

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일  
2018년 6월 21일 (21.06.2018) WIPO | PCT

WO 2018/111009 A1

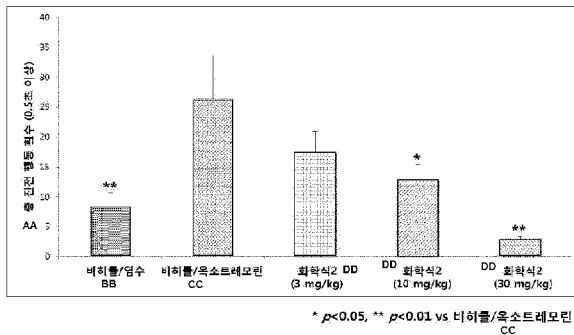
- (51) 국제특허분류: A61K 31/41 (2006.01) A61K 31/325 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2017/014743
- (22) 국제출원일: 2017년 12월 14일 (14.12.2017)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2016-0170225 2016년 12월 14일 (14.12.2016) KR
- (71) 출원인: 에스케이바이오팜 주식회사 (SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) [KR/KR]; 13494 경기도 성남시 분당구 판교역로 221, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 유진욱 (YOO, Jin Uk); 34049 대전시 유성구 엑스포로 448, 508동 802호, Daejeon (KR). 이혜성 (LEE, Hye Sung); 35220 대전시 서구 한밭대로 701, 1203호, Daejeon (KR). 이한주 (YI, Han Ju); 13494 경기도 성남시 분당구 판교역로 221, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 한성 (HANSUNG INTELLECTUAL PROPERTY); 06233 서울시 강남구 강남대로 84길 23, 4층, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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 국내 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).

공개:  
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: USE OF CARBAMATE COMPOUND FOR PREVENTING, ALLEVIATING, OR TREATING TREMORS OR TREMOR SYNDROME

(54) 발명의 명칭: 진전 또는 진전 증후군의 예방, 경감 또는 치료를 위한 카바메이트 화합물의 용도



AA ... Total number of occurrences of tremor behavior (0.5 seconds or more)  
BB ... Vehicle/saline  
CC ... Vehicle/oxotremorine  
DD ... Chemical formula

(57) Abstract: The present invention relates to a use of a pharmaceutical composition which includes a carbamate compound of chemical formula 1 and is administrated to prevent, alleviate, or treat tremors or tremor syndrome.

(57) 요약서: 본 발명은 화학식 1의 카바메이트 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여함으로써 진전 또는 진전 증후군을 예방, 경감 또는 치료하는 목적으로 사용하는 용도에 관한 것이다.



WO 2018/111009 A1

# 명세서

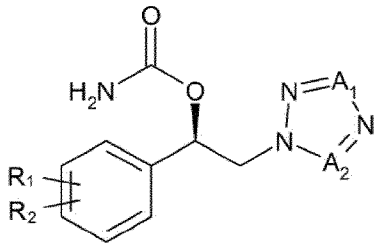
## 발명의 명칭: 진전 또는 진전 증후군의 예방, 경감 또는 치료를 위한 카바메이트 화합물의 용도

### 기술분야

[1] 본 발명은 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여함으로써 진전 또는 진전 증후군을 예방, 경감 또는 치료하는 목적으로 사용하는 용도에 관한 것이다.

[2] [화학식 1]

[3]



[4] 상기 화학식 1에서 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

### 배경기술

[5] 떨림증 혹은 진전(tremors)이란, 자신이 원하지 않는데도 신체 일부가 규칙적으로 떨리는 증상이며, 의학적으로는 교차하거나 또는 불규칙적으로 동기화되는 길항근의 수축으로부터 초래되는 신체 일부의 비수의적이고 주기적인 진동 운동으로 정의된다. 진전은 생리학적 정상적 과정, 병리적 기전 또는 일부 약물 복용으로 인해 발생할 수 있고, 스트레스, 불안, 피로, 커피나 담배 등에 의해 심해질 수 있다.

[6] 진전의 종류는 크게 휴지기 진전(rest tremor)과 활동성 진전(action tremor)으로 구분되는데, 휴지기 진전은 근육이 수의적으로 작용되지 않을 때 발생하지만, 활동성 진전은 근육의 수의적 수축작용과 함께 발생한다. 활동성 진전에는, 자세성(postural) 진전, 운동성(kinetic) 진전, 등척성 진전(isometric tremor)이 포함되는데, 자세성 진전은 중력에 대해 수의적으로 자세를 유지하는 상태에서 발생하고, 운동성 진전은 임의의 형태의 수의적 운동 작용 동안 발생하며, 등척성 진전은 검사자의 손을 딱 잡듯이 어떤 물체에 대해 대등한 정도의 강도의 근수축이 발생했을 때 나타난다. 운동성 진전에는, 목표점이 없이 자율적인 움직임에서 진전을 보이는 단순 운동성 진전과, 목표-지향 운동 과정의 종료 무렵에서 운동성 진전이 점차 증폭되는 의도 진전(intention tremor), 어떤 특정한 작업 및 활동을 할 때 나타나는 작업-특이적(task-specific) 운동성 진전 등이 있다.

[7] 진전 또는 진전 증후군은 인과관계적(etiologic) 또는 병태생리적(pathophysiological) 인자들에 근거한 실질적인 분류가 현재 없기 때문에, 일반적으로 진전의 임상 증상(증후군)을 바탕으로 분류할 수 있다.

- [8] 1) 본태성 진전(Essential tremor): 근육이나 팔다리가 쉬고 있을 때에는 전혀 떨림이 나타나지 않고 팔을 뻗치고 있을 때나 글을 쓸 때 등의 경우에만 나타난다. 항진된 생리적 진전은 원인이 제거 되면 쉽게 없어지는데 비해, 본태성 진전의 경우는 상황의 변화에 관계없이 일관되게 나타난다. 본태성 진전은 가족성(familial), 본태성(essential) 및 노인성(senile) 진전 등이 포함된다.
- [9] 2) 생리적 진전(Physiologic tremor): 정상적인 현상으로 모든 수축성 근육에서 발생하는데 근육을 수축하기 위한 운동 단위의 수축 시 약간의 시간적 차이가 생기고 눈에는 보이지 않는 미세한 근육의 떨림이 있게 된다. 육안으로는 거의 볼 수 없으나, 8 Hz 내지 13 Hz 범위의 진동수를 가지기에, 근전도 검사(EMG) 상에서 미세하게 검출가능하다.
- [10] 3) 항진된 생리적 진전(Enhanced physiologic tremor): 생리적 진전이 어떤 이유로 그 진폭이 커져 눈으로 볼 수 있게 되는데 이렇게 하나의 증상으로 나타난 떨림을 일컬으며, 모든 사람에게서 나타나고 불안 및 초조감, 무대 공포증, 스트레스, 피로, 운동, 추위, 배고픔, 자극제 사용 및 알코올 금단, 또는 저혈당증 또는 갑상선 기능 항진증과 같은 대사장애와 같은 상황 하에서도 생리적 진전이 항진될 수 있다.
- [11] 4) 파킨슨성 진전 증후군(Parkinsonian tremor syndrome): 파킨슨씨병의 환자에게서 관찰되는 가장 특징적인 떨림으로, 환자가 앉아 있을 때, 또는 걷고 있을 때 손끝에서 나타나는 느린 떨림이다. 이러한 떨림은 환자가 가만히 쉬고 있을 때 주로 나타나며 어떤 목적적인 행동을 하는 동안에는 감소되거나 사라지게 된다. 대표적인 휴지기 진전이며, 경직 및 서동 또는 운동의 둔화(slowness) 및 결핍(poverty)에 의해 특징지어질 수 있는 중추신경계(CNS) 퇴행성 질환이다.
- [12] 5) 심인성 진전(Psychogenic tremor): 드물게 어떤 이차적인 이득을 목적으로 하거나 이유 없이 떨림을 보이는 경우로 일명 히스테리성 진전이라고도 한다. 환자가 자기 주위에 아무도 없다고 생각하거나 떨림이 나타나고 있는 부위로부터 환자의 관심을 다른 곳으로 돌리면 떨림이 없어지는 등의 요소가 관찰된다.
- [13] 6) 소뇌성 진전 증후군(cerebellar tremor syndrome): 의도 진전(intention tremor)이라고도 하며, 행동이 계속되거나 세밀한 조정이 필요한 경우에 규칙적이지 못한 떨림이 일시적으로 나타나는데, 하려던 행동을 어렵게 만들어 환자가 그간 해 오던 어떤 숙련된 행동의 장애가 나타나게 된다. 이런 형태의 진전증은 거의 항상 소뇌나 소뇌와의 연결 부분의 이상에 의해 나타난다.
- [14] 7) 약물-유도성 및 중독성 진전 증후군(Drug-induced and toxic tremor syndromes): 다른 내과적 증상을 치료하기 위해 사용되는 약물이 진전을 유도할 수 있다. 그와 같은 약물은 테오피린(theophylline), 발프로에이트(valproate), 리튬, 트리시클릭 항우울증제(tricyclic antidepressants), 신경이완제, 교감신경자극제(sympathomimetics), 암페타민(amphetamines), 스테로이드, 내분비 장애 및 대사

