

특 허 법 원

제 4 부

판 결

사 건 2014허3835 거절결정(특)
원 고 외국회사
피 고 특허청장
소송수행자
변 론 종 결 2015. 4. 24.
판 결 선 고 2015. 5. 29.

주 문

1. 특허심판원이 2014. 3. 24. 2013원4125 사건에 관하여 한 심결을 취소한다.
2. 소송비용은 피고가 부담한다.

청 구 취 지

주문과 같다.

이 유

1. 기초 사실

가. 이 사건 출원발명

1) 발명의 명칭 : 술포알킬 에테르 시클로덱스트린 함유 DPI¹⁾ 제형

2) 우선권주장일/ 국제출원일/ 출원일/ 출원번호 : 2004. 4. 23./ 2005. 4. 22./
2012. 5. 2./ 제10-2012-7011393호

3) 출원인 : 원고

4) 청구범위

【청구항 1】 술포알킬 에테르 시클로덱스트린을 포함하는 응집체 입자를 포함하는 조성물에 있어서(이하 '구성 1'), 상기 조성물은 10중량% 미만의 수분을 포함하고(이하 '구성 2'), 0.34g/cc 내지 0.55g/cc의 충전밀도(이하 '구성 3'), 10% 내지 40%의 카르 지수(CARR's index)값(이하 '구성 4'), 10 내지 300 마이크론의 중간입자 직경(이하 '구성 5'), 또는 그 조합을 갖고, 상기 응집체 입자는 거친 표면을 갖는 것(이하 '구성 6')을 특징으로 하는 조성물

【청구항 2~17】 [별지 1]의 제1항

5) '발명의 설명'의 주요 내용 : [별지 1]의 제2항

나. 비교대상발명들

1) 비교대상발명 1(갑5호증)

1994. 12. 27. 공고된 미국 특허공보에 특허번호 제5,376,645호로 실린 '수용해도를 향상시키는 시클로덱스트린 유도체 및 그의 용도(DERIVATIVES OF CYCLODEXTRINS EXHIBITING ENHANCED AQUEOUS SOLUBILITY AND THE USE THEREOF)'에 관한 것으로서, 그 주요 내용은 [별지 2-1]과 같다.

1) "Dry Powder Inhaler(건조 분말 흡입기)"의 약어이다.

2) 비교대상발명 2(갑6호증)

2001년에 간행된 'International Journal of Pharmaceutics 212'의 제177~186면에 게재된 '다양하게 치환된 술포부틸에테르 β -시클로덱스트린(SBE) 및 다나졸-SBE 포접 복합체의 흡습성, 상평형 용해도 및 용출(Hygroscopicity, phase solubility and dissolution of various substituted sulfobutylether β -cyclodextrins(SBE) and danazol-SBE inclusion complexes)'이라는 제목의 논문으로서, 그 주요 내용 및 주요 도면은 [별지 2-2]와 같다.

다. 이 사건 심결의 경위

1) 특허청 심사관은 원고의 이 사건 출원발명에 대하여, 2012. 7. 30. 원고에게 '이 사건 출원발명의 청구항 전항은 출원 전에 그 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자(이하 '통상의 기술자')가 비교대상발명 1, 2에 의하여 쉽게 발명할 수 있어 진보성이 부정되고, 청구항 1, 16은 발명이 명확하게 적혀 있지 않아 명세서 기재요건을 위반하였다'는 이유로 의견제출통지를 하였다.

2) 그 후 특허청 심사관은 2013. 2. 28. 원고의 2012. 10. 2.자 의견서 제출에도 불구하고, 여전히 이 사건 출원발명의 청구항 전항이 비교대상발명 1, 2에 의하여 진보성이 부정된다는 이유로 특허거절결정을 하였으며, 원고는 2013. 5. 31. 특허심판원에 위 특허거절결정에 대한 불복심판을 청구하였다.

3) 이에 특허심판원은 원고의 위 심판청구를 2013원4125 사건으로 심리한 후, 2014. 3. 24. '청구항 1은 통상의 기술자가 비교대상발명 1, 2에 의하여 쉽게 발명할 수 있어 진보성이 부정되고, 특허출원에서 청구범위가 둘 이상의 청구항으로 이루어진 경우 어느 하나의 청구항이라도 거절이유가 있으면 그 출원은 일체로서 거절되어야 한

다'는 이유로 위 심판청구를 기각하는 이 사건 심결을 하였다.

【인정 근거】 다툼 없는 사실, 갑1~4호증, 을1호증, 변론 전체의 취지

2. 당사자의 주장 요지

가. 원 고

이 사건 출원발명의 청구항 1은 공지된 건조 분말 흡입 제형(DPI 제형)에 존재하는 단점을 극복하기 위하여 담체로서의 술폰알킬 에테르 시클로덱스트린(이하 'SAE-CD')²⁾을 포함하는 건조 분말 흡입 제형을 제공하고자 하는 것이므로, SAE-CD가 약물과의 착물 형성에 의한 가용화제 내지 포접화제로서 사용되고 있는 비교대상발명 1, 2와는 그 기술적 과제나 목적이 상이하다.

또한, 청구항 1은 SAE-CD를 건조 분말 흡입 제형의 담체로서 사용하기 위한 파라미터들을 한정하고 있는데, 이러한 파라미터들은 가용화제 내지 포접화제로서 사용되고 있는 SAE-CD를 개시하고 있을 뿐인 비교대상발명 1, 2로부터 쉽게 도출될 수 없고, 그 효과 역시 예측될 수 없다.

따라서 청구항 1은 비교대상발명 1, 2에 의하여 진보성이 부정되지 않으므로, 이

2) '술폰알킬 에테르 시클로덱스트린(Sulfoalkyl Ether-Cyclodextrin ; SAE-CD)'은 시클로덱스트린의 히드록실기가 '술폰알킬 에테르기'로 치환된 것이다. '술폰알킬 에테르기'에서 알킬기는 지방족 탄화수소에서 수소원자 하나를 뺀 치환기로서, 메틸(CH₃-), 에틸(C₂H₅-), 프로필(C₃H₇-), 부틸(C₄H₉-) 등이 있다. 이때 알킬기가 부틸기인 경우에는 '술폰부틸 에테르 시클로덱스트린(Sulfobutyl Ether-Cyclodextrin ; SBE-CD)'이 되므로, SAE-CD는 SBE-CD의 상위개념에 해당한다. 한편, 시클로덱스트린(CD)은 글루코스가 환상으로 결합된 물질로서, 친수성(親水性, hydrophilic) 외부 표면 및 소수성(疏水性, hydrophobic) 내부 공동을 갖는 중공 원뿔 형태의 다당류이고, 소수성 물질과 복합체를 형성할 수 있으므로 소수성 물질의 용해성을 증가시키고 그로부터 소수성 약물의 생체 이용률을 증가시키는 것으로 알려졌다. 글루코스의 중합도에 따라 α-CD(6개), β-CD(7개), γ-CD(8개) 등으로 불리는데, 이 사건 출원발명, 비교대상발명 1 및 2에서는 모두 'β-CD' 유도체를 구체적으로 언급하고 있다. 따라서 이 사건에서는 'SAE-CD', 'SBE-CD(SBE)', 'SAE-β-CD', 'SBE-β-CD(SBE)'가 모두 동일한 개념으로 사용되고 있다.

와 결론을 달리한 이 사건 심결은 위법하다.

나. 피 고

청구항 1과 비교대상발명 1, 2는 모두 약제학적 제형에서 담체로 사용하기 위한 SAE-CD를 제공하고자 한다는 점에서 그 기술분야 및 목적이 실질적으로 동일하다.

