

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 8월 31일 (31.08.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/146305 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/505 (2006.01) A61K 31/22 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/005618
- (22) 국제출원일: 2016년 5월 27일 (27.05.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2016-0021900 2016년 2월 24일 (24.02.2016) KR
- (71) 출원인: 전남대학교 산학협력단 (INDUSTRY FOUNDATION OF CHONNAM NATIONAL UNIVERSITY) [KR/KR]; 61186 광주광역시 북구 용봉로 77 (용봉동), Gwangju (KR).
- (72) 발명자: 김재민 (KIM, Jae-Min); 61603 광주광역시 남구 봉주길 26 (주월동), Gwangju (KR). 김성완 (KIM, Sung-Wan); 61706 광주광역시 남구 효사랑길 14, 111 동 1003 호 (봉선동, 포스코더샵아파트), Gwangju (KR).
- (74) 대리인: 두호특허법인 (DOOHO IP LAW FIRM); 06628 서울특별시 서초구 강남대로 51길 1, 7층 (서초동, 대현블루타워), 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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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, 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).

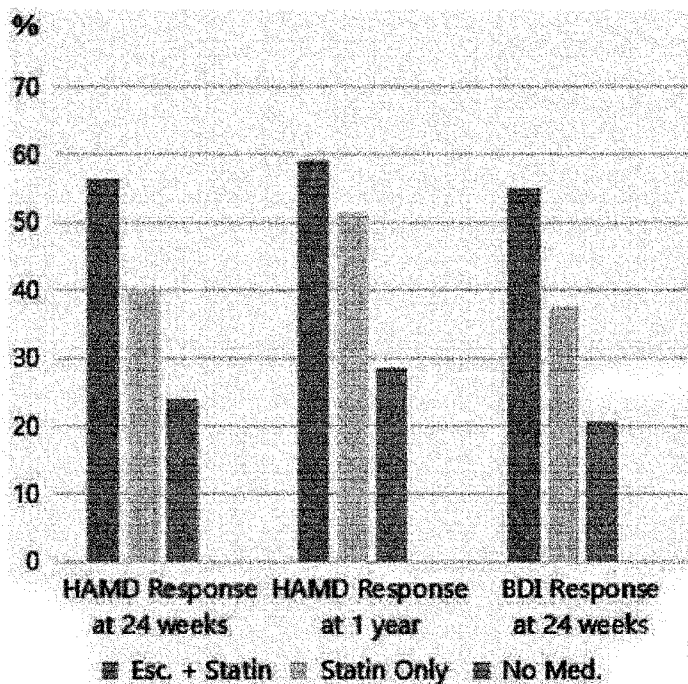
규칙 4.17에 의한 선언서:

- 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

[다음 쪽 계속]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF DEPRESSION ACCOMPANIED BY ACUTE CORONARY SYNDROME

(54) 발명의 명칭: 급성관동맥증후군에 동반되는 우울증 치료용 약제학적 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for the treatment of depression accompanied by acute coronary syndrome. If a lipophilic statin according to the present invention is administered in combination with S-citalopram, the treatment effect against the depression that occurs after the acute coronary syndrome can increase about three times or more as compared with a single administration of the S-citalopram, which is commonly used as an antidepressant.

(57) 요약서: 본 발명은 급성관동맥증후군에 동반되는 우울증 치료용 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 친유성 스타틴과 S-시탈로프람을 병용투여하면, 일반적으로 사용되고 있는 우울증 치료제인 S-시탈로프람 단독 투여 시보다 약 3 배 이상 급성관동맥증후군 후 발생하는 우울증에 대하여 치료 효과를 상승시킬 수 있는 효과가 있다.