장애를 치료하기 위해 사용되는 일부 작용제 등을 들 수 있다. 망간, 비소 또는 수은 중독에서 보이는 바와 같은 중독성 진전은 보행 장애(gait disturbances), 경직, 긴장이상, 운동실조, 구음 장애, 착란 등과 같은 다른 신경학적 증상들과 연관되어 발생한다. 또한 알코올 금단에 의한 진전증(Alcohol withdrawal tremor)도 여기에 포함될 수 있다.

- [15] 8) 원발성 기립성 진전(Primary orthostatic tremor): 앉거나 누워 있는 경우에는 존재하지 않으나, 직립 자세에서 나타나는 하지, 몸통 및 상지 근육들의 자세성 진전으로, 대부분의 환자들에서 기립성 진전은 보행시 억제된다. EMG로 관찰하였을 때, 기립성 진전은 주로 하지의, 대측성(contralateral) 및 동측성(ipsilateral) 근육들의 동기화된 운동 단위 활성의 13 내지 18Hz의 고진동수의 동조를 특징으로 한다.
- [16] 9) 부정 진전 증후군(Undetermined tremor syndrome): 부정 진전 증후군을 가진 환자들은 고전적 본태성 진전의 기준들을 충족시키나 추가적인 신경학적 징후들을 갖는다.
- [17] 10) 근긴장이상 진전(Dystonic tremor): 긴장 이상 상태에 의해 영향받은 신체 부위에서 일어나는 주로 자세성 및 운동성 진전을 의미한다.
- [18] 11) 특정작업성 및 특정자세성 진전(Task- and position-specific tremors): 특정적인, 고도로 특화된 운동 활동들의 수행 시 발생하며, 그 예로, 주로 필기 작업 동안에 발생하지만 다른 손 활동들에는 동반되지 않는 진전으로 정의되는 서진(writing tremor)이나, 운동선수 또는 음악가에 영향을 미치는 직업성 진전(occupational tremors), 또는 고립성 음성 진전 등을 들 수 있다.
- [19] 12) 홉즈 진전(Holmes tremor): 전통적으로 적행성(rubral) 진전 또는 중뇌성(midbrain) 진전으로 알려져 있으며, 뇌간, 소뇌 및 시상 및 소뇌시상계(cerebellothalamic system) 및 도파민계(dopaminergic system)에 영향을 미치는 손상들에 발생하는 징후성 휴지기 진전, 의도 진전 및 자세성 진전으로 정의된다.
- [20] 13) 구개 진전(Palatal tremors): 뇌간 및 소뇌의 손상에 뒤이어 수반되는 연구개의 주기적 운동으로 올리브형 가성비대(olivary pseudohypertrophy)와 연관되거나 그렇지 않을 수 있다.
- [21] 14) 신경병성 진전 증후군(Neuropathic tremor syndrome): 일부 말초신경염(peripheral neuropathies), 특히, 디스감마글로불린성 신경염(dysgammaglobulinemic neuropathies)에 의해 주로 영향을 받은 사지 부위의 운동성 진전 및 자세성 진전이다.
- [22] 15) 근경련(Myorhythmia): 뇌간의 손상을 가진 환자에서 볼 수 있는 2 내지 4 Hz의 지발성 진전(slow tremor)으로 홉즈 진전과 유사하다.
- [23] 본태성 진전(essential tremors)은 원인이 분명하지 않은 떨림증(oscillating movements)을 보이는 신경학적 운동 장애(neurologic movement disorder)로서, 종종 기능성 장애를 일으키며, 잠재적으로는 생리학적 및 감정적 장애를

야기한다. 본태성 진전은 주로 손에 나타나지만 드물게 머리, 다리 혹은 음성에 나타날 수도 있어 일상 생활에 큰 지장을 준다(Elan D Louis, Essential tremor, *Lancet Neurol.*, 2005, 4, 100-110). 본태성 진전의 특징은 수의 운동을 하는 중에 또는 중력에 대항하는 힘을 유지하는 동안 발생하는 규칙적인 떨림 현상인데, 파킨슨병의 경우 몸이 굳어지고, 느려지며, 손이 떨리는 증상이 발생할 수 있기에, 본태성 진전을 흔히 파킨슨병으로 오진하는 경우가 종종 있다.