또한, 청구항 1은 비교대상발명 1, 2에 개시된 SAE-CD 담체 조성물의 물성을 한정하였다는 점에 특징이 있는 파라미터 발명에 해당하는데, 비록 그 파라미터 중 일부가 비교대상발명 1, 2에 명시적으로 기재되어 있지 않더라도, 그러한 파라미터는 통상의 기술자가 약제학적 제형을 개발함에 있어 기본적으로 요구되는 물성을 단순 부가한 것에 불과하므로, 구성의 곤란성을 인정하기 어렵다. 나아가 청구항 1의 조성물이 나타내는 효과가 통상의 기술자의 예측 범위를 넘어선다고 볼 만한 근거가 없으므로, 효과의 현저성도 인정하기 어렵다.

따라서 청구항 1은 비교대상발명 1, 2에 의하여 진보성이 부정되므로, 이와 결론을 같이한 이 사건 심결은 적법하다.

3. 청구항 1의 진보성 인정 여부에 관한 판단

가. 대비 판단의 전제가 되는 청구항의 해석

1) 청구항 1은 술포알킬 에테르 시클로텍스트린을 포함하는 응집체 입자를 포함하는 조성물로서(구성 1), 위 조성물은 10중량% 미만의 수분을 포함하고(구성 2), 위 응집체 입자는 거친 표면을 가지며(구성 6), 위 조성물은 0.34g/cc 내지 0.55g/cc의 충전밀도(구성 3), 10% 내지 40%의 카르 지수(CARR's index)값(구성 4), 10 내지 300 마이크로미터의 중간입자 직경(구성 5) 또는 그 조합을 갖는 것을 특징으로 한다. 따라서 청구항 1은 구성 1, 2, 6을 필수적으로 포함하고 있으면서 구성 3, 4, 5 중 어느 하나 또

는 그 조합을 포함하는 발명으로 해석된다.

2) 한편, 구성 1의 '술포알킬 에테르 시클로텍스트린을 포함하는 응집체 입자를 포함하는 조성물'의 의미와 관련하여, 원고는 활성성분을 포함하지 않는 담체(擔體, carrier)로서의 SAE-CD로 된 조성물을 의미한다고 주장하고, 피고는 활성성분(약물)과 착물화된³⁾ 형태의 '활성성분 및 SAE-CD 착물(즉, 포접 복합체)'도 포함하는 것이라고 다투고 있으나, 구성 1의 조성물은 아래와 같은 이유로 원고의 주장과 같이 활성성분을 포함하지 않는 담체로서의 SAE-CD로 된 조성물을 가리킨다고 보는 것이 옳다.

가) 즉, 이 사건 출원발명의 명세서에는 "본 발명의 구체예는 화학식 (I)의 구조 세트를 갖는 시클로텍스트린 유도체의 단일 타입 또는 이의 혼합물을 함유하는 조성물을 제공하며, 여기서 전반적인 조성물은 시클로텍스트린 분자 당 평균 1개 이상 $3n+6$ 이하의 알킬술폰산 부분을 함유한다."(갑3호증의 식별번호 [0150])고 기재되어 있다. 따라서 구성 1의 조성물은 다양한 알킬술폰산 치환도를 갖는 SAE-CD 유도체들의 혼합물을 의미한다고 볼 수 있다.

나) 다음, 이 사건 출원발명의 명세서에는 "본 제형은 주성분의 활성제제 및 담체로서 SAE-CD를 포함한다."(갑3호증의 식별번호 [0111]), "흡입을 통해 투여하기에 적합한 활성제제를 포함하며, 실질적으로 모든(90% 이상 또는 95% 이상) 입자의 직경이 37 마이크론(400-메쉬) 미만이 되도록 입자크기 분포를 갖는 제1 미립자 조성물 및 SAE-CD를 포함하며, 실질적으로 모든 입자가 420 마이크론(40-메쉬) 시브를 통과하도

3) 포접화제(clathrating agent)와 관련하여, 이 사건 출원발명의 명세서에는 "["착물화된(complexed)"은 "와 함께 클라드레이트(clathrate) 또는 내포 착물의 일부임"을 의미하는 것으로, 예를 들어 착물화된 치료학적 제제는 시클로텍스트린 유도체와 클라드레이트 또는 내포 착물의 일부이다." 라고 기재되어 있다(갑3호증의 식별번호 [0153]). 따라서 이 사건에서는 '포접화(包接化)'와 '착물화(錯物化)'가 같은 의미로 사용되고 있다.

특 입자 크기 분포를 갖는 제2 미립자 조성물을 포함하는 분말을 제공한다." (갑3호증의 식별번호 [0130], [0131])고 기재되어 있다. 또한, 청구항 13은 '제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 조성물 및 활성제를 포함하는 약제학적 조성물'이라고 하여 청구항 1의 조성물과 활성제가 별개의 구성임을 명백히 밝히고 있다. 이처럼 이 사건 출원발명의 명세서에는 일관되게 구성 1의 조성물(술포알킬 에테르 시클로텍스트린을 포함하는 응집체 입자를 포함하는 조성물)과 활성성분(활성제)이 별개의 것으로 언급되어 있다.

다) 나아가 이 사건 출원발명의 명세서에는 'SAE-CD 담체'의 수분함량을 10중량% 미만으로 한정하고(갑3호증의 식별번호 [0132], [0185], [0348]), 'SAE-CD 담체'를 제조하여 그 담체가 0.34g/cc 내지 0.55g/cc의 충전밀도를 갖는 것으로 분석한 결과를 제시한 바 있다(갑3호증의 식별번호 [0271]~[0277]). 또한, 'SAE-CD 고체'의 벌크 유동 및 마이크로 유동 성질을 카르 지수(Carr's Index)에 의하여 평가하면서 이를 10 내지 40%의 압축률로 한정함과 아울러(갑3호증의 식별번호 [0184], [0295]), 'SAE-CD의 건조 분말 미립자 담체'가 10 내지 300 마이크론의 중간입자 직경을 갖는다는 내용 역시 기재되어 있다(갑3호증의 식별번호 [0361]~[0362]). 이와 같이 청구항 1의 구성 2 내지 5로 한정되어 있는 수분함량, 충전밀도, 카르 지수, 중간입자 직경의 경우, 이 사건 출원발명의 명세서에서는 모두 SAE-CD 담체와 관련하여 언급되고 있을 뿐, 활성성분을 포함하는 조성물과 관련된 설명은 존재하지 않는다.

라) 더욱이 비교대상발명 1의 경우, 그 청구항 1은 '하기 화학식의 시클로텍스트린 유도체를 함유하는(comprises) 시클로텍스트린 유도체 조성물'인 데 비하여(갑5호증의 17~18컬럼), 청구항 24는 '화학식 (2)의 시클로텍스트린 유도체에 착물화된 약물을 포함하는(comprising) 조성물'로 기재되어 있다(갑5호증의 19컬럼). 이에 비추어 보

면, 비교대상발명 1에서도 청구항 1의 '시클로덱스트린 유도체 조성물'을 활성성분이 포함되지 않는 것, 즉 SAE-CD 유도체에 착물화된 약물을 포함하는 조성물과는 구별되는 개념으로 사용하고 있음을 알 수 있다.

나. 구성 및 효과 대비

1) 구성 1 부분

가) 구성 1은 '술포알킬 에테르 시클로덱스트린을 포함하는 응집체 입자를 포함하는 조성물'로서, 이는 비교대상발명 1의 '잔류물의 pH를 중성으로 조정하고, 동결 건조시켜 β -시클로덱스트린의 일치환된 술포부틸 에테르 2.17g을 백색 무정형 고체로서 수득한다'는 기재(갑5호증의 13컬럼 28~31행)나 비교대상발명 2의 '활성성분인 다나졸과 포접 복합체를 이루기 전의 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린(SBE) 또는 다나졸과 물리적으로 혼합되기 전의 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린(SBE)'(갑6호증의 179면 좌측 컬럼 2.2.1.항)에 대응되는 것이다.

