.

[Fig. 1]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2009/001486****A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****A61K 31/198(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)

IPC 8 (A61K 31/198)

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

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

eKOMPASS (KIPO internal), CAS (online), PUBMED, Google ; levodopa, Parkinson's disease, PD, vitamin B12, osteoporosis, fracture

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                           | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | Triantafyllou, Nikolaos I. et al., Folate and vitamin B12 levels in levodopa-treated Parkinson's disease patients: Their relationship to clinical manifestations, mood and cognition, Parkinsonism and Related Disorders, 2008.05., Vol. 14, Issue 4, pages 321-325<br>See abstract, introduction (page 322) | 1                     |
| Y         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2                     |
| Y         | US 2006-0216361 A1 (EDWARDS, JOHN B. et al.), 28 September 2006<br>See abstract; paragraph [0034]; examples 1,2; claim 1                                                                                                                                                                                     | 2                     |
| A         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1                     |
| A         | Vestergaard, Peter et al., Fracture Risk Associated with Parkinsonism and Anti-Parkinson Drugs, Calcified Tissue International, 2007.09., Vol.81, No.3, pages 153-161<br>See the entire document                                                                                                             | 1, 2                  |



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

"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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 NOVEMBER 2009 (10.11.2009)

Date of mailing of the international search report

**11 NOVEMBER 2009 (11.11.2009)**

Name and mailing address of the ISA/


 Korean Intellectual Property Office  
 Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,  
 Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2009/001486**

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **3, 4**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 3 and 4 relate to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as a diagnostic method, which is a subject matter for which the International Searching Authority is not required to search under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2009/001486**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 2006-216361 A1                         | 28.09.2006          | NONE                       |                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b><br><br><b>A61K 31/198(2006.01)i</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                            |
| <b>B. 조사된 분야</b><br>조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)<br>IPC 8 (A61K 31/198)<br><br>조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                            |
| 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))<br>eKOMPASS(KIPO internal), CAS(online), PUBMED, Google ;레보도파, levodopa, 파킨슨병, Parkinson's disease, PD, 비타민 B12, vitamin B12, 골다공증, osteoporosis, 골절, fracture                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                            |
| <b>C. 관련 문헌</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                            |
| 카테고리*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                                                                                                                                                                                | 관련 청구항                                                                                                                     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Triantafyllou, Nikolaos I. 외, Folate and vitamin B12 levels in levodopa-treated Parkinson' s disease patients: Their relationship to clinical manifestations, mood and cognition, Parkinsonism and Related Disorders, 2008.05., Vol.14, Issue 4, 321-325쪽 | 1                                                                                                                          |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 요약, introduction(322쪽) 참조                                                                                                                                                                                                                                 | 2                                                                                                                          |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | US 2006-0216361 A1 (EDWARDS, JOHN B. 외), 2006.09.28.                                                                                                                                                                                                      | 2                                                                                                                          |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 요약; [0034]단락; 실시예 1,2; 청구항 제1항 참조                                                                                                                                                                                                                         | 1                                                                                                                          |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Vestergaard, Peter 외, Fracture Risk Associated with Parkinsonism and Anti-Parkinson Drugs, Calcified Tissue International, 2007.09., Vol.81, No.3, 153-161쪽<br>전체문서 참조                                                                                    | 1, 2                                                                                                                       |
| <input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                            |
| * 인용된 문헌의 특별 카테고리:<br>“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌<br>“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌<br>“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌<br>“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌<br>“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌<br>“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌<br>“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.<br>“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.<br>“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌 |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                            |
| 국제조사의 실제 완료일<br>2009년 11월 10일 (10.11.2009)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                           | 국제조사보고서 발송일<br><b>2009년 11월 11일 (11.11.2009)</b>                                                                           |
| ISA/KR의 명칭 및 우편주소<br> 대한민국 특허청<br>(302-701) 대전광역시 서구 선사로 139,<br>정부대전청사<br>팩스 번호 82-42-472-7140                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                           | 심사관<br>김성길<br>전화번호 82-42-481-5602<br> |

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 3, 4  
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,  
청구항 제3항, 제4항은 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법 또는 진단방법에 관한 것이므로, PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당하는 것으로 인정됩니다.
2. ☐ 청구항:  
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:  
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에  
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌 | 공개일 |
|-----------------------|------------|--------|-----|
| US 2006-216361 A1     | 28.09.2006 | 없음     |     |