- [24] 본태성 진전은, 20여종 이상의 진전 중 가장 흔한 유형이다. 파킨슨병(PD) 보다 10 내지 20배 정도 빈번히 발생하여 미국에서만 5백만 명 내지 천만 명까지 영향을 미치고 있다. 대부분 본태성 진전의 평균 발생 연령이 40세이지만, 소아와 노인 등의 다른 연령대에서도 먼저 일어나는 경우도 있다(JN Panicker, PK Pal, Clinical Features, Assessment and Treatment of Essential Tremor, *JAPI*, 2003, 51, 276-279).
- [25] 본태성 진전의 원인은 잘 알려져 있지 않으나, 대부분의 환자 소견상 유전적 관련성이 많이 보고되고 있지만, 가족력이 없는 경우에서도 본태성 진전이 확인되기도 한다. 본태성 진전의 기전적 관련성은, 소뇌, 시상 및 뇌간을 포함하여 뇌의 특정 부위간에 비정상적인 신호전달의 발생에 의한 것으로 알려져 있다(Hao Deng, Weidong Le, Joseph Jankovic, Genetics of essential tremor, *Brain*, 2007, 13, 1456-1464; Elan D Louis, Jean Paul G Vonsattel, The Emerging Neuropathology of Essential Tremor, *Mov. Disord.*, 2008, 23, 174-182).
- [26] 진전은 그 종류가 다양하여 치료의 방법에 차이가 있으며, 그러한 치료에 대한 반응도 다양하다. 본태성 진전을 치료하기 위한 용도로 FDA에서 허가된 약물은 없고, 다른 질환 치료를 목적으로 허가받은 약물이 진전 치료에 사용되고 있는데, 그 효능과 부작용으로 인하여 사용이 제한적이다. 프로프라놀롤(propranolol)과 같은 베타-아드레날린성 차단제(beta adrenoceptor antagonist)들이 본태성 진전 및 생리적 진전을 약화시키는 것으로 알려져 있지만, 중추에도 영향을 미칠 수 있다(T.J. Murray, Essential tremor, 1981, *CMA JOURNAL*, 1981, 124, 1559-1570).
- [27] 대부분의 본태성 진전 환자들은 약리학적 요법으로부터 효과를 보며, 다수는 진전의 유의성 있는 감소를 경험한다. 그러나, 진전이 완전히 감퇴되는 것은 매우 드물고, 약물들 중 어느 것도 모든 환자에게 유효하게 작용하는 것은 아니다. 또한, 장기 요법을 받고 있는 일부 환자들에서 내성(tolerance)이 보고될 수 있고, 이를 통해 진전의 증상이 오히려 심해지는 것을 경험할 수 있다.
- [28] 또한, 동반하는 복합적인 병증(comorbidities)으로 인해 만족할 만한 수준의 치료 효과를 얻지 못하거나 부작용으로 인하여 사용의 제한이 여전히 존재하고 있어, 약효와 부작용이 개선된 새로운 약물의 개발이 요구되고 있다(Mark Lees, Loren Regier, Brent Jensen, Pharmacologic management of essential tremor, *Canadian Family Physician*, 2010, 56, 250-252).

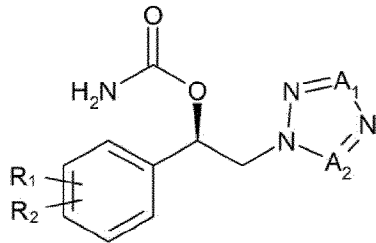
**발명의 상세한 설명**

**기술적 과제**

- [29] 본 발명은 진전 또는 진전 증후군, 특히 본태성 진전을 예방, 경감 또는 치료하기 위한 방법을 제공하고자 하는 것이다.
- [30] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 진전 또는 진전 증후군, 특히 본태성 진전의 예방, 경감 또는 치료에서 사용하기 위한 용도를 제공하고자 하는 것이다:

[31] [화학식 1]

[32]



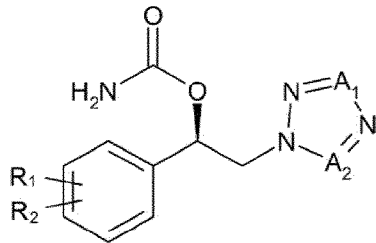
[33] 상기 화학식 1에서 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

**과제 해결 수단**

[34] 본 발명은 치료적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 진전 또는 진전 증후군, 특히 본태성 진전의 예방, 경감 또는 치료용 약제를 제공한다:

[35] [화학식 1]

[36]



[37] 상기 화학식 1에서,

[38] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 티오알콕시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[39] A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

[40] 또한, 본 발명은 치료적 유효량의 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하고, 추가로 약제학적으로 허용되는 담체를 1종 이상 포함하는, 진전 또는 진전 증후군, 특히 본태성 진전의 예방, 경감 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[41] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 치료적 유효량으로 치료 대상에게 투여하는 것을 포함하여, 진전 또는 진전 증후군, 특히 본태성 진전을 예방, 경감

또는 치료하는 방법을 제공한다.

[42] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의, 진전 또는 진전 증후군, 특히 본태성 진전을 예방, 경감 또는 치료하거나, 이와 관련된 징후를 개선하기 위한 용도를 제공한다.

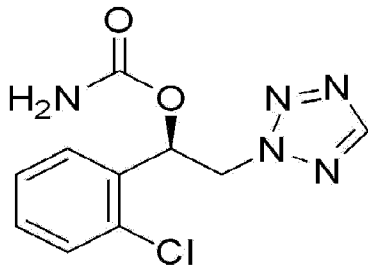
[43] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1에서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[44] 일 구체예에서, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 할로알킬은 퍼플루오로알킬이다.

[45] 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물은 하기 화학식 2의 카르복산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르이다:

[46] [화학식 2]

[47]



[48] 상기 화학식 1 및 2의 카바메이트 화합물의 제조는 당업계에서 화합물 합성에 관한 통상의 지식을 가진 자라면, 공지 화합물들 또는 이로부터 용이하게 제조할 수 있는 화합물들을 사용하여 제조할 수 있다. 특히, 상기 화학식 1 화합물의 제조 방법은 국제공개특허 WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 및 WO 2011/046380 A2에 상세히 기재되어 있으며, 상기 문헌은 본 명세서에 참고로서 인용된다. 화학식 1 화합물은 상기 문헌에 기재된 방법에 의해 화학적으로 합성될 수 있으나, 이는 하나의 예시적인 방법들을 제시하는 것에 지나지 않으며, 필요에 따라 단위 조작의 순서 등이 선택적으로 바뀔 수 있는 것으로서, 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[49] 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물은 진전 또는 진전 증후군의 예방, 경감 또는 치료에 사용될 수 있다.

[50] 특히, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물은 본태성 진전의 예방, 경감 또는 치료에 사용될 수 있다.

[51] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 진전 또는 진전 증후군은 휴지기 진전(rest tremor), 활동성 진전(action tremor) 및 이들의 복합적 진전을 포함한다.

[52] 휴지기 진전에는, 파킨슨성 진전 증후군(parkinsonian tremor syndrome), 근경련(myorhythmia), 소뇌성 진전 증후군(cerebellar tremor syndrome), 신경병성 진전 증후군(neuropathic tremor syndrome), 심인성 진전(psychogenic tremor) 등이 포함된다.

[53] 활동성 진전은 자세성(postural) 진전, 운동성(kinetic) 진전, 등척성 진전(isometric tremor) 등으로 구분된다. 자세성 진전에는 본태성 진전(essential

tremor), 생리적 진전(physiologic tremor), 항진된 생리적 진전(enhanced physiologic tremor), 근긴장이상 진전(dystonic tremor) 등이 포함된다. 운동성 진전에는, 단순 운동성 진전과, 의도 진전(intention tremor), 작업-특이적(task-specific) 운동성 진전 등이 포함되며, 소뇌성 진전 증후군(cerebellar tremor syndrome), 구개 진전(palatal tremor), 부분적 신경병성 진전 증후군(neuropathic tremor syndrome), 약물-유도성 및 중독성 진전 증후군(drug-induced and toxic tremor syndrome), 근경련(myorhythmia), 심인성 진전(psychogenic tremor) 등이 포함된다. 등척성 진전에는 원발성 기립성 진전(primary orthostatic tremor) 등이 있고, 이상에 속하지 않는 기타 복합적 진전에, 홈즈 진전(Holmes tremor), 구개 간대성 근경련(palatal myoclonus) 등이 포함된다.