나) 먼저 구성 1 중 '술포알킬 에테르 시클로덱스트린을 포함하는 조성물' 부분에 관하여 보면, 비교대상발명 1, 2에 개시된 '술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린(SBE)' 자체가 그 상위개념인 '술포알킬 에테르 시클로덱스트린(SAE-CD)'의 구체적인 예로서 알킬기가 부틸기인 경우이고, 이 사건 출원발명의 명세서에도 SAE-CD의 구체적인 예로서 SBE-CD를 기재하고 있으므로(갑3호증의 식별번호 [0154], [0269]), 결국 이 부분 구성 1과 비교대상발명 1, 2의 대응 구성은 SAE-CD를 포함하는 조성물이라는 점에서 차이가 없다.

다) 또한, 구성 1 중 '응집체 입자를 포함하는 조성물' 부분에 관하여 보면, 이 사건 출원발명의 명세서에는 "SAE-CD 함유 입자는 개개(집합체 또는 응집체가 아니고

다수인) 입자, 집합체 및 응집체로서 제공될 수 있다. 개개의 입자는 분무 건조에 의해 제조될 수 있다. 집합화된 입자는 분무 건조에 의해 제조될 수 있다. 응집화된 입자는 분무 응집화, 분무 건조 또는 폼의 동결 건조에 의해 제조될 수 있다."(갑3호증의 식별 번호 [0183])고 기재되어 있다.

따라서 위 기재 내용에 의하면, 구성 1의 '응집체 입자'는 분무 응집화, 분무 건조 또는 폼의 동결 건조와 같은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있는데, 앞서 본 바와 같이 비교대상발명 1에는 술포부틸 에테르 β -시클로텍스트린(SBE)을 동결 건조에 의해 무정형 고체로서 수득한다는 기재가 있으므로, 입자의 제조방법에 실질적인 차이가 없다. 또한, 미세분말입자가 응집성이 있다는 것은 통상의 기술자에게 자명한 기술상식이고(을3호증의 3면 1.1항), 비교대상발명 2의 SBE도 수십 마이크로미터의 미립자에 해당하는 이상(갑6호증의 184면 표 1), 비교대상발명 2의 SBE 역시 응집성을 가질 것으로 보인다. 그렇다면 구성 1의 조성물이 응집체 입자를 포함한다는 점은 비교대상발명 1, 2의 조성물에 내재된 특성이거나 통상의 기술자가 비교대상발명 1, 2로부터 쉽게 도출해 낼 수 있는 것이다.

2) 구성 2 부분

구성 2는 '상기 조성물이 10중량% 미만의 수분을 포함하는 것'으로서, 이에 대응하여 비교대상발명 2의 명세서에는 "고체에서의 수분량은 약물의 결정성에 영향을 미치고, 화학·물리적 불안정성 및 계량, 압축과 같은 분말 가공 조작에 영향을 미친다."(갑6호증의 178면 우측 컬럼 3단락 1~4행), 또 "여러 SBE와 그들의 복합체의 흡습은 상대적으로 낮은 습도조건(0-60%)에서는 적었지만 상대습도 60% 이상에서는 흡습이 극적으로 증가된다. 따라서 부형제가 40% 이상의 습도에 노출되지 않도록 주의해야

한다."(갑6호증의 185면 우측 컬럼 4.항 1~6행)는 기재들이 있고, 그밖에 25℃에서 상대습도에 따른 흡습량을 보여주는 도 4⁴⁾에는 상대습도 40%에서 SBE의 흡습량이 대체로 10% 내외로 나타나고 있음도 알 수 있다(갑6호증의 181면 좌측 컬럼 3.3.항 1~7행, 183면 도 4).

그렇다면 구성 2는 통상의 기술자가 비교대상발명 2의 위와 같은 기재 내용으로부터 쉽게 도출할 수 있는 사항에 해당한다고 보아야 한다.

3) 구성 3~6 부분

가) 구성 3~6의 기술적 의의

구성 3은 '0.34g/cc 내지 0.55g/cc의 충전밀도', 구성 4는 '10% 내지 40%의 카르 지수(CARR's index)값', 구성 5는 '10 내지 300 마이크론의 중간입자 직경', 구성 6은 '응집체 입자가 거친 표면을 갖는 것'으로서, 앞서 본 바와 같이 구성 6은 필수적 구성요소이고, 구성 3, 4, 5는 택일적 구성요소에 해당하는 것으로서 청구항 1의 조성물은 구성 6을 필수적으로 포함하고 있으면서, 동시에 구성 3, 4, 5 중 어느 하나 또는 그 조합을 포함하는 것으로 해석된다.

한편, 이 사건 출원발명의 명세서(갑3호증)에는 아래와 같은 기재가 있다.

본 발명은 담체로서 술포알킬 에테르 시클로덱스트린을 사용하여 건조 분말 흡입기(DPI)로 흡입에 의해 흡입가능한 활성제제를 투여하는 방법 및 이를 투여하기 위한 건조 분말 제형을 제공한다(식별번호 [0001]).

모 시클로덱스트린의 물리학적 및 화학적 성질은 히드록실기를 다른 작용기로 유도체화시킴으로써 개질될 수 있다. 이러한 한 유도체로는 술포알킬

4) 다나졸과 복합체를 형성하지 않은 SBE 4, SBE 5, SBE 7을 대상으로 한 것이다.

에테르 시클로덱스트린이 있다. (중략) 가역적이고, 비공유적인 약물과 캡티솔 시클로덱스트린의 착물화는 일반적으로 수용액에서 약물의 용해도 및 안정성을 증가시킬 수 있다. (중략) 그렇더라도 DPI용 고형건조 분말 제형의 제조에서의 사용은 종래에 평가되지 않았다(식별번호 [0089]).

요약하면, 당해 분야는 흡입성 약물 및 시클로덱스트린을 함유하는 흡입성 건조 분말 제형을 기술하고 있다. 그러나 거의 모든 경우에서, 시클로덱스트린은 약물과 함께 내포 착물로서 존재한다. 시클로덱스트린이 담체로서 제안되었던 몇 가지 예에서, 일반적으로 흡수 증강제로서 사용되었다. 본 발명자들이 인식하기로는, 당해 분야는 수용성 시클로덱스트린 유도체, 특히 술폰알킬 에테르 시클로덱스트린(SAE-CD)이 DPI 장치에서 담체로서 적절하며, SAE-CD가 아닌 약물이 투여 후 폐로 전달되는 것으로 제안된 바가 없다(식별번호 [0108]).

당해 분야에서는 락토즈 및 다른 담체에 비해 현저한 장점을 제공하고, DPI로 건조분말 형태의 투여에 적합하고, DPI용 건조 분말 제형에서 활성제와의 상호작용을 최적화하기 위해 개작될 수 있는 용이하게 개질가능한 형태학적 및 물리화학적 및 화학적 성질을 담체 물질에 요구하고 있다(식별번호 [0109]).

본 발명은 공지된 건조 분말 제형에 존재하는 단점을 극복하기 위한 것이다. 이에 따라, 유도체화된 시클로덱스트린-계열, 예를 들어 술폰알킬 에테르 시클로덱스트린(SAE-CD)-계열, 흡입성 건조 분말 제형이 제공된다. 본 제형은 주성분의 활성제제 및 담체로서 SAE-CD를 포함한다(식별번호 [0111]).

SAE-CD 담체 입자의 성질은 상이한 물리화학적 성질이 건조 분말 흡입기로부터 분산을 최적화하기 위해 약물 입자 성질을 조화시키도록 조절될

수 있다(식별번호 [0112]).