WO 2017/146305 A1

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

명세서

발명의 명칭: 급성관동맥증후군에 동반되는 우울증 치료용 약제학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 급성관동맥증후군에 동반되는 우울증 치료용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 급성관동맥증후군(acute coronary syndrome, ACS)은 세계적으로 사망률 1위인 심각한 질환이다. 급성관동맥증후군은 심근의 혈액공급 저하에 기인하는 모든 급성 증상을 아우르는 용어이며, 이러한 급성 증상은 ST분절 상승 심근경색증(ST elevation MI, STEMI), ST분절 비상승 심근경색증(non ST elevation MI, NSTEMI), 불안정성 협심증(unstable angina, UA)을 통칭한다. 급성관동맥증후군 환자는 사망률이 높을 뿐 아니라, 그 치료비용도 커 개인 및 사회에 큰 부담을 안겨주는 질환이다.
- [3] 급성관동맥증후군의 후유증으로 우울증이 발병할 가능성이 일반인에 비해 3-4배 높다고 보고되었다. 특히 급성관동맥증후군 후 우울증이 발병한 경우 우울증이 발생하지 않은 환자에 비해 사망률이 3배 이상 높고, 재발과 장애를 보이는 경우도 훨씬 증가한다고 선행연구에서 보고된 바 있다.
- [4] 이렇게 급성관동맥증후군 후 우울증은 삶의 질을 저하시키고, 급성관동맥증후군 후 수개월에서 수년 사이에 사망할 위험도를 증가시키므로 급성관동맥증후군 후 삶의 질에 가장 강력한 예측 인자인 우울증을 효과적으로 치료하는 것이 매우 중요하며, 이는 또한 급성관동맥증후군 환자의 재활치료에 긍정적인 역할을 한다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 급성관동맥증후군 환자에게서 흔하게 나타나는 우울증의 치료할 수 있고, 급성관동맥증후군 치료제와 함께 투여를 한다 해도 부작용을 일으키지 않는 우울증 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [6] 1. 스타틴 및 S-시탈로프람을 포함하는, 우울증 치료용 약제학적 조성물.
- [7] 2. 위 1에 있어서, 상기 스타틴은 10 내지 20 mg 으로 존재하는 것인 우울증 치료용 약제학적 조성물.
- [8] 3. 위 1에 있어서, 상기 S-시탈로프람은 5 내지 10 mg으로 존재하는 것인 우울증 치료용 약제학적 조성물.
- [9] 4. 위 1에 있어서, 상기 스타틴은 로수바스타틴, 아토르바스타틴, 프라바스타틴,

메바스타틴, 및 이타바스타틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 우울증 치료용 약제학적 조성물.

[10] 5. 위 1에 있어서, 상기 스타틴은 프라바스타틴 또는 로수바스타틴인 우울증 치료용 약제학적 조성물.

[11] 6. 위 1에 있어서, 상기 스타틴과 상기 S-시탈로프람은 동시 투여, 배합 투여 또는 연속 투여를 포함하는, 우울증 치료용 약제학적 조성물.

[12] 7. 위 1에 있어서, 상기 조성물은 급성관동맥 치료제와 병용투여되는 것인 우울증 치료용 약제학적 조성물.

[13] 8. 스타틴 및 S-시탈로프람을 포함하는, 우울증 치료용 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 우울증 치료 방법.

발명의 효과

[14] 본 발명에 따른 스타틴과 S-시탈로프람을 병용투여하면, 일반적으로 사용되고 있는 우울증 치료제인 S-시탈로프람 단독 투여시보다 약 3배 이상 급성관동맥증후군 후 발병되는 우울증에 대하여 치료 효과를 상승시킬 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[15] 도 1은 본 발명에 따른 스타틴과 S-시탈로프람을 투여한 군에 대한 치료반응율을 나타내는 도면이다.

[16] 도 2는 본 발명에 따른 스타틴과 S-시탈로프람을 투여한 군에 대한 평균 해밀턴 평가 척도(HAM-D)(도 2a)와 시간이 지남에 Beck 우울 척도 점수(도 2b)를 나타낸 도면이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[17] 이하에서, 본 발명의 여러 측면 및 다양한 구현 예에 대해 더욱 구체적으로 살펴보도록 한다.

[18]

[19] 급성관동맥증후군(ACS)이 있는 환자에게서 흔하게 나타나는 우울증은 삶의 질을 저하시키고, 급성관동맥증후군 후 수개월에서 수년 사이에 사망할 위험도를 증가시킨다. 그렇지만, 급성 급성관동맥증후군 환자에 대한 우울증 치료에 있어서 항 우울제의 효과 및 안전성에 대한 자료는 제한적이다.

[20] 이에, 본 발명에서는 급성관동맥증후군 환자에게도 사용할 수 있는, 즉 급성관동맥증후군 치료제와 함께 투여를 한다 해도 부작용을 일으키지 않는 약물의 개발을 하고자 하였다.

[21] 본 발명은 스타틴과 S-시탈로프람의 병용투여에 의해 우울증, 바람직하게는 관동맥증후군 발병 후에 나타나는 후유증인 우울증 치료효과를 상승시킨 우울증 치료제 복합 조성물을 제공한다.

[22] 본 발명에 따른 상기 조성물은 급성관동맥 치료제와 병용투여될 수 있다.

[23] 본 발명에 따르면 스타틴과 S-시탈로프람을 병용투여하면 치료반응율이

55.7%, S-시탈로프람 단독 투여시 31.4%, 위약사용시 25%로, 스타틴과 S-시탈로프람을 병용투여하면 일반적으로 사용되고 있는 우울증 치료제인 S-시탈로프람 단독 투여시보다 위약대비 치료반응이 4.7배 높아지는 것을 확인하였다.