- [54] 본태성 진전을 포함하는 진전 및 기타 진전 증후군을 효율적으로 치료할 수 있는 치료제의 잠재적 효능을 평가하기 위한 모델의 예로서, 동물에서의 옥소트레모린 유도성 진전 모델(oxotremorine-induced tremor)을 사용할 수 있다(B Cox, D Potkonjak, Effects of drugs on tremor and increase in brain acetylcholine produced by oxotremorine in the rat, Br. J. Pharmac., 1970, 38, 171-180).
- [55] 상기 질환의 예방, 경감 또는 치료를 위한 화학식 1의 카바메이트 화합물의 투여량은 통상적으로 질환의 중증도, 치료 대상의 체중 및 대사 상태에 따라 달라질 것이다. 개개의 환자에 대한 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 상기한 약리학적 효과, 즉 치료 효과를 달성하는데 충분한 양을 의미한다. 본 발명 화합물의 치료적 유효량은 인간에게 투여 시 1일 1회 투여, 유리형 기준으로 50 내지 500mg, 50 내지 400mg, 50 내지 300mg, 100 내지 400mg, 100 내지 300mg, 50 내지 200mg, 또는 100 내지 200mg이다. 바람직하게는 50 내지 300mg, 더 바람직하게는 50 내지 200mg이다.
- [56] 본 발명의 화합물은 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 피하 또는 직장 투여와 같이, 치료제의 투여에 사용되는 통상적인 방법으로 투여할 수 있다.
- [57] 본 발명의 일 구체예에 따른 약제 또는 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 본 발명의 카바메이트 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 포함할 수 있다.
- [58] 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염에는, 예를 들어, 독립적으로, 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비타르트레이트, 칼슘아세테이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 시트레이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜로일아르사닐레이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로겐카르보네이트, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트,

파모에이트 (엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락트유로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트 또는 헤미-석시네이트, 설페이트 또는 헤미-설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 옥살레이트(oxalate) 또는 헤미-타르트레이트, 테오클레이트, 트리에티오다이드, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 등이 포함된다.

- [59] 본 발명의 일 구체예에 따른 약제 또는 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있고, 비경구 투여인 경우에는 정맥내 주입, 피하 주입, 근육 주입, 복강 주입, 내피 투여, 국소 투여, 비내 투여, 질내 투여, 폐내 투여 및 직장내 투여 등으로 투여할 수 있다. 경구 투여시, 일 구체예에 따른 약제학적 조성물은 나정으로, 또는 활성 약제를 코팅하거나 위에서의 분해로부터 보호되도록 제형화될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다. 투여되는 경로는 치료 대상의 일반적인 조건 및 연령, 치료 조건의 성질 및 선택되는 활성 성분에 따라 달라질 수 있다.
- [60] 본 발명의 일 구체예에 따른 약제 또는 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하며, 보통으로 숙련된 의사는 소망하는 치료 또는 예방에 효과적인 투여량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 일 구체예에 따른 상기 약제학적 조성물은 한 번 또는 여러 번의 투여량으로 투여될 수 있으며, 예를 들어, 하루 1회 내지 4회로 나누어 투여될 수 있다. 일 구체예에 따른 상기 약제학적 조성물은 화학식 1의 화합물을 유리형 기준으로, 50 내지 500mg, 50 내지 400mg, 50 내지 300mg, 100 내지 400mg, 100 내지 300mg, 50 내지 200mg, 또는 100 내지 200mg 포함할 수 있으며, 바람직하게는 50 내지 300mg, 더 바람직하게는 50 내지 200mg 포함할 수 있다.
- [61] 본 발명의 일 구체예에 따른 약제 또는 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때, 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡셀제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다. 또한, 상기 약제학적 조성물은 좌약, 스프레이, 연고, 크림, 젤, 흡입제 또는 피부 패치의 형태로 투여될 수 있다. 또한 상기 약제학적 조성물은 포유동물 투여용, 더 바람직하게는 인간 투여용으로 제조될 수 있다.
- [62] 약제학적으로 허용되는 담체는 고체이거나 액체일 수 있으며, 부형제, 항산화제, 완충액, 정균제, 분산제, 흡착제, 계면활성제, 결합제, 방부제, 붕해제, 감미제, 향미제, 활택제, 방출조절제, 습윤제, 안정화제, 현탁화제 및 유회제에서 선택되는 1종 이상일 수 있다. 또한, 약제학적으로 허용되는 담체는 식염수,

멸균수, 링거액, 완충 식염수, 덱스트로오스 용액, 말토덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

- [63] 일 구체예에서, 적절한 부형제(filler)로는, 당(예컨대, 덱스트로스, 수크로스, 말토스 및 락토스), 전분(예컨대, 옥수수 전분), 당-알코올(예컨대, 만니톨, 솔비톨, 말티톨, 에리스리톨 및 자일리톨), 전분 가수분해물(starch hydrolysates)(예컨대, 덱스트린 및 말토덱스트린), 셀룰로스 또는 셀룰로스 유도체(예컨대, 미세결정질 셀룰로스) 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [64] 일 구체예에서, 적절한 결합제(binder)로는, 포비돈, 코포비돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 젤라틴, 검류, 수크로스, 전분 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [65] 일 구체예에서, 적절한 방부제(preservative)로는, 벤조산, 소듐 벤조에이트, 벤질 알콜, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 클로르부톨, 갈레이트, 하이드록시벤조에이트, EDTA 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [66] 일 구체예에서, 적절한 붕해제(disintegrant)로는, 전분 글리콜레이트 소듐염(sodium starch glycolate), 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 가교된 카르복시메틸셀룰로스, 전분, 미세결정질 셀룰로스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [67] 일 구체예에서, 적절한 감미제로는 수크랄로스, 사카린, 소듐 또는 포타슘 또는 칼슘 사카린, 아세실팜 포타슘 또는 소듐 시클라메이트, 만니톨, 프럭토스, 수크로스, 말토스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [68] 일 구체예에서, 적절한 활택제(glidant)로는 실리카, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 탈크 등을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [69] 일 구체예에서, 적절한 윤활제(lubricant)로는, 장쇄 지방산 및 그 염, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산, 탈크, 글리세라이드 왁스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [70] 본 명세서에 사용된 용어 "예방하다(prevent)", "예방하는(preventing)" 및 "예방(prevention)"은 질병에 걸릴 가능성을 감소시키거나 가능성을 제거하는 것이다.
- [71] 본 명세서에 사용된 용어 "경감시키다(alleviate)", "경감시키는(alleviating)" 및 "경감(alleviation)"은 질병 및/또는 이의 수반되는 증상을 모두 또는 일부 완화시키는 것이다.
- [72] 본 명세서에 사용된 용어 "치료하다(treat)", "치료하는(treating)" 및 "치료(treatment)"는 질병 및/또는 이의 수반되는 증상을 모두 또는 일부 제거하는 것이다.

- [73] 본 명세서에 사용된 용어 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 객체가 되는 동물, 바람직하게는 포유동물(예컨대, 영장류(primates)(예를 들어, 사람), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐, 마우스 등), 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.
- [74] 본 명세서에 사용된 용어 "치료적 유효량"은 연구원, 의사, 의사 또는 다른 임상가에 의해 모색되며, 치료될 질환 또는 장애의 징후를 경감시킴을 포함하는, 조직계, 동물 또는 사람에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.
- [75] 본 명세서에 사용된 용어 "조성물"은 특정 성분을 특정량으로 포함하는 생성물 및 특정량의 특정 성분의 배합물로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함한다.