약물 성질, 입자 크기, 크기 분포, 형태학적 성질 및 정전기적 전하에 따라, SAE-CD의 특징은 다양한 기술을 통해 조절되어 수동적 건조 분말 흡입된 전달 시스템으로부터 보다 큰 분산 및 흐름 독립적 약물 전달을 촉진하는 약물-담체 상호작용을 얻을 수 있다(식별번호 [0113]).

일반적으로 담체 입자의 입자 크기는 SAE-CD로부터 활성제제의 분산을 포지티브하게 영향을 미친다. (중략) 반대로 담체 입자 크기의 감소는 유동 특징에 네가티브하게 영향을 미친다(식별번호 [0164]).

한 구체예에서, 담체 입자의 중간직경은 약 50 내지 1000마이크론이거나, 담체 입자의 중간직경은 355 마이크론 미만이고, 60 내지 250 마이크론 또는 90 내지 250 마이크론이다. 비교적 큰 담체 입자의 직경은 활성 입자가 상기 기술에 의해 조절되는 담체 입자에 부착되는 기회를 개선시켜 보다 낮은 폐에서 활성 입자의 증착을 증가시키는 기도에서의 양호한 유동 및 동반흐름 특성 및 활성 입자의 개선된 방출을 제공한다(식별번호 [0167]).

매끄러운 표면을 갖는 입자는 거친(매끄럽지 않은) 입자에서 발생하는 입자-입자 결합 및 마찰력 증가로 인해 거친 입자에 비해 일반적으로 바람직하다. 그러나 표면 거칠음(돌출)이 적절한 치수로 존재하는 경우, 입자간의 분리 거리의 증가는 미립자간 힘을 감소시키고 유동을 개선시킬 수 있다. 거칠음이 약물 입자 크기보다 매우 큰 경우, 활성제제의 포착이 발생하여 DPI 장치로 투여하는 동안 담체로부터 활성제제의 분산을 감소시킨다(식별번호 [0171]).

일반적으로, 보다 거친 SAE-CD 입자는 기대되지 않게 DPI 장치에서 증가된 분말 유동을 제공한다(식별번호 [0181]).

SAE-CD 고체의 벌크 유동 및 마이크로유동 성질은 하기 실시예에 따라
수득된다. Carr 지수(Carr's Index)는 10 내지 40% 압축률이다(식별번호 [0184]).

일반적으로, 담체 입자의 입자 크기의 감소는 분산 특징에 긍정적으로
영향을 미친다. 반대로 담체 입자 크기의 감소는 유동 특징에 부정적으로
영향을 미친다. 그러므로 유동 성능과 분산 특징이 균형을 이루는 중간 입자
크기는 DPI 제형에 대해 유용하다(식별번호 [0203]).

당해 분야 및 본 발명에서, 매끄러운 입자는 일반적으로 입자-입자 연결로
인해 거친 입자에 비해 바람직하며, 마찰력을 증가시킨다. 그러나 표면
거칠음이 적절한 치수를 갖는 경우, 입자간 분리 거리의 증가는 미립자간 힘을
감소시키고 유동을 개선시킬 수 있다(식별번호 [0207]).

충진밀도를 분말을 10mℓ 눈금이 그려진 실린더에 부어 결정하였다. 분말의
부피 및 중량을 기록하여 질량/단위 부피(g/mℓ)를 결정하였다. (중략) 데이터를
Carr 압축률 지수 측면에서 표시하였다(식별번호 [0337]).

$$\% \text{ 압축률} = \left(\frac{\text{압축밀도} - \text{충진밀도}}{\text{압축밀도}} \right) \times 100\% \quad (\text{식별번호 [0338]}).$$

위 기재 내용을 종합해 보면, 다음과 같은 점을 인정할 수 있다.

(1) 청구항 1은 락토즈와 같은 공지된 건조 분말 제형에 존재하는 단점을 극복할 수 있는 새로운 건조 분말 제형의 담체 물질을 제공하고자 하는 것을 그 목적으로 한다.

(2) 종래 시클로덱스트린은 약물을 포접하여 내포 착물을 형성함으로써 약물의 용해도를 증가시키는 가용화제로 사용되어 왔을 뿐, 약물을 포접하지 않고 물리적 혼합 상태에서 단순히 약물을 운반하는 담체로는 사용되지 않았다.

(3) 청구항 1의 시클로텍스트린(특히 SAE-CD)은 약물과 독립하여 존재하는 상태에서 DPI 장치에 의한 흡입 분무시 약물을 운반하는 담체의 역할을 한다는 점에 그 기술적 특징이 있고, 청구항 1은 그러한 담체로서 가져야 할 성질, 즉 충전밀도, 카르 지수, 입자의 크기, 응집체 입자의 형태(표면 거칠기) 등과 같은 분말의 유동성과 관련된 물성을 구체적으로 한정하고 있다(을3~7호증의 각 기재에 변론 전체의 취지를 종합하면, 이 사건 출원발명의 우선권주장일 당시 해당 기술분야에서 충전밀도, 카르 지수, 입자의 크기, 응집체 입자의 형태 등이 분말의 유동성이나 거동 특성에 영향을 미치는 인자로 알려져 있었다는 사실을 인정할 수 있다).

나) 비교대상발명 1과의 대비

비교대상발명 1에는 SAE-CD가 약물을 포접하여 약물의 용해도를 증가시키는 가용화제로 사용된다고 기재되어 있고(갑5호증의 1컬럼 중 '발명의 분야(Field of the Invention)' 부분, 2컬럼 중 35~39행, 3컬럼 중 '발명의 요약(Summary of the Invention)' 부분), 포접 복합체를 제조하기 위하여 SAE-CD를 용매에 녹여 약물 용액과 가열 혼합하는 방법이 개시되어 있을 뿐(갑5호증의 8컬럼 1~11행), SAE-CD가 약물과 포접하지 않고 물리적 혼합 상태에서 담체로서 사용될 수 있다는 점에 관한 암시나 시사는 전혀 없고, DPI 장치를 이용하는 흡입 제형에 관한 기재도 존재하지 않는다.

따라서 통상의 기술자가 가용화제 내지 포접화제로서 사용되는 SAE-CD를 개시하고 있을 뿐인 비교대상발명 1로부터 통상적인 반복실험을 거쳐 최적의 수치를 선택함으로써 구성 3~6의 한정사항들을 쉽게 도출할 수 있다고 할 수는 없고, 그에 따른 효과 역시 쉽게 예측하기 어렵다고 보아야 한다.

다) 비교대상발명 2와의 대비

비교대상발명 2에는 다나졸과 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린(SBEs)의 용액을 혼합한 후 건조될 때까지 용매를 증발시키는 용매 증발법에 의하여 제조된 다나졸과 다양하게 치환된 SBEs 간의 포접체가 개시되어 있고(갑6호증의 179면 좌측 컬럼 2.2.1.항), SBEs가 다나졸과 같은 난용성 스테로이드의 수용해성을 개선시키는 데 유용한 부형제라는 기재만 있을 뿐(갑6호증의 185면 4.항 11~21행), SAE-CD가 약물과 포접하지 않고 물리적 혼합 상태에서 담체로서 사용될 수 있다는 점에 관한 암시나 시사는 전혀 없고, DPI 장치를 이용하는 흡입 제형에 관한 기재도 존재하지 않는다. 오히려 비교대상발명 2는 SAE-CD와 약물의 물리적 혼합물이 용출 속성 등에서 SAE-CD와 약물의 포접체에 비하여 열악한 효과를 나타낸다고 하는 등 부정적인 교시를 하고 있다[갑6호증의 177면 '초록(Abstract)' 13~16행, 185면 4.항 11~21행].