[24]

[25] 본 발명의 상기 스타틴은 10 내지 20 mg으로 포함될 수 있고, 상기 S-시탈로프람은 5 내지 10 mg으로 우울증 환자에서 통상 사용하는 용량의 절반 양으로 포함될 수 있다.

[26] 종래 S-시탈로프람은 시냅스에서 세로토닌의 재흡수를 억제하여 세로토닌을 보다 오랫동안 효과를 보이도록 하는 약물로서, 일반적으로 10 내지 20 mg을 투여하고 있는데, 이러한 경우 체중 증가, 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살성향), 비정상적인 행동 변화의 발현 등의 부작용이 있을 수 있는 것으로 알려져 있다.

[27] 그러나 본 발명에서는 스타틴과 S-시탈로프람을 함께 사용하는 경우, S-시탈로프람 사용량을 5 내지 10 mg으로 50% 이상 줄이면서 스타틴 사용량은 일반적으로 사용하면 관동맥증후군 발병 후에 나타나는 후유증인 우울증의 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.

[28]

[29] 본 발명의 상기 스타틴은 로수바스타틴, 아토르바스타틴, 프라바스타틴, 메바스타틴, 및 이타바스타틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 상기 스타틴은 프라바스타틴 또는 로수바스타틴이다.

[30] 한편, 스타틴 중에서도 프라바스타틴과 로수바스타틴은 우울증 및 수면장애 부작용이 있는 약물로 알려져 있는데, 본 발명에 따르면, S-시탈로프람을 함께 사용함으로써 오히려 관상동맥증후군 발병 후에 나타나는 후유증인 우울증의 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.

[31]

[32] 본 발명에 따르면, 스타틴과 S-시탈로프람은 간편하게 하루 1회 투여된다.

[33]

[34] 상기 스타틴과 상기 S-시탈로프람은 동시 투여, 배합 투여 또는 연속 투여를 포함할 수 있다.

[35] 본 발명의 스타틴과 S-시탈로프람 배합물은 동일하거나 상이한 약제학적 조성물로 동시에 또는 연속적으로 투여될 수 있다. 연속 투여의 경우에, 2번째 활성 성분의 투여 지연이 본 발명의 공동상승 효과의 이득을 상실시킬 수 있을 정도여서는 안 된다. 전형적으로, 연속 투여는 12시간 초과 지연을 포함하지 않고 바람직하게 식사 전후 1시간 이내이다.

[36]

[37] 투여를 용이하게 하기 위해, 스타틴 및 S-시탈로프람은 간편하게 캡셀제 또는 정제 또는 적당한 농도의 2개의 활성 제제를 함유하는 유체와 같은 동일한 단위

용량 형태로 제공된다.

- [38] 관동맥증후군 발병 후에 나타나는 후유증인 우울증을 치료하기 위해 필요한 스타틴과 S-시탈로프람의 양은 물론 환자마다 다양할 것이고 궁극적으로 체중, 투여 경로, 수반되는 약물 치료, 연령, 성별 및 질환의 일반적인 증상 및 질환 특성 및 중증도와 같은 널리 공지된 인자를 고려하여 담당 의사가 결정한다.
- [39] 본 발명에 기재된 용량 비율에서 S-시탈로프람과 스타틴은 통상적인 부형제와 함께 통상적인 약제 담체중에서 용이하게 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물은 특히 경구 투여에 적합하지만 또한 직장, 질내, 비강내, 국소적으로, 경피적으로 또는 비경구적으로, 예를 들어, 근육 내, 정맥 내 또는 경막으로 투여될 수 있다.
- [40] 당해 화합물은 예를 들어, 캡셀제 내에 단독으로 투여될 수 있지만 일반적으로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 연계하여 투여된다. 본 발명은 스타틴과 S-시탈로프람을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 비히클과 연계하거나 연합시키는 단계를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법을 포함한다.
- [41] 경구 제제는 간편하게, 통상적인 담체 또는 결합제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 쇼크, 전분, 락토스, 왁스, 검 또는 젤라틴을 사용하여 캡셀제 또는 정제와 같은 단위 용량 형태로 제조될 수 있다.
- [42] 리포솜 또는 HPMC 또는 PVP와 같은 합성 또는 천연 중합체를 사용하여 서방성 제제를 수득할 수 있다. 또한, 당해 제제는 물, 식염수, 에탄올, 식물성 오일 또는 글리세린과 같은 통상적인 비히클중에 액제, 현탁제, 유제, 수중유 또는 유중수 제제를 포함하는 비강 점적제 또는 안구 점적제, 시럽, 겔 또는 크림으로서 임의로 향제 및/또는 방부제 및/또는 유화제와 함께 제공될 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [43] 이하에서 실시예 등을 통해 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 하며, 다만 이하에 실시예 등에 의해 본 발명의 범위와 내용이 축소되거나 제한되어 해석될 수 없다. 또한, 이하의 실시예를 포함한 본 발명의 개시 내용에 기초한다면, 구체적으로 실험 결과가 제시되지 않은 본 발명을 통상의 기술자가 용이하게 실시할 수 있음은 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속하는 것도 당연하다.