### 발명의 효과

- [76] 본 발명에 따른 약제 및 약제학적 조성물은 진전 또는 진전 증후군, 특히 본태성 진전을 효율적으로 치료 및 예방할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [77] 도 1은 실시예 1에서 수행된 옥소트레모린-유도성 진전 실험의 결과를 나타낸 그래프이다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [78] 이하에서 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것일 뿐 발명의 범위가 이들에 의해서 한정되는 것은 아니다.
- [79] 제조예: 카르밤산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르의 제조
- [80] 카르밤산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르(화학식 2의 화합물, 이하에서 "시험 화합물"이라고도 한다)를 국제공개특허 WO 2010/150946호의 제조예 50에 기재된 방법에 따라 제조하였다.
- [81] 실시예 1: 랫트에서 옥소트레모린-유도성 진전에 대한 효과
- [82] 옥소트레모린-유도성 진전
- [83] 본태성 진전 및 기타 진전 증후군을 효율적으로 치료할 수 있는 치료제의 잠재적 효능을 평가하기 위한 모델로서, 랫트에서의 옥소트레모린-유도성 진전 모델(oxotremorine-induced tremor)을 사용했다 [B Cox, D Potkonjak, Effects of drugs on tremor and increase in brain acetylcholine produced by oxotremorine in the rat, Br. J. Pharmac., 1970, 38, 171-180].
- [84] 수컷 SD 랫트(CrjBgi:CD(SD)IGS)를 한국의 Orient Bio, Inc.로부터 구입하여, 20~24°C의 주위 온도, 55~75% 상대습도 및 12시간 주기로 명/암이 자동 조절되면서 사료(Agri Brands Purina Korea, Inc.에서 구입) 및 물을 자유롭게 섭취할 수 있는 환경하에 와이어망 케이지에 넣어, 동물실험 윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC))의 실험실 동물 관리 기준에 따라, 보관, 관리하였다. 일주일 가량 안정화를 시킨 후, 체중이 200

내지 240g인 랫트를 실험에 사용하였다. 실험에 사용할 랫트는, 본 실험 16시간 전에 사료를 배제하여 절식시켰고, 본 실험 3시간 전에 진정 측정장치(Tremor Monitor™, SanDiego Instruments, CA)에 넣고 10분간 순응시켰다.

- [85] 시험 화합물은, 각각의 실험 30~45분 전에 비히클로 사용된 30% 폴리에틸렌글리콜 400(polyethylene glycol 400, 시그마사로부터 구입)에 녹여 제조하였다. 랫트 체중 1kg당 4ml의 용적으로, 비히클 및 시험 화합물(3, 10, 30 mg/kg 용량)을 각각 구강 내로 투여하였다. 60분 후에, 염수에 용해하여 1mg/kg 용량으로 준비한 옥소트레모린(oxotremorine sesquifumarate salt, 1-(4-[1-Pyrrolidinyl]-2-butynyl)-2-pyrrolidinone sesquifumarate, 시그마사로부터 구입) 또는 염수를 랫트 목 뒷편에 랫트 체중 1kg당 2ml의 용적으로 피하 주사하였다. 옥소트레모린을 투여한 랫트는 즉시 진정 측정장치(필터 주파수 12 Hz, 밴드위드 6 Hz, 필터 수 2)에 넣어서, 2048초 동안 0.5초 이상 진행되는 진전 행동의 횟수를 자동 측정, 기록하였다. 그룹당 랫트 수는 16마리로 진행하였다.

[86] 실험 결과 통계 분석

- [87] 모든 데이터는 평균±SEM으로 나타내었다. 시험 화합물을 처리한 그룹에서의 옥소트레모린 유도성 진전 행동 횟수를 비히클 그룹과 비교하여 억제율(%)로서 나타내었다. 그룹 간의 진전 행동 횟수의 통계 분석은, 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism ver. 4.0) 프로그램을 사용하여, 단방향 ANOVA(one-way analysis of variance) 및 던넛 다중비교 방식(Dunnett's multiple comparison test)으로 분석 처리하였다. 비히클/옥소트레모린 그룹에서의 진전 행동 횟수 평균은 29.8±8.1로 관찰되었고, 비히클/염수 그룹에서의 진전 행동 횟수 평균은 9.2±2.5로 관찰되었으며, 시험 화합물 투여군에서는 투여량 의존적으로 진전 행동을 억제하여, 3mg/kg에서는 50.3%, 10mg/kg에서는 78.7%, 30mg/kg에서는 130.4%의 억제율을 보임으로써 반수유효량(ED<sub>50</sub>) 값이 1.67mg/kg로 계산되었다. 본태성 진전 증후군의 대표적인 동물 모델인, 옥소트레모린 유도성 진전 행동 모델에서 시험 화합물은 유의적인 약효를 보여주었다. 하기 표 1은 실험 데이터(억제율)를 요약한 것이며, 실험 결과를 도 1에 나타내었다.

- [88] [표 1]

[89]

처리 약물	투여용량 (mg/kg, p.o.)	동 불 수	진전 행동 횟수	음성대조군 대비 억제율 <sup>3)</sup>	계산된 반수유효량 (ED <sub>50</sub> )
비히클&염수	0	16	9.2±2.5 <sup>1)</sup>	-	-
비히클 & 옥소트레모린	0	16	29.8±8.1	0.0%	-
시험 화합물& 옥소트레모린	3	16	19.4±3.7	50.3%	1.67 mg/kg, p.o
	10	16	13.6±0.1 <sup>2)</sup>	78.7%	
	30	16	2.9±0.5 <sup>1)</sup>	130.4%	

<sup>1)</sup> 진전 행동 횟수의 음성대조군 대비 유의성;  $p < 0.01$

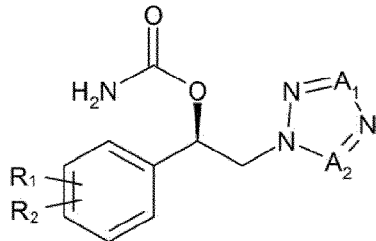
<sup>2)</sup> 진전 행동 횟수의 음성대조군 대비 유의성;  $p < 0.05$

<sup>3)</sup> 음성대조군 대비 억제율 계산법 =  $-\left[\frac{\text{진전 행동 횟수의 화학식2 \& 옥소트레모린 그룹 평균}-\text{비히클 \& 염수 그룹 평균}}{\text{진전 행동 횟수의 비히클 \& 옥소트레모린 그룹 평균}-\text{비히클 \& 염수 그룹 평균}}-1\right] \times 100$

### 청구범위

[청구항 1] 치료적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 진전 또는 진전 증후군의 예방, 경감 또는 치료용 약제:

[화학식 1]



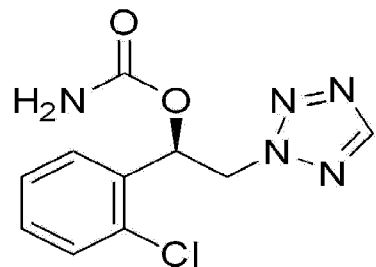
상기 화학식 1에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 티오알콕시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

[청구항 2] 제1항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르복산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 약제:

[화학식 2]



[청구항 4] 제1항에 있어서, 본태성 진전의 예방, 경감 또는 치료에 사용되는 약제.