따라서 통상의 기술자가 가용화제 내지 포접화제로서 사용되는 SAE-CD를 개시하고 있을 뿐인 비교대상발명 2로부터 보통의 반복실험을 통하여 최적의 수치를 선택함으로써 구성 3~6의 한정사항들을 쉽게 도출할 수 있다고 할 수는 없고, 그에 따른 효과 역시 예측하기 어렵다고 보아야 한다.

다. 피고의 주장에 대한 판단

1) 이에 대하여 피고는, 청구항 1에 '건조 분말 흡입 제형'과 같은 제형적 특징에 관한 한정이 전혀 없고, 청구항 1에 특정된 파라미터 값 역시 DPI 제형에서 요구되는 물성을 유기적으로 결합하여 한정된 것이라고 볼 수 없으므로, 청구항 1의 조성물을 DPI 제형에 적용하기 위한 조성물로 제한하여 해석할 수는 없다는 취지로 주장한다.

그러나 앞서 살핀 바와 같이 청구항 1의 SAE-CD는 약물과 독립하여 존재하는 상태(즉, 물리적 혼합 상태)로서 DPI 장치에 의한 흡입 분무시 약물을 운반하는 담체의

역할을 한다는 점에 그 기술적 특징이 있다. 또한, 위에서 본 바와 같이 구성 3~6의 충전밀도, 카르 지수, 입자의 크기, 응집체 입자의 형태 등은 DPI 장치에 적용되는 담체로서 적합한 물성에 관한 것인데, 청구항 1은 구성 3~6과 같이 DPI 장치에 적용되는 담체로서 적합한 물성을 한정하고 있으므로, 이를 통해 통상의 기술자라면 청구항 1의 기술적 특징을 충분히 이해할 수 있다고 보아야 한다. 따라서 청구항 1의 조성물을 DPI 제형에 적용하기 위한 조성물로 해석할 수 없다는 피고의 주장은 받아들일 수 없다.

2) 다음 피고는, 구성 3~6의 물성은 약제학적 제형 개발시 기본적으로 요구되는 물성을 단순 부가한 것에 불과하여 기술적 의의를 인정할 수 없고, 그 한정된 수치범위에 어떠한 임계적 의의가 있다고 할 수도 없을 뿐만 아니라, 설령 청구항 1의 조성물을 DPI 제형에 적용하기 위한 조성물로 제한 해석한다고 하더라도, 비교대상발명 1에는 SAE-CD 조성물이 '흡입 분무' 투여 경로로 투여될 수 있다고 기재되어 있고, 비교대상발명 2에서도 SAE-CD 조성물이 약제학적 제형의 담체로서 사용될 때의 물성을 검토하고 있는 이상, 통상의 기술자라면 SAE-CD 조성물을 DPI 제형의 부형제로 사용하려는 경우 널리 알려진 물성 중 일부를 선택하여 부가한 정도에 불과한 구성 3~6을 쉽게 도출할 수 있다는 취지로 주장한다.

그러나 다음과 같은 이유로 위 주장 역시 이유 없다.

가) 즉, 앞서 본 바와 같이 비교대상발명 1, 2는 SAE-CD가 약물을 포접하여 약물의 용해도를 증가시키는 가용화제로 사용된다는 점만 인식하고 있었을 뿐, 더 나아가 청구항 1과 같이 SAE-CD가 약물과 독립적으로 존재하면서 건조 분말 흡입 제형의 부형제나 담체로 사용될 수 있다는 점에 대해서는 전혀 인식이 없었던 것으로 보이

므로, SAE-CD로 된 조성물 자체의 충전밀도나 카르 지수 등과 같은 '분말 유동성'에 착안해야 할 동기나 이유가 존재하지 않는다.

나) 또한, 비교대상발명 1에는 'SAE-CD'가 약물의 가용화제로서 작용하고, 나열된 여러 가지 투여방법 중에 하나로 흡입 분무의 방법으로 투여될 수 있다고 기재되어 있을 뿐(갑5호증의 10컬럼 33~34행, 63~68행), 흡입 분무 제형으로 되기 위해 'SAE-CD'가 가져야 할 성질이나 조건에 관한 기재는 전혀 없다.

다) 더욱이 위에서 살핀 바와 같이 청구항 1은 구성 3~6을 통해 DPI 장치에 적용되는 담체로서 적합한 물성을 한정하여 약물과 독립하여 존재하는 상태(즉, 물리적 혼합 상태)로서 DPI 장치에 의한 흡입 분무시 약물을 운반하는 담체의 역할을 한다는 점에 기술적 특징이 있는 것이고, 위와 같이 기술적 의의가 있는 이상 그 수치한정에 임계적 의의가 반드시 필요한 것이라고 볼 수는 없다.

3) 나아가 피고는, 이 사건 출원발명의 우선권주장일 이전에 공개된 을8, 9호증 등 문헌에 시클로덱스트린(CD) 및 그 일부 유도체들이 건조 분말 흡입 제형의 담체 등으로 사용될 수 있다는 점이 개시되어 있으므로, SAE-CD를 건조 분말 흡입 제형의 담체로서 사용한 것을 청구항 1의 특유한 효과로 볼 수는 없다는 취지로 주장한다.

그러나 피고가 들고 있는 위와 같은 선행문헌들은 심사과정에 특허등록 거절의 이유로 제시되거나 그에 대한 의견제출의 기회가 주어진 자료들이 아니어서, 어떠한 내용을 담고 있는 지와는 무관하게 적어도 이 사건에서 청구항 1의 진보성을 부정할 근거가 될 수는 없으므로, 위 주장도 받아들이지 않는다.

라. 소결론

결국 청구항 1의 구성 중 구성 1, 2는 비교대상발명 1, 2로부터 쉽게 도출될 수

있다고 볼 여지가 있으나, 구성 3~6은 비교대상발명 1, 2로부터 쉽게 도출될 수 없고, 그 효과 역시 비교대상발명 1, 2로부터 예측될 수 있는 범위를 뛰어넘는 것이라고 하겠으므로, 청구항 1은 비교대상발명 1, 2에 의하여 그 진보성이 부정되지 않는다.

4. 청구항 2~17의 진보성 유무에 관한 판단

가. 청구항 2~15는 청구항 1을 직·간접적으로 인용하는 종속항 발명이므로, 앞서 본 바와 같이 독립항인 청구항 1이 비교대상발명 1, 2에 의하여 진보성이 부정되지 않는다고 보는 이상, 청구항 2~15 역시 비교대상발명 1, 2에 의하여 진보성이 부정되지 않는 것이다.

나. 또한, 청구항 16, 17은 청구항 1의 조성물을 활성제와 배합하는 단계 등을 포함하는 약제학적 투약 제형의 제조방법에 관한 것인데, 앞서 본 바와 같이 청구항 1의 조성물이 비교대상발명 1, 2에 의하여 진보성이 부정되지 않는 이상, 청구항 16, 17도 비교대상발명 1, 2에 의하여 진보성이 부정되지 않는다고 보아야 한다.

5. 결 론

그렇다면 이 사건 출원발명은 비교대상발명 1, 2에 의해서는 그 진보성이 부정되지 않는 것임에도 불구하고, 이와 달리 비교대상발명 1, 2에 의하여 이 사건 출원발명의 진보성이 부정된다는 이유로 특허등록을 거절하는 것이 옳다고 본 이 사건 심결은 위법하므로, 그 취소를 구하는 원고의 청구는 이유 있다.