[44]

[45] 실시예

- [46] 관동맥증후군이 있는 환자에서 우울증의 치료에 대한 스타틴과 S-시탈로프람 병용 투여 효과를 검증하고자 관동맥증후군 환자에 대한 전향적 코호트 연구 및 S-시탈로프람 24주 이중맹검, 위약대조 임상시험 자료를 사용하였다.

- [47] 관동맥증후군에 동반된 우울장애를 가지고 있는 446명의 환자 중 300명이 무작위 배정되어 S-시탈로프람 임상시험에 참여하였고, 나머지 146명은 관찰연구에 참여하였다.

[48]

[49] (1) 약물 선정

[50] S-시탈로프람의 최초 용량은 5 mg/day이다. 2차 평가 후, 투여 용량은 우울증의 중증도 및 약물의 내약성을 고려하여 시험자가 임상적으로 판단하여 결정한다. 약물은 1일 1회 저녁 식사 후 30분 이내에 경구 투여하였다.

[51] 시험약은 S-시탈로프람을 동일한 형태의 위약으로 제공하였고, 상기 위약은 S-시탈로프람 크기와 동일한 형태로 제공된다.

[52]

[53] (2) 대상자 선정 기준

[54] Acute myocardial infarction(급성 심근경색증), Unstable angina(불안정성 협심증), Major depression, single episode without psychotic symptoms(주요 우울병, 정신병적 증상이 없는 단일에피소드), Major depression, recurrent without psychotic symptoms(정신병적 증상이 없이 재발하는 주요 우울병), Depressive disorder NOS(상세불명의 우울성 장애)를 갖되, 급성 ACS(불안정 협심증 또는 급성 심근 경색)로 진단을 받고 관상 동맥 조영술을 받았고, Beck Depression Inventory > 10이고, DSM-IV 기준에 따라 주요 또는 가벼운 우울 장애로 진단받았으며, 다양한 질문지를 작성할 수 있는 능력을 가지고, 시험의 목적을 이해하고, 피험자 동의서에 서명할 수 있는 경우로 선정하였다.

[55] 다만, 환자가 ACS가 아닌 다른 원인으로 입원해 있는 동안 급성 ACS이 발현한 경우, 최근의 ACS가 관상 동맥 우회술을 받은 후 3개월 이내에 발생한 경우, 조절되지 않는 고혈압(수축기 혈압 > 180mmHg 또는 이완기 혈압 > 100mmHg)인 경우, 휴식 시 심박수 < 40회/분인 경우, 생명을 위협하거나 ACS로부터의 회복을 방해하는 중증의 신체 질병이 있는 경우, 지속적이고 임상적으로 유의한 실험실 검사 이상이 있는 경우, reserpine, guanethidine, clonidine, 또는 methyldopa, lithium, 항경련제 또는 neuroleptics의 병용 사용한 경우, 치매, 파킨슨병, 뇌종양, 정신증, 알코올 의존 및 기타 물질 의존과 같은 신경 정신과 질병의 병력이 있는 경우, 및 임신인 경우는 제외하였다.

[56]

[57] (3) 주요결과변수 유형 유효성(Efficacy)

[58] 이들의 6개월 또는 1년 뒤의 우울증상에 대한 추적조사를 시행하였고, 치료반응은 해밀턴 우울척도(Hamilton Depression Scale; HAM-D)와 벡 우울척도(Beck Depression Inventory; BDI) 점수에서 50% 이상 감소한 경우로 정의하여 이를 결과변수로 사용하였다. 평가 시기는 4, 8, 12, 16, 20, 24주로 정하였다.

[59]

[60] 결과

[61] S-시탈로프람 임상시험 참여자 중에서 S-시탈로프람과 스타틴을 함께 복용한 군에서 HAM-D와 BDI 점수 모두에서 가장 높은 치료 반응율을 보였고, 두 약물