[청구항 5] 제1항에 있어서, 진전 또는 진전 증후군이 휴지기 진전, 활동성 진전 또는 이들의 복합적 진전인 약제.

[청구항 6] 제5항에 있어서, 휴지기 진전이 파킨슨성 진전 증후군, 근경련, 소뇌성 진전 증후군, 신경병성 진전 증후군 및 심인성 진전으로부터 선택되는 하나 이상이고, 활동성 진전이 자세성 진전, 운동성 진전 및 등척성 진전으로부터 선택되는 하나 이상인, 약제.

[청구항 7] 제1항에 있어서, 진전 또는 진전 증후군이 파킨슨성 진전 증후군, 근경련, 소뇌성 진전 증후군, 신경병성 진전 증후군, 심인성 진전, 본태성 진전, 생리적 진전, 항진된 생리적 진전, 근긴장이상 진전, 단순 운동성 진전, 의도 진전, 작업-특이적 운동성 진전, 구개 진전, 약물-유도성 및 중독성 진전 증후군, 원발성 기립성 진전, 흠즈 진전 및 구개 간대성

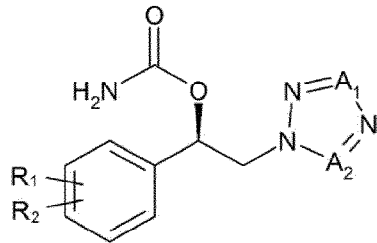
근경련으로부터 선택되는 하나 이상인 약제.

[청구항 8] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물 투여용으로 제조된 것인 약제.

[청구항 9] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 유리형 기준으로 50 내지 500mg의 화학식 1의 카바메이트 화합물을 포함하는 약제.

[청구항 10] 치료적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하고, 추가로 약제학적으로 허용되는 담체를 1종 이상 포함하는, 진전 또는 진전 증후군의 예방, 경감 또는 치료용 약제학적 조성물:

[화학식 1]



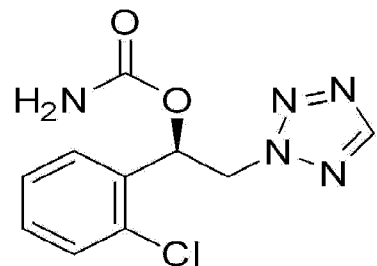
상기 화학식 1에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 티오알콕시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

[청구항 11] 제10항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

[청구항 12] 제10항에 있어서, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 약제학적 조성물:

[화학식 2]



[청구항 13] 제10항에 있어서, 본태성 진전의 예방, 경감 또는 치료에 사용되는 약제학적 조성물.

[청구항 14] 제10항에 있어서, 진전 또는 진전 증후군이 휴지기 진전, 활동성 진전 또는 이들의 복합적 진전인 약제학적 조성물.

[청구항 15] 제14항에 있어서, 휴지기 진전이 파킨슨성 진전 증후군, 근경련, 소뇌성 진전 증후군, 신경병성 진전 증후군 및 심인성 진전으로부터 선택되는

하나 이상이고, 활동성 진전이 자세성 진전, 운동성 진전 및 등척성 진전으로부터 선택되는 하나 이상인, 약제학적 조성물.

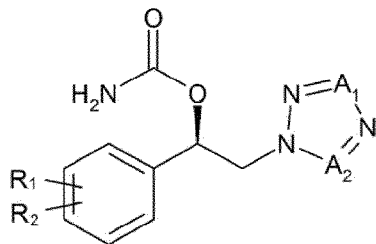
[청구항 16] 제10항에 있어서, 진전 또는 진전 증후군이 파킨슨성 진전 증후군, 근경련, 소뇌성 진전 증후군, 신경병성 진전 증후군, 심인성 진전, 본태성 진전, 생리적 진전, 항진된 생리적 진전, 근긴장이상 진전, 단순 운동성 진전, 의도 진전, 작업-특이적 운동성 진전, 구개 진전, 약물-유도성 및 중독성 진전 증후군, 원발성 기립성 진전, 홉즈 진전 및 구개 간대성 근경련으로부터 선택되는 하나 이상인 약제학적 조성물.

[청구항 17] 제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물 투여용으로 제조된 것인 약제학적 조성물.

[청구항 18] 제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 유리형 기준으로 50 내지 500mg의 화학식 1의 카바메이트 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

[청구항 19] 치료적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 진전 또는 진전 증후군을 예방, 경감 또는 치료하는 방법:

[화학식 1]



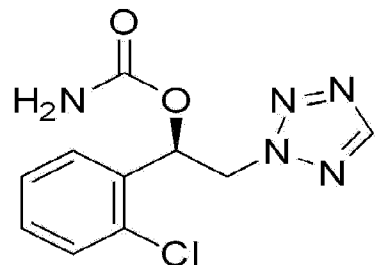
상기 화학식 1에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 티오알콕시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

[청구항 20] 제19항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

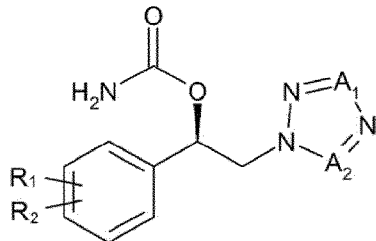
[청구항 21] 제19항에 있어서, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르복산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 방법:

[화학식 2]



- [청구항 22] 제19항에 있어서, 본태성 진전을 예방, 경감 또는 치료하는 방법.
- [청구항 23] 제19항에 있어서, 진전 또는 진전 증후군이 휴지기 진전, 활동성 진전 또는 이들의 복합적 진전인 방법.
- [청구항 24] 제23항에 있어서, 휴지기 진전이 파킨슨성 진전 증후군, 근경련, 소뇌성 진전 증후군, 신경병성 진전 증후군 및 심인성 진전으로부터 선택되는 하나 이상이고, 활동성 진전이 자세성 진전, 운동성 진전 및 등척성 진전으로부터 선택되는 하나 이상인, 방법.
- [청구항 25] 제19항에 있어서, 진전 또는 진전 증후군이 파킨슨성 진전 증후군, 근경련, 소뇌성 진전 증후군, 신경병성 진전 증후군, 심인성 진전, 본태성 진전, 생리적 진전, 항진된 생리적 진전, 근긴장이상 진전, 단순 운동성 진전, 의도 진전, 작업-특이적 운동성 진전, 구개 진전, 약물-유도성 및 중독성 진전 증후군, 원발성 기립성 진전, 흠즈 진전 및 구개 간대성 근경련으로부터 선택되는 하나 이상인 방법.
- [청구항 26] 제19항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 포유 동물인 방법.
- [청구항 27] 제26항에 있어서, 포유 동물이 인간인 방법.
- [청구항 28] 제19항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물의 치료적 유효량이 유리형 기준으로 50 내지 500mg인 방법.
- [청구항 29] 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 진전 또는 진전 증후군의 예방, 경감 또는 치료용 용도:

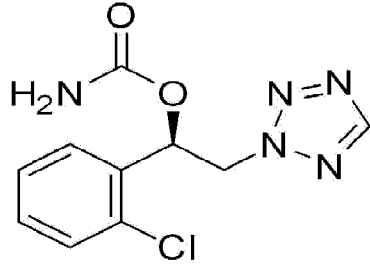
[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