재판장 판사 이정석

판사 이 현

판사 이호산

[별지 1]

이 사건 출원발명(갑3호증)

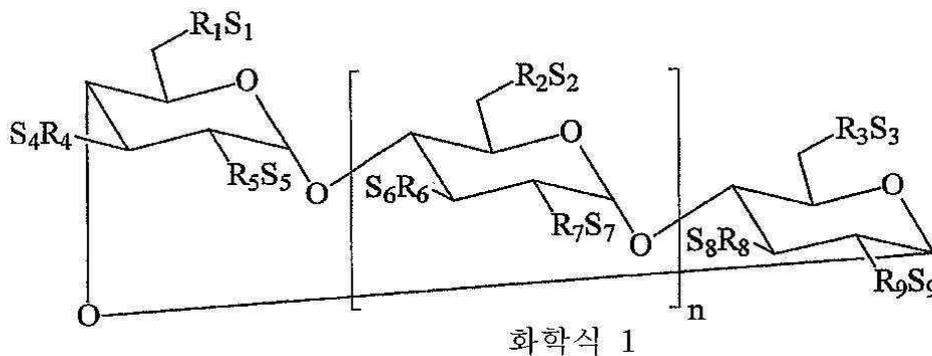
1. 청구범위

【청구항 2】 제1항에 있어서, 상기 조성물은 0.34g/cc 내지 0.55g/cc의 충전밀도를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물

【청구항 3】 제1항에 있어서, 상기 조성물은 10% 내지 40%의 카르 지수값을 갖는 것을 특징으로 하는 조성물

【청구항 4】 제1항에 있어서, 상기 조성물은 10 내지 300 마이크론의 중간입자 직경을 갖는 입자를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물

【청구항 5】 제1항에 있어서, 상기 술포알킬에테르 시클로덱스트린은 다음의 화학식 (1)로 표시되는 화합물 또는 이의 혼합물인 것을 특징으로 하는 조성물:



상기 식에서, n은 4, 5 또는 6; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 각각 독립적으로 O⁻ 또는 O-(C₂-C₆ 알킬렌)-SO₃⁻기이고, R₁ 내지 R₉ 중 적어도 하나는 독립적으로 O-(C₂-C₆ 알킬렌)-SO₃⁻기이며; S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ 및 S₉는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 양이온이다.

【청구항 6】 제1항에 있어서, 상기 조성물은 175 내지 277 마이크론의 중간입자 직경을 갖는 입자를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물

【청구항 7】 제1항에 있어서, 상기 조성물은 37 내지 125 마이크론의 중간입자 직경을 갖는 입자를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물

【청구항 8】 제1항에 있어서, 상기 조성물은 1.5 내지 2.9의 입자크기 분포 확장(span)을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물

【청구항 9】 제1항에 있어서, 상기 조성물은 8중량% 미만의 수분 함량을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물

【청구항 10】 제1항에 있어서, 상기 조성물은 2.5중량% 미만의 수분 함량을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물

【청구항 11】 제1항에 있어서, 상기 조성물은 1중량% 미만의 수분 함량을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물

【청구항 12】 제1항에 있어서, 상기 조성물은 향산화제, 산성화제, 알칼리화제, 완충제, 용해도 증강제, 침투 증강제, 전해질, 방향제, 글루코스, 유동화제, 안정화제, 증량제, 동결방지제, 가소화제, 착향제, 감미제, 표면장력 개질제, 밀도 개질제, 휘발성 개질제, 친수성 중합체, 수용성 중합체 및 이들의 조합물로 이루어진 군에서 선택되는 부형제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물

【청구항 13】 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 조성물 및 활성제를 포함하는 약제학적 조성물

【청구항 14】 제13항의 조성물을 포함하는 약제학적 투약 제형

【청구항 15】 제14항에 있어서, 상기 투약 제형은 분말인 것을 특징으로 하는 약제

학적 투약 제형

【청구항 16】 활성제, 및 술폴알킬에테르 시클로덱스트린을 포함하는 응집체 입자를 포함하는 조성물을 배합하는 단계, 및 상기 배합물을 처리하여 투약 제형을 제조하는 단계를 포함하는, 약제학적 투약 제형의 제조방법에 있어서, 상기 술폴알킬에테르 시클로덱스트린을 포함하는 응집체 입자를 포함하는 조성물은 10중량% 미만의 수분을 포함하고, 0.34g/cc 내지 0.55g/cc의 충전밀도, 10% 내지 40%의 카르 지수값, 10 내지 300 마이크론의 중간입자 직경, 또는 그 조합을 갖고, 상기 응집체 입자는 거친 표면을 갖는 것을 특징으로 하는 방법

【청구항 17】 제16항에 있어서, 상기 방법은 부형제를 활성제, 및 술폴알킬에테르 시클로덱스트린을 포함하는 응집체 입자를 포함하는 조성물과 배합하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법

2. '발명의 설명'의 주요 내용

가. 기술분야

본 발명은 담체로서 술폴알킬 에테르 시클로덱스트린을 사용하여 건조 분말 흡입기(DPI)로 흡입에 의해 흡입가능한 활성제제를 투여하는 방법 및 이를 투여하기 위한 건조 분말 제형을 제공한다(식별번호 [0001]).

나. 발명의 배경이 되는 기술

모 시클로덱스트린의 물리학적 및 화학적 성질은 히드록실기를 다른 작용기로 유도체화시킴으로써 개질될 수 있다. 이러한 한 유도체로는 술폴알킬 에테르 시클로덱스트린이 있다. (중략) 가역적이고, 비공유적인 약물과 캡티솔 시클로덱스트린의 착물화

는 일반적으로 수용액에서 약물의 용해도 및 안정성을 증가시킬 수 있다. (중략) 그렇다면 DPI용 고형건조 분말 제형의 제조에서의 사용은 종래에 평가되지 않았다(식별번호 [0089]).

요약하면, 당해 분야는 흡입성 약물 및 시클로덱스트린을 함유하는 흡입성 건조 분말 제형을 기술하고 있다. 그러나 거의 모든 경우에서, 시클로덱스트린은 약물과 함께 내포 착물로서 존재한다. 시클로덱스트린이 담체로서 제안되었던 몇가지 예에서, 일반적으로 흡수 증강제로서 사용되었다. 본 발명자들이 인식하기로는, 당해 분야는 수용성 시클로덱스트린 유도체, 특히 술폰알킬 에테르 시클로덱스트린(SAE-CD)이 DPI 장치에서 담체로서 적절하며, SAE-CD가 아닌 약물이 투여 후 폐로 전달되는 것으로 제안된 바가 없다(식별번호 [0108]).

당해 분야에서는 락토즈 및 다른 담체에 비해 현저한 장점을 제공하고, DPI로 건조분말 형태의 투여에 적합하고, DPI용 건조 분말 제형에서 활성제와의 상호작용을 최적화하기 위해 개작될 수 있는 용이하게 개질 가능한 형태학적 및 물리화학적 및 화학적 성질을 담체 물질에 요구하고 있다(식별번호 [0109]).

다. 발명의 개요

본 발명은 공지된 건조 분말 제형에 존재하는 단점을 극복하기 위한 것이다. 이에 따라, 유도체화된 시클로덱스트린-계열, 예를 들어 술폰알킬 에테르 시클로덱스트린(SAE-CD)-계열, 흡입성 건조 분말 제형이 제공된다. 본 제형은 주성분의 활성제 및 담체로서 SAE-CD를 포함한다(식별번호 [0111]).

SAE-CD 담체 입자의 성질은 상이한 물리화학적 성질이 건조 분말 흡입기로부터

분산을 최적화하기 위해 약물 입자 성질을 조화시키도록 조절될 수 있다(식별번호 [0112]).

약물 성질, 입자 크기, 크기 분포, 형태학적 성질 및 정전기적 전하에 따라, SAE-CD의 특징은 다양한 기술을 통해 조절되어 수동적 건조 분말 흡입된 전달 시스템으로부터 보다 큰 분산 및 흐름 독립적 약물 전달을 촉진하는 약물-담체 상호작용을 얻을 수 있다(식별번호 [0113]).