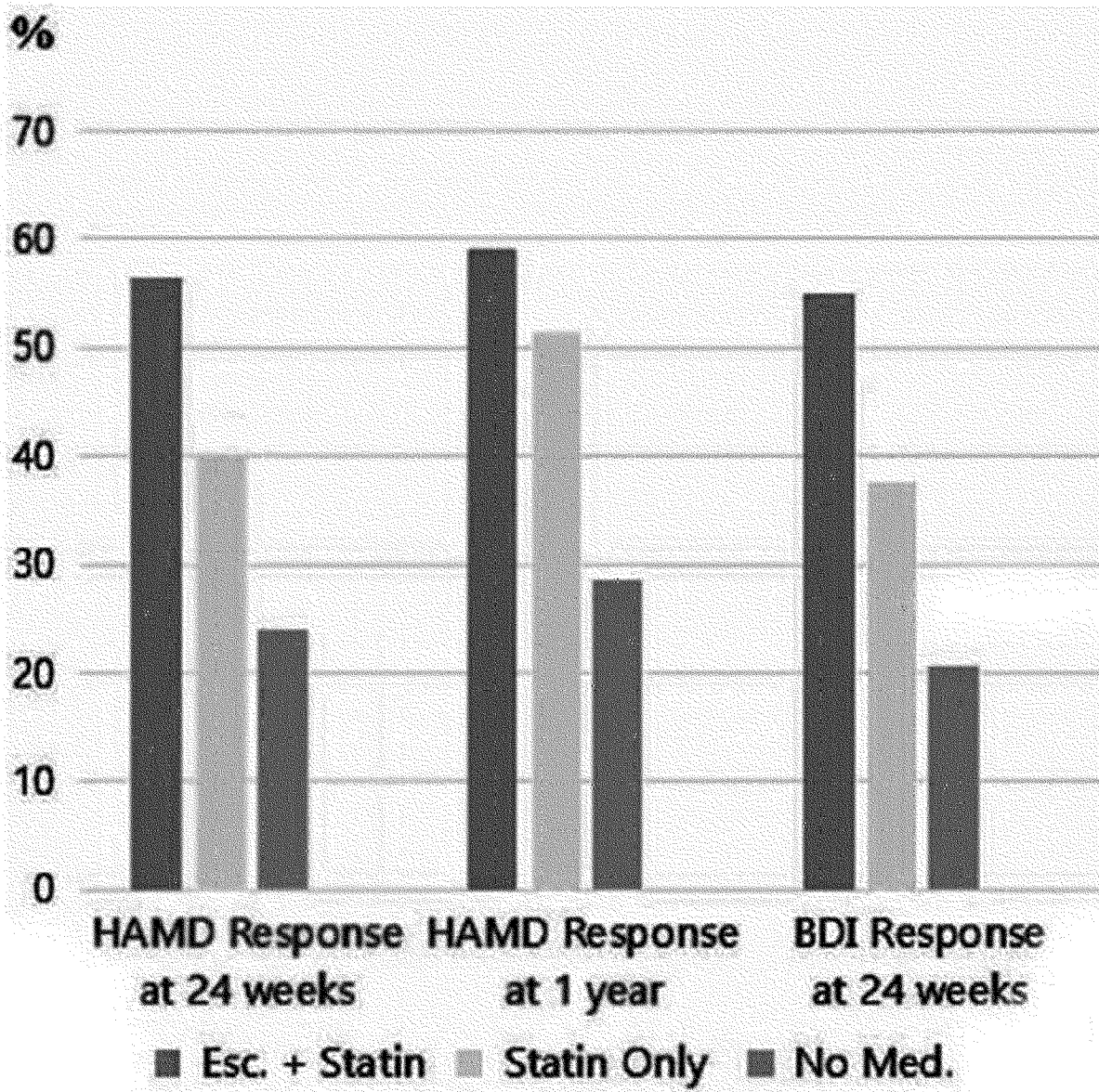
모두 복용하지 않은 군에서 가장 낮은 치료 반응율을 보였다.

- [62] 또한 스타틴과 S-시탈로프람을 함께 복용한 군, 각각 복용한 군, 복용하지 않은 군은 시간에 따라 우울증상의 호전도에서 유의한 차이를 보였는데, 치료반응율과 비슷하게 스타틴과 S-시탈로프람은 함께 투여 시, 1년 후 HAM-D와 BDI 점수 모두 가장 현저한 호전을 보였고 두약물을 복용하지 않은 군에서 가장 적은 치료반응을 보이는 것이 확인되었다(도 2 참조).
- [63] 결론적으로 본 발명에 따르면 급성관동맥증후군 환자의 우울증에 대하여 스타틴이 세로토닌 계열 항우울제의 효과를 증대시킬 수 있음을 알 수 있고, 이를 통해 스타틴이 고지혈증 치료뿐만 아니라 우울증 치료에도 사용될 수 있다.