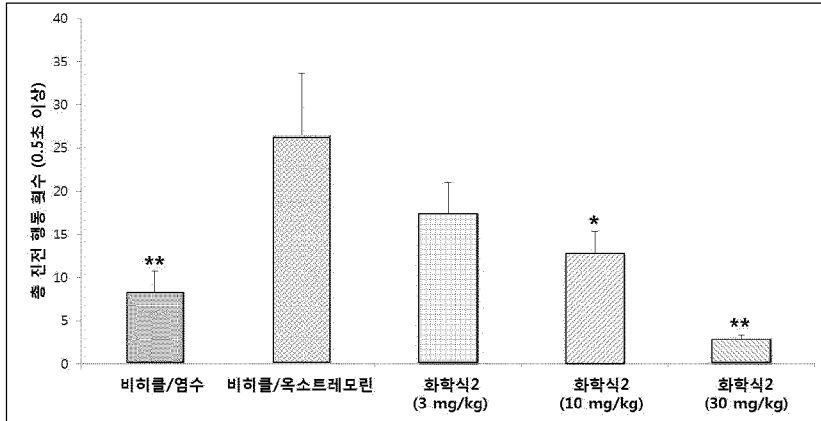
R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 티오알콕시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

- [청구항 30] 제29항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 용도.
  - [청구항 31] 제29항에 있어서, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르복산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 용도:
- [화학식 2]



- [청구항 32] 제29항에 있어서, 본태성 진전의 예방, 경감 또는 치료용 용도.
- [청구항 33] 제29항에 있어서, 진전 또는 진전 증후군이 휴지기 진전, 활동성 진전 또는 이들의 복합적 진전인 용도.
- [청구항 34] 제33항에 있어서, 휴지기 진전이 파킨슨성 진전 증후군, 근경련, 소뇌성 진전 증후군, 신경병성 진전 증후군 및 심인성 진전으로부터 선택되는 하나 이상이고, 활동성 진전이 자세성 진전, 운동성 진전 및 등척성 진전으로부터 선택되는 하나 이상인, 용도.
- [청구항 35] 제29항에 있어서, 진전 또는 진전 증후군이 파킨슨성 진전 증후군, 근경련, 소뇌성 진전 증후군, 신경병성 진전 증후군, 심인성 진전, 본태성 진전, 생리적 진전, 항진된 생리적 진전, 근긴장이상 진전, 단순 운동성 진전, 의도 진전, 작업-특이적 운동성 진전, 구개 진전, 약물-유도성 및 중독성 진전 증후군, 원발성 기립성 진전, 흠즈 진전 및 구개 간대성 근경련으로부터 선택되는 하나 이상인 용도.
- [청구항 36] 제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물이 유리형 기준으로 50 내지 500mg의 양으로 사용되는 용도.

[도 1]



\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  vs 비히클/덱소프레모린

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/014743

**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.: **19-28**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 19-28 pertain to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus pertain 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

International application No.

**PCT/KR2017/014743**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61K 31/41(2006.01)i, A61K 31/325(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 31/41; C07D 413/12; A61K 31/4192; A61K 31/497; C07D 257/06; C07D 257/04; A61K 31/535; A61K 31/16; A61K 31/325

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 Express (Registry, Caplus), Google &amp; Keywords: carbamate, carbamic acid, tetrazole, tremors, tremor syndrome, convulsion, vibration

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	KR 10-2012-0087124 A (SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 06 August 2012 See paragraphs [0030], [0031], [0037], [0038], [0107].	1,2,4-11,13-18,29 30,32-36 3,12,31
X A	KR 10-2010-0137389 A (SK HOLDINGS CO., LTD.) 30 December 2010 See claim 1; paragraph [0102].	1,2,4-11,13-18,29 30,32-36 3,12,31
X A	KR 10-1286499 B1 (SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 16 July 2013 See paragraph [1014].	3,12,31
A	WO 2005-097136 A1 (MERCK & CO., INC.) 20 October 2005 See the entire document.	1-18,29-36
PX	KR 10-2017-0131242 A (SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 29 November 2017 See the entire document.	1-18,29-36



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

19 MARCH 2018 (19.03.2018)

Date of mailing of the international search report

**19 MARCH 2018 (19.03.2018)**

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**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2017/014743**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date		
KR 10-2012-0087124 A	06/08/2012	AU 2010-307466 A1	19/04/2012		
		AU 2010-307466 B2	05/02/2015		
		BR 112012008858 A2	22/09/2015		
		CA 2776743 A1	21/04/2011		
		CA 2776743 C	28/03/2017		
		CN 102574821 A	11/07/2012		
		CN 102574821 B	18/03/2015		
		EP 2488505 A2	22/08/2012		
		EP 2488505 A4	01/05/2013		
		EP 2488505 B1	25/02/2015		
		ES 2536488 T3	25/05/2015		
		HK 1172625 A1	28/08/2015		
		HU E025816 T2	28/04/2016		
		JP 2013-507911 A	07/03/2013		
		JP 5797656 B2	21/10/2015		
		KR 10-1708437 B1	20/02/2017		
		MX 2012004055 A	31/08/2012		
		MY 162997 A	31/07/2017		
		RU 2012119801 A	20/11/2013		
		RU 2539983 C2	27/01/2015		
		US 2011-0111467 A1	12/05/2011		
		US 2014-0073018 A1	13/03/2014		
		US 2015-0252398 A1	10/09/2015		
		US 8404461 B2	26/03/2013		
		US 9068207 B2	30/06/2015		
		US 9434970 B2	06/09/2016		
		WO 2011-046380 A2	21/04/2011		
		WO 2011-046380 A3	20/10/2011		
		ZA 201202629 B	27/12/2012		
		KR 10-2010-0137389 A	30/12/2010	AU 2009-348523 A1	12/01/2012
				AU 2009-348523 B2	26/02/2015
				BR P10924997 A2	11/08/2015
				CA 2765566 A1	29/12/2010
CA 2765566 C	12/04/2016				
CN 102803233 A	28/11/2012				
CN 102803233 B	01/03/2017				
EP 2445890 A1	02/05/2012				
EP 2445890 A4	21/11/2012				
EP 2445890 B1	06/05/2015				
ES 2541590 T3	22/07/2015				
IL 216786 A	29/02/2012				
JP 2012-530513 A	06/12/2012				
JP 5683580 B2	11/03/2015				
KR 10-1708433 B1	22/02/2017				
MX 2011013982 A	29/01/2013				
MY 155662 A	13/11/2015				
RU 2012102051 A	27/07/2013				
RU 2508290 C2	27/02/2014				

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

International application No.