라. 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명의 구체예는 화학식 (I)의 구조 세트를 갖는 시클로텍스트린 유도체의 단일 타입 또는 이의 혼합물을 함유하는 조성물을 제공하며, 여기서 전반적인 조성물은 시클로텍스트린 분자 당 평균 1개 이상 $3n+6$ 이하의 알킬술폰산 부분을 함유한다(식별번호 [0150]).

일반적으로 담체 입자의 입자 크기는 SAE-CD로부터 활성제제의 분산을 포지티브하게 영향을 미친다. (중략) 반대로 담체 입자 크기의 감소는 유동 특징에 네가티브하게 영향을 미친다(식별번호 [0164]).

한 구체예에서, 담체 입자의 중간직경은 약 50 내지 1000마이크론이거나, 담체 입자의 중간직경은 355 마이크론 미만이고, 60 내지 250 마이크론 또는 90 내지 250 마이크론이다. 비교적 큰 담체 입자의 직경은 활성 입자가 상기 기술에 의해 조절되는 담체 입자에 부착되는 기회를 개선시켜 보다 낮은 폐에서 활성 입자의 증착을 증가시키는 기도에서의 양호한 유동 및 동반흐름 특성 및 활성 입자의 개선된 방출을 제공한다(식별번호 [0167]).

매끄러운 표면을 갖는 입자는 거친(매끄럽지 않은) 입자에서 발생하는 입자-입자 결합 및 마찰력 증가로 인해 거친 입자에 비해 일반적으로 바람직하다. 그러나 표면 거칠음(돌출)이 적절한 치수로 존재하는 경우, 입자간의 분리 거리의 증가는 미립자간 힘을 감소시키고 유동을 개선시킬 수 있다. 거칠음이 약물 입자 크기보다 매우 큰 경우, 활성제체의 포착이 발생하여 DPI 장치로 투여하는 동안 담체로부터 활성제체의 분산을 감소시킨다(식별번호 [0171]).

SAE-CD 함유 입자는 개개(집합체 또는 응집체가 아니고 다수인) 입자, 집합체 및 응집체로서 제공될 수 있다. 개개의 입자는 분무 건조에 의해 제조될 수 있다. 집합화된 입자는 분무 건조에 의해 제조될 수 있다. 응집화된 입자는 분무 응집화, 분무 건조 또는 폼의 동결 건조에 의해 제조될 수 있다(식별번호 [0183]).

SAE-CD 고체의 벌크 유동 및 마이크로유동 성질은 하기 실시예에 따라 수득된다. Carr 지수(Carr's Index)는 10 내지 40% 압축률이다(식별번호 [0184]).

SAE-CD 담체의 수분함량은 이의 제조방법에 따라 변경될 수 있다. 약 3중량%, 6중량%, 8중량% 또는 10중량% 미만의 수분함량을 갖는 배치가 제조된다(식별번호 [0185]).

일반적으로, 담체 입자의 입자 크기의 감소는 분산 특징에 긍정적으로 영향을 미친다. 반대로 담체 입자 크기의 감소는 유동 특징에 부정적으로 영향을 미친다. 그러므로 유동 성능과 분산 특징이 균형을 이루는 중간 입자 크기는 DPI 제형에 대해 유용하다(식별번호 [0203]).

당해 분야 및 본 발명에서, 매끄러운 입자는 일반적으로 입자-입자 연결로 인해

거친 입자에 비해 바람직하며, 마찰력을 증가시킨다. 그러나 표면 거칠음이 적절한 치수를 갖는 경우, 입자간 분리 거리의 증가는 미립자간 힘을 감소시키고 유동을 개선시킬 수 있다(식별번호 [0207]).

충진밀도를 분말을 10ml 눈금이 그려진 실린더에 부어 결정하였다. 분말의 부피 및 중량을 기록하여 질량/단위 부피(g/ml)를 결정하였다. (중략) 데이터를 Carr 압축률 지수 측면에서 표시하였다(식별번호 [0337]).

$$\% \text{ 압축률} = \left(\frac{\text{압축밀도} - \text{충진밀도}}{\text{압축밀도}} \right) \times 100\% \quad (\text{식별번호 [0338] (끝)})$$

[별지 2-1]

비교대상발명 1(갑5호증)

1. 기술분야

본원 발명은 시클로텍스트린 유도체 및 포접화제로서의 그의 약제학적 용도에 관한 것이다(1컬럼 11~14행).

2. 배경기술

시클로텍스트린은 약물전달시스템에 이용할 수 있는 것으로 밝혀졌다. "게스트" 약물 분자에 대한 "호스트"로서 이들 포접 복합체는 본질적으로 수용해도가 낮은 약품에 대해 수용해도를 상승시킨다(2컬럼 35~40행).

약제학적 유용성에도 불구하고, 시클로텍스트린이 제한점을 갖지 않는 것은 아니다. 시클로텍스트린이 대사되지 않은 형태로 들어가면 신장독성을 나타내기 때문에 시클로텍스트린을 임상적으로 사용하는 경우에는 경구 및 국소 투약 형태로 사용하도록 제한된다. 포유동물의 효소는 선형 전분 분자의 분해에 특이적이기 때문에, 시클로텍스트린은 대부분 대사되지 않고 잔류하여, 근위세뇨관 세포내에 재순환 및 재흡수로 인해 축적된다(2컬럼 49~57행).

3. 발명의 요약

본원 발명은 단일 유도체 및 유도체들의 혼합물로서 존재하는 정제된 시클로텍스트린 유도체를 제공한다. 이러한 유도체는 시클로텍스트린 출발물질을 시클로텍스트린

분자 상에 특정 음이온-형태의 치환체, 즉, (C₂₋₆ 알킬렌)-SO₃⁻ 음이온성 치환체를 도입시키는 시약(들)과 함께 가열함으로써 수득된다. 이들은 현저히 증가된 수용해도 및 매우 낮은 수준의 독성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 더 고도로 치환된 시클로덱스트린 유도체는 본질적으로 막과괴를 야기시키지 않아 유리한 것으로도 밝혀졌다. 이들 유도체화된 시클로덱스트린은 비경구용 약학 제제 중의 포접제로서 및 이와 관련된 다른 용도로서 유용하다(3컬럼 7~20행).

4. 바람직한 구체예에 대한 상세한 설명

본원 발명의 포접 복합체는 약제를 투여하는 더욱 편리한 방법을 제공하며, 시클로덱스트린은 약물의 치료적 특성을 어떤 방식으로든 변화시키지 않으면서 단지 가용화제로서만 작용한다(9컬럼 9~13행).

본원 발명의 화합물을 약제학적으로 허용되는 통상적인 비독성인 담체, 보조제 및 부형제를 함유하는 단위 용량형의 제제로서 경구, 국소, 비내, 안내 또는 비경구 투여할 수 있거나 흡입 분무에 의해서 또는 직장 내로 투여할 수 있다. 본원 명세서에서 사용되는 용어 비경구에는 피하 주사, 정맥, 근육, 흉강 주사 또는 주입 기술이 포함된다(10컬럼 63행~11컬럼 3행).