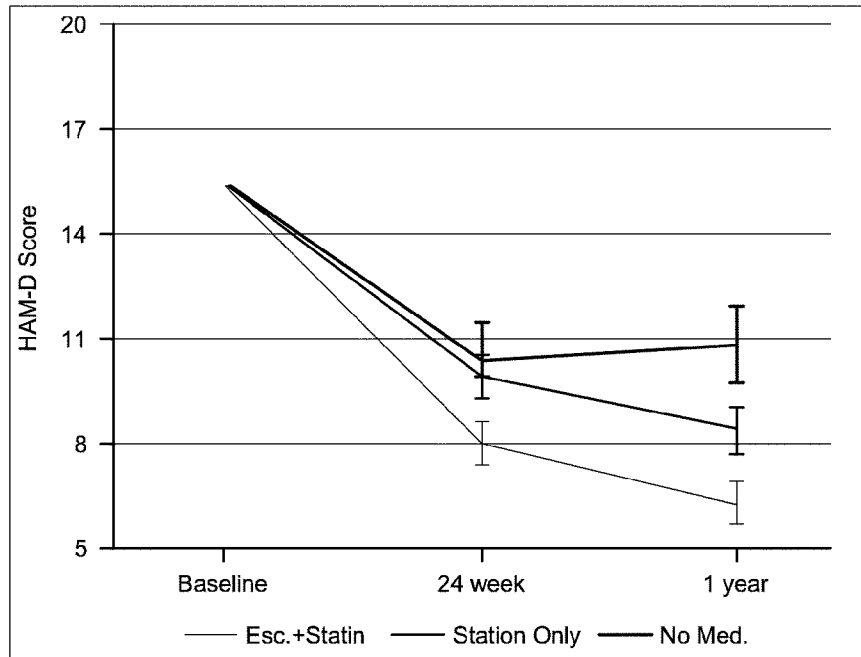
청구범위

- [청구항 1] 스타틴 및 S-시탈로프람을 포함하는, 우울증 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 2] 청구항 1에 있어서, 상기 스타틴은 10 내지 20 mg의 양으로 존재하는 것인 우울증 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 3] 청구항 1에 있어서, 상기 S-시탈로프람은 5 내지 10 mg의 양으로 존재하는 것인 우울증 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 4] 청구항 1에 있어서, 상기 스타틴은 로수바스타틴, 아토르바스타틴, 프라바스타틴, 메바스타틴, 및 이타바스타틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 우울증 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 5] 청구항 1에 있어서, 상기 스타틴은 프라바스타틴 또는 로수바스타틴인 우울증 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 6] 청구항 1에 있어서, 상기 스타틴과 상기 S-시탈로프람은 동시 투여, 배합 투여 또는 연속 투여를 포함하는, 우울증 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 7] 청구항 1에 있어서, 상기 조성물은 급성관동맥 치료제와 병용투여되는 것인 우울증 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 8] 스타틴 및 S-시탈로프람을 포함하는, 우울증 치료용 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 우울증 치료 방법.

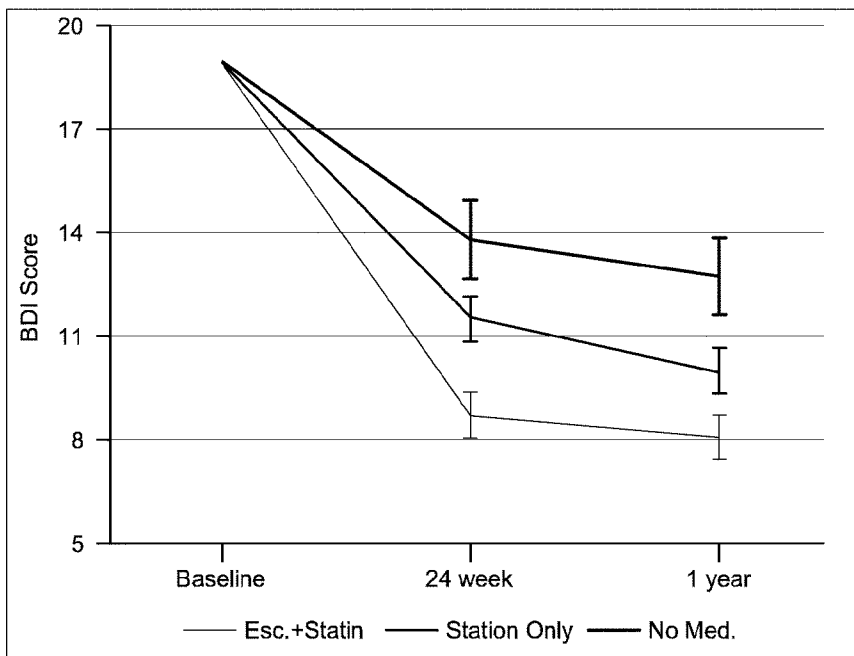
[Fig. 1]



[Fig. 2a]