**PCT/KR2017/014743**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1286499 B1	16/07/2013	US 2010-0323410 A1	23/12/2010
		US 8501436 B2	06/08/2013
		WO 2010-150946 A1	29/12/2010
		ZA 201109362 B	29/08/2012
		AR 053065 A1	18/04/2007
		AU 2006-237798 A1	26/10/2006
		AU 2006-237798 B2	12/07/2012
		BR P10607529 A2	15/09/2009
		CA 2606258 A1	26/10/2006
		CA 2606258 C	14/01/2014
		CN 101228138 A	23/07/2008
		CN 101228138 B	21/11/2012
		DK 1879873 T3	09/12/2013
		EP 1879873 A1	23/01/2008
		EP 1879873 A4	15/06/2011
		EP 1879873 B1	09/10/2013
		ES 2441765 T3	06/02/2014
		JP 2008-538557 A	30/10/2008
		JP 5035238 B2	26/09/2012
		KR 10-2008-0005437 A	11/01/2008
		MX 2007013197 A	12/02/2008
		MY 148589 A	15/05/2013
PT 1879873 E	03/01/2014		
RU 2007143073 A	27/05/2009		
RU 2418792 C2	20/05/2011		
TW 200722085 A	16/06/2007		
TW 1398249 B	11/06/2013		
US 2006-0258718 A1	16/11/2006		
US 7598279 B2	06/10/2009		
WO 2006-112685 A1	26/10/2006		
ZA 200709994 B	26/11/2008		
WO 2005-097136 A1	20/10/2005	AU 2005-231332 A1	20/10/2005
		CA 2560796 A1	20/10/2005
		CN 1938031 A	28/03/2007
		EP 1732564 A1	20/12/2006
		JP 2007-530694 A	01/11/2007
		US 2005-0224524 A1	13/10/2005
		US 2008-0280873 A1	13/11/2008
		US 8191802 B2	05/06/2012
KR 10-2017-0131242 A	29/11/2017	WO 2017-200318 A1	23/11/2017

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**  
**A61K 31/41(2006.01)i, A61K 31/325(2006.01)i**

**B. 조사된 분야**  
 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)  
 A61K 31/41; C07D 413/12; A61K 31/4192; A61K 31/497; C07D 257/06; C07D 257/04; A61K 31/535; A61K 31/16; A61K 31/325

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 Express(Registry, Caplus), Google & 키워드:카바메이트, 카르바산, 테트라졸, 진전, 진전 증후군, 경련, 떨림

**C. 관련 문헌**

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X A	KR 10-2012-0087124 A (에스케이바이오팜 주식회사) 2012.08.06 단락 [0030], [0031], [0037], [0038], [0107] 참조.	1, 2, 4-11, 13-18, 29 , 30, 32-36 3, 12, 31
X A	KR 10-2010-0137389 A (에스케이 주식회사) 2010.12.30 청구항 1; 단락 [0102] 참조.	1, 2, 4-11, 13-18, 29 , 30, 32-36 3, 12, 31
X A	KR 10-1286499 B1 (에스케이바이오팜 주식회사) 2013.07.16 단락 [1014] 참조. WO 2005-097136 A1 (MERCK & CO., INC.) 2005.10.20 전체 문헌 참조.	3, 12, 31 1-18, 29-36
PX	KR 10-2017-0131242 A (에스케이바이오팜 주식회사) 2017.11.29 전체 문헌 참조.	1-18, 29-36

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 신구성 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 2018년 03월 19일 (19.03.2018)	국제조사보고서 발송일 2018년 03월 19일 (19.03.2018)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 장기정 전화번호 +82-42-481-8364
---	------------------------------------

**제2기제란 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: 19-28  
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉, 청구항 제19항 내지 제28항은 수술 또는 치료에 의한 사람의 치료방법 또는 진단 방법에 관한 것이므로, PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 본 국제조사기관이 국제조사할 의무가 없는 대상에 해당합니다.
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.

**제3기제란 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 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일		
KR 10-2012-0087124 A	2012/08/06	AU 2010-307466 A1	2012/04/19		
		AU 2010-307466 B2	2015/02/05		
		BR 112012008858 A2	2015/09/22		
		CA 2776743 A1	2011/04/21		
		CA 2776743 C	2017/03/28		
		CN 102574821 A	2012/07/11		
		CN 102574821 B	2015/03/18		
		EP 2488505 A2	2012/08/22		
		EP 2488505 A4	2013/05/01		
		EP 2488505 B1	2015/02/25		
		ES 2536488 T3	2015/05/25		
		HK 1172625 A1	2015/08/28		
		HU E025816 T2	2016/04/28		
		JP 2013-507911 A	2013/03/07		
		JP 5797656 B2	2015/10/21		
		KR 10-1708437 B1	2017/02/20		
		MX 2012004055 A	2012/08/31		
		MY 162997 A	2017/07/31		
		RU 2012119801 A	2013/11/20		
		RU 2539983 C2	2015/01/27		
		US 2011-0111467 A1	2011/05/12		
		US 2014-0073018 A1	2014/03/13		
		US 2015-0252398 A1	2015/09/10		
		US 8404461 B2	2013/03/26		
		US 9068207 B2	2015/06/30		
		US 9434970 B2	2016/09/06		
		WO 2011-046380 A2	2011/04/21		
		WO 2011-046380 A3	2011/10/20		
		ZA 201202629 B	2012/12/27		
		KR 10-2010-0137389 A	2010/12/30	AU 2009-348523 A1	2012/01/12
				AU 2009-348523 B2	2015/02/26
				BR PI0924997 A2	2015/08/11
CA 2765566 A1	2010/12/29				
CA 2765566 C	2016/04/12				
CN 102803233 A	2012/11/28				
CN 102803233 B	2017/03/01				
EP 2445890 A1	2012/05/02				
EP 2445890 A4	2012/11/21				
EP 2445890 B1	2015/05/06				
ES 2541590 T3	2015/07/22				
IL 216786 A	2012/02/29				
JP 2012-530513 A	2012/12/06				
JP 5683580 B2	2015/03/11				
KR 10-1708433 B1	2017/02/22				
MX 2011013982 A	2013/01/29				
MY 155662 A	2015/11/13				
RU 2012102051 A	2013/07/27				
RU 2508290 C2	2014/02/27				

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 2010-0323410 A1	2010/12/23
		US 8501436 B2	2013/08/06
		WO 2010-150946 A1	2010/12/29
		ZA 201109362 B	2012/08/29
KR 10-1286499 B1	2013/07/16	AR 053065 A1	2007/04/18
		AU 2006-237798 A1	2006/10/26
		AU 2006-237798 B2	2012/07/12
		BR PI0607529 A2	2009/09/15
		CA 2606258 A1	2006/10/26
		CA 2606258 C	2014/01/14
		CN 101228138 A	2008/07/23
		CN 101228138 B	2012/11/21
		DK 1879873 T3	2013/12/09
		EP 1879873 A1	2008/01/23
		EP 1879873 A4	2011/06/15
		EP 1879873 B1	2013/10/09
		ES 2441765 T3	2014/02/06
		JP 2008-538557 A	2008/10/30
		JP 5035238 B2	2012/09/26
		KR 10-2008-0005437 A	2008/01/11
		MX 2007013197 A	2008/02/12
		MY 148589 A	2013/05/15
		PT 1879873 E	2014/01/03
		RU 2007143073 A	2009/05/27
		RU 2418792 C2	2011/05/20
		TW 200722085 A	2007/06/16
		TW I398249 B	2013/06/11
		US 2006-0258718 A1	2006/11/16
		US 7598279 B2	2009/10/06
		WO 2006-112685 A1	2006/10/26
		ZA 200709994 B	2008/11/26
WO 2005-097136 A1	2005/10/20	AU 2005-231332 A1	2005/10/20
		CA 2560796 A1	2005/10/20
		CN 1938031 A	2007/03/28
		EP 1732564 A1	2006/12/20
		JP 2007-530694 A	2007/11/01
		US 2005-0224524 A1	2005/10/13
		US 2008-0280873 A1	2008/11/13
		US 8191802 B2	2012/06/05
KR 10-2017-0131242 A	2017/11/29	WO 2017-200318 A1	2017/11/23