잔류물의 pH를 중성으로 조정하고, 동결 건조시켜 β-시클로덱스트린의 일치환된 술 포부틸 에테르 2.17g을 백색 무정형 고체로서 수득한다(13컬럼 28~31행). (끝)

[별지 2-2]

비교대상발명 2(갑6호증)

1. 주요 내용

이 연구의 목적은 다양하게 치환된 술포부틸에테르 β -시클로덱스트린(SBE) 및 다나졸-SBE 포접 복합체의 흡습성, 상평형 용해도 및 용출 속성을 규명하는 것이다. 흡습성은 대칭 중량 분석기를 사용하여 측정하였다. 복합체는 분말 X-선 회절(XRD) 및 시차주사열량계(DSC)에 의해 특성을 분석하였다. SBE와 복합체의 등온흡습곡선은 상대습도 60% 이하에서는 흡습이 적게 되는 것을 보여준다. 여러 SBE의 등온흡습탈습곡선은 거의 이력현상을 보이지 않았는데, 이것은 대부분 탈착된다는 것을 보여주는 것이다. 여러 SBE에 대한 흡습은 상대습도 95%에서 SBE 7 > SBE 4 > SBE 5 순이었다. 복합체에 대한 분말 XRD 데이터는 다나졸의 결정성 피크가 사라지거나 무정형 물질이 생성되는 것을 보여주며, DSC는 복합체가 형성되면서 다나졸의 용융 피크가 사라지는 것을 보여준다. 다양하게 치환된 SBE와 다나졸의 상 용해도는 복합체가 1 : 1 당량으로 형성된 것을 보여준다. 겔보기 안정상수는 Higuchi와 Connors의 방법에 의해 측정되었는데, SBE의 치환도가 증가할수록 증가되었으며, 온도가 증가할수록 감소되었다. 복합체의 용출은 상응하는 물리적 혼합물보다 현저하게 증가되었는데, 이는 무정형 복합체가 형성되어 난용성인 다나졸의 용해도가 크게 증가된 것을 의미한다. 물리적 혼합물에서는 15%의 다나졸이 방출되는 것과 대비하여 다나졸 85% 이상이 10분 이내에 방출되었다(177면 초록(Abstract)).

다나졸과 다양하게 치환된 SBE의 포접 복합체는, 이전에 Badawy 등(1996)에 의해

보고된, 용매 증발법에 의해 제조되었다. 간략하게 다나졸(1몰)과 SBE(3몰)이 90% 메탄올에 각각 용해된 후 두 용액을 혼합하였다. (중략) 대응하는 물리적 혼합물은 다나졸과 SBE를 물리적으로 혼합하여 제조하였다(179면 좌측 컬럼 2.2.1.항).

여러 SBE와 그들의 복합체의 흡습은 상대적으로 낮은 습도 조건(1-60%)에서는 적었지만, 상대습도 60% 이상에서는 흡습이 극적으로 증가된다. 따라서 부형제가 40% 이상의 습도에 노출되지 않도록 주의를 반드시 기울여야 한다. (중략) SBE와 다나졸의 여러 복합체는 물리적 혼합물에 비해 상승된 용출을 보여주었다(185면 우측 컬럼 4.항).

[184면 표 1]

Sample	Specific surface area (m ² /g)	Pore volume (cc/g)	Geometric mean diameter (μm)	Geometric S.D. (μm)
SBE 4	0.1213	0.8100	24.78	3.74
SBE 5	0.06537	1.0260	34.66	5.51
SBE 7	0.1588	0.8721	26.51	4.10
SBE 4-danazol complex	0.2107	0.7730	30.92	4.04
SBE 5-danazol complex	0.03233	0.7135	39.88	3.54
SBE 7-danazol complex	0.1392	0.5628	39.98	3.26

2. 주요 도면

[183면 도 4]

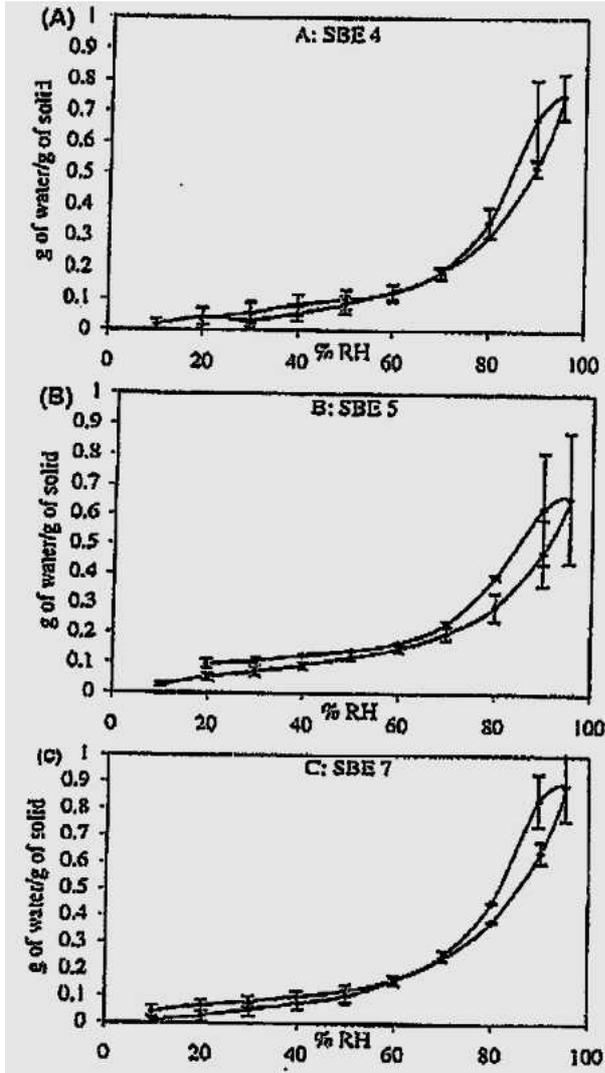


Fig. 4. Moisture sorption-desorption isotherms for SBE 4 (A), SBE 5 (B) and SBE 7 (C) [$n=2$, bar represents S.D.] (lower curve in all graphs represent adsorption and upper curve represents desorption).

[183면 도 5]

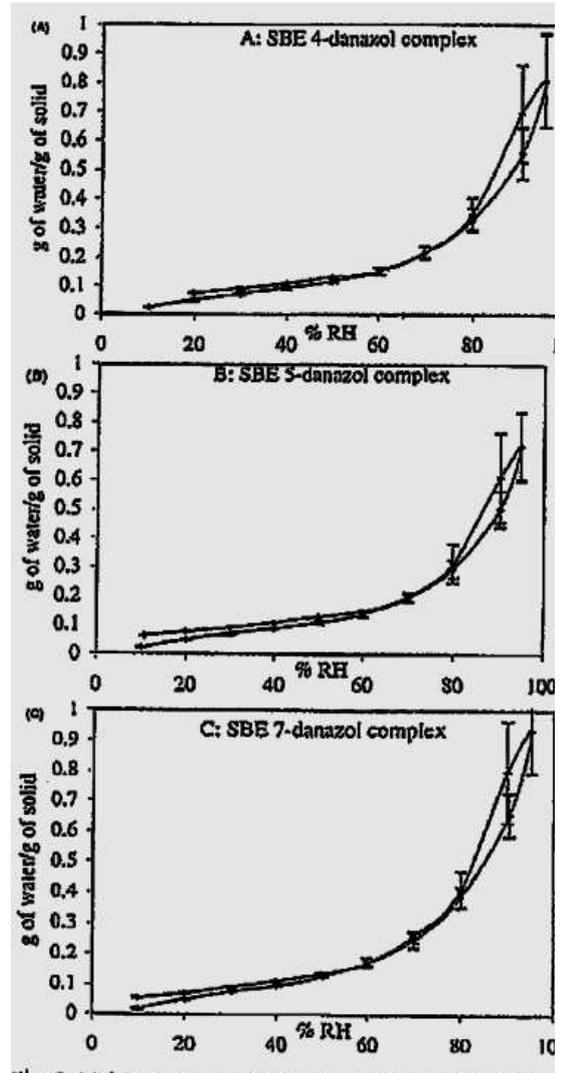


Fig. 5. Moisture sorption-desorption isotherms for SBE 4-danazol (A); SBE 5-danazol (B); and SBE 7-danazol complexes (C) [$n=2$, bar represents S.D.] (lower curve in all graphs represent adsorption and upper curve represents desorption).

(끝)