[Fig. 2b]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/005618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/505(2006.01)i, A61K 31/40(2006.01)i, A61K 31/22(2006.01)i, A61K 31/343(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 31/505; A61K 31/137; A61K 31/00; A61K 31/55; A61K 31/40; A61K 31/22; A61K 31/343

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), STN(Registry, CAplus), Google & Keywords: acute coronary syndrome drug, statin, S-citalopram, depression, rosuvastatin, atorvastatin, pravastatin, mevastatin, itavastatin

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006-023379 A1 (THE MCLEAN HOSPITAL CORPORATION) 02 March 2006 See abstract; and claims 1, 2, 5-7, 9, 12, 15, 16, 57, 58.	1-7
X	WO 2005-087207 A1 (NEUROCURE LTD.) 22 September 2005 See abstract; and claims 1-3, 9-11.	1-7
Y	LEUCHTER, A. F. et al., "An Open Pilot Study of the Combination of Escitalopram and Bupropion-SR for Outpatients with Major Depressive Disorder", Journal of Psychiatric Practice, 2008, vol. 14, no. 5, pages 271-280 See abstract; and page 8.	1-7
Y	TSAL, S. -J., "Statins May Enhance the Proteolytic Cleavage of ProBDNF: Implications for the Treatment of Depression", Medical Hypotheses, 2007, vol. 68, no. 6, pages 1296-1299 See abstract; and page 1296, right column.	1-7
Y	KIM, J. -M. et al., "Escitalopram Treatment for Depressive Disorder Following Acute Coronary Syndrome: a 24-week Double-blind, Placebo-controlled Trial", The Journal of Clinical Psychiatry, January 2015, vol. 76, no. 1, pages 62-68 See abstract.	7



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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 NOVEMBER 2016 (22.11.2016)

Date of mailing of the international search report

22 NOVEMBER 2016 (22.11.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/005618

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SANTOS, T. et al., "Behavioral Interactions of Simvastatin and Fluoxetine in Tests of Anxiety and Depression", Neuropsychiatric Disease & Treatment, 2012, vol. 8, pages 413-422 See abstract.	1-7
X	KIM, S. W. et al., "The Use of Statins for the Treatment of Depression in Patients with Acute Coronary Syndrome", Translational Psychiatry, [E-pub.] August 2015, vol. 5, no. 8, e620, inner pages 1-7 See the entire document.	1-7
X	YAGER, J., "Might Statins Improve Antidepressant Response in Depressed Cardiac Patients?", Journal Watch, 17 September 2015, Retrieved from the Internet: <URL: http://www.jwatch.org/na38885/2015/09/17/might-statins-improve-antidepressant-response-depressed > See pages 1, 2.	1-7
X	KIM, S. W. et al., "The Use of Statins for the Treatment of Depression in Patients with Acute Coronary Syndrome", In: WFSBP Congress 2015, 12th World Congress of Biological Psychiatry, 14 June 2015 See the entire document. * The above documents D7 to D9 pertain to known documents indicating exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/005618

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.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 pertains to a method for treatment of the human body by therapy, and thus pertains to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of 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/KR2016/005618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2006-023379 A1	02/03/2006	EP 1784191 A1	16/05/2007
		EP 1784191 A4	07/11/2007
		JP 2008-510700 A	10/04/2008
		US 2006-0039890 A1	23/02/2006
WO 2005-087207 A1	22/09/2005	US 2005-0037983 A1	17/02/2005
		WO 2005-087207 B1	01/12/2005

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/505(2006.01)i, A61K 31/40(2006.01)i, A61K 31/22(2006.01)i, A61K 31/343(2006.01)i																				
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/505; A61K 31/137; A61K 31/00; A61K 31/55; A61K 31/40; A61K 31/22; A61K 31/343 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), STN(Registry, CAplus), 구글 & 키워드: 급성관동맥 치료제, 스타틴, S-시탈로프람, 우울증, 로수바스타틴, 아토르바스타틴, 프라바스타틴, 메바스타틴, 이타바스타틴																				
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2006-023379 A1 (THE MCLEAN HOSPITAL CORPORATION) 2006.03.02 요약; 및 청구항 1, 2, 5-7, 9, 12, 15, 16, 57, 58 참조.</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2005-087207 A1 (NEUROCURE LTD.) 2005.09.22 요약; 및 청구항 1-3, 9-11 참조.</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>LEUCHTER, A. F. 등, "An open pilot study of the combination of escitalopram and bupropion-SR for outpatients with major depressive disorder", Journal of psychiatric practice, 2008, 제14권, 제5호, 페이지 271-280 초록; 및 페이지 8 참조.</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>TSAI, S. -J., "Statins may enhance the proteolytic cleavage of proBDNF: implications for the treatment of depression", Medical hypotheses, 2007, 제68권, 제6호, 페이지 1296-1299 초록; 및 페이지 1296, 오른쪽 컬럼 참조.</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>KIM, J. -M. 등, "Escitalopram treatment for depressive disorder following acute coronary syndrome: a 24-week double-blind, placebo-controlled trial", The Journal of clinical psychiatry, 2015.01, 제76권, 제1호, 페이지 62-68 초록 참조.</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	X	WO 2006-023379 A1 (THE MCLEAN HOSPITAL CORPORATION) 2006.03.02 요약; 및 청구항 1, 2, 5-7, 9, 12, 15, 16, 57, 58 참조.	1-7	X	WO 2005-087207 A1 (NEUROCURE LTD.) 2005.09.22 요약; 및 청구항 1-3, 9-11 참조.	1-7	Y	LEUCHTER, A. F. 등, "An open pilot study of the combination of escitalopram and bupropion-SR for outpatients with major depressive disorder", Journal of psychiatric practice, 2008, 제14권, 제5호, 페이지 271-280 초록; 및 페이지 8 참조.	1-7	Y	TSAI, S. -J., "Statins may enhance the proteolytic cleavage of proBDNF: implications for the treatment of depression", Medical hypotheses, 2007, 제68권, 제6호, 페이지 1296-1299 초록; 및 페이지 1296, 오른쪽 컬럼 참조.	1-7	Y	KIM, J. -M. 등, "Escitalopram treatment for depressive disorder following acute coronary syndrome: a 24-week double-blind, placebo-controlled trial", The Journal of clinical psychiatry, 2015.01, 제76권, 제1호, 페이지 62-68 초록 참조.	7
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항																		
X	WO 2006-023379 A1 (THE MCLEAN HOSPITAL CORPORATION) 2006.03.02 요약; 및 청구항 1, 2, 5-7, 9, 12, 15, 16, 57, 58 참조.	1-7																		
X	WO 2005-087207 A1 (NEUROCURE LTD.) 2005.09.22 요약; 및 청구항 1-3, 9-11 참조.	1-7																		
Y	LEUCHTER, A. F. 등, "An open pilot study of the combination of escitalopram and bupropion-SR for outpatients with major depressive disorder", Journal of psychiatric practice, 2008, 제14권, 제5호, 페이지 271-280 초록; 및 페이지 8 참조.	1-7																		
Y	TSAI, S. -J., "Statins may enhance the proteolytic cleavage of proBDNF: implications for the treatment of depression", Medical hypotheses, 2007, 제68권, 제6호, 페이지 1296-1299 초록; 및 페이지 1296, 오른쪽 컬럼 참조.	1-7																		
Y	KIM, J. -M. 등, "Escitalopram treatment for depressive disorder following acute coronary syndrome: a 24-week double-blind, placebo-controlled trial", The Journal of clinical psychiatry, 2015.01, 제76권, 제1호, 페이지 62-68 초록 참조.	7																		
☒ 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 "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 2016년 11월 22일 (22.11.2016)		국제조사보고서 발송일 2016년 11월 22일 (22.11.2016)																		
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 이기철 전화번호 +82-42-481-3353 																		

C (계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	SANTOS, T. 등, “Behavioral interactions of simvastatin and fluoxetine in tests of anxiety and depression”, Neuropsychiatric Disease & Treatment, 2012, 제8권, 페이지 413-422 초록 참조.	1-7
X	KIM, S. W. 등, “The use of statins for the treatment of depression in patients with acute coronary syndrome”, Translational psychiatry, [전자공개] 2015.08, 제5권, 제8호, e620, 내부페이지 1-7 전문 참조.	1-7
X	YAGER, J., “Might Statins Improve Antidepressant Response in Depressed Cardiac Patients?”, Journal Watch, 2015.09.17., 인터넷입수: <URL:http://www.jwatch.org/na38885/2015/09/17/might-statins-improve-antidepressant-response-depressed> 페이지 1, 2 참조.	1-7
X	KIM, S. W. 등, “The use of statins for the treatment of depression in patients with acute coronary syndrome”, In: WFSBP Congress 2015, 12th World Congress of Biological Psychiatry, 2015.06.14 전문 참조. ※ 상기 인용문헌 D7-D9는 출원인 신규성 상실의 예외로서 선언한 공지문헌임.	1-7

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: 8
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제8항은 치료에 의한 사람의 처치방법에 관한 것으로 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
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.

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2016/005618

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2006-023379 A1	2006/03/02	EP 1784191 A1 EP 1784191 A4 JP 2008-510700 A US 2006-0039890 A1	2007/05/16 2007/11/07 2008/04/10 2006/02/23
WO 2005-087207 A1	2005/09/22	US 2005-0037983 A1 WO 2005-087207 B1	2005/02/17 2005/12/01