

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호
WO 2020/022824 A1

2020년 1월 30일 (30.01.2020)

(43) 국제공개일

(51) 국제특허분류: A61K 9/28 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

공개: — 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/009309

(22) 국제출원일: 2019년 7월 26일 (26.07.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보: 10-2018-0088173 2018년 7월 27일 (27.07.2018) KR

(71) 출원인: 보령제약 주식회사 (BORYUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD) [KR/KR]; 03127 서울시 종로구 창경궁로 136, Seoul (KR).

(72) 발명자: 김영목 (KIM, Youngmok); 14075 경기도 안양시 동안구 평촌대로179번길 30, 506동 305호, Gyeonggi-do (KR). 김용한 (KIM, Yonghan); 16699 경기도 수원시 영통구 매영로 346, 664동 802호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 안소영 (AHN, So Young); 06224 서울시 강남구 논현로 416, 3층, 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, 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 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).



WO 2020/022824 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING EDOXABAN AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭: 에독사반을 포함하는 약학적 제제 및 이의 제조방법

(57) Abstract: The present invention relates to a formulation comprising edoxaban as an active ingredient and a preparation method therefor. The formulation comprising edoxaban as an active ingredient, according to the present invention, exhibits an excellent dissolution pattern, thus has excellent bioavailability, and, due to the low viscosity of a coating agent, allows a significant reduction in the time and costs required for the preparation of the formulation, thereby exhibiting excellent effects in the formulation itself and the preparation method therefor.

(57) 요약서: 본 발명은 에독사반을 유효성분으로 포함하는 제제 및 이의 제조방법에 대한 것이다. 본 발명의 에독사반을 유효성분으로 포함하는 제제는 우수한 용출 패턴을 보여 생체 이용률이 우수하며 코팅제의 낮은 점성을 통해 제제의 제조에 시간 및 비용을 상당히 감축함으로써, 제제 그 자체 및 이의 제조 방법 측면에서 우수한 효과를 나타낸다.

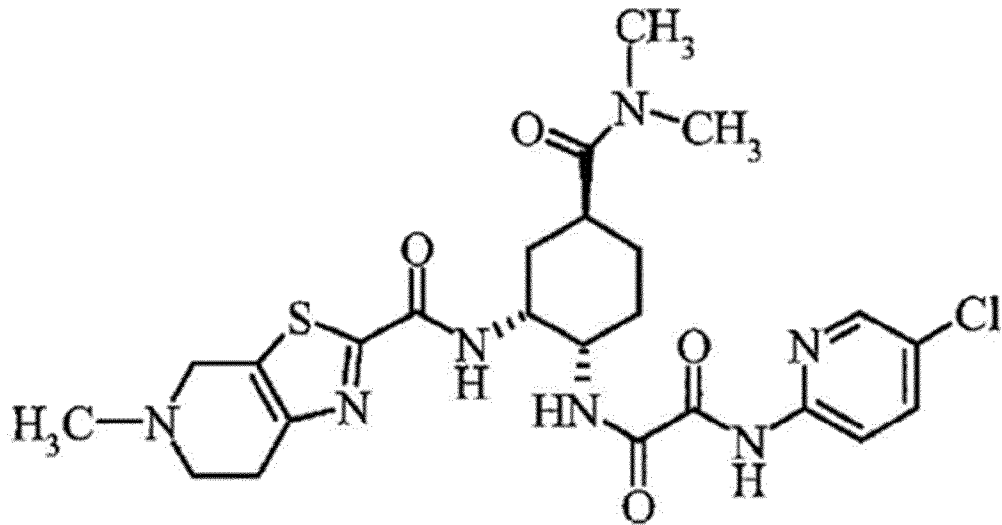
명세서

발명의 명칭: 에독사반을 포함하는 약학적 제제 및 이의 제조방법 기술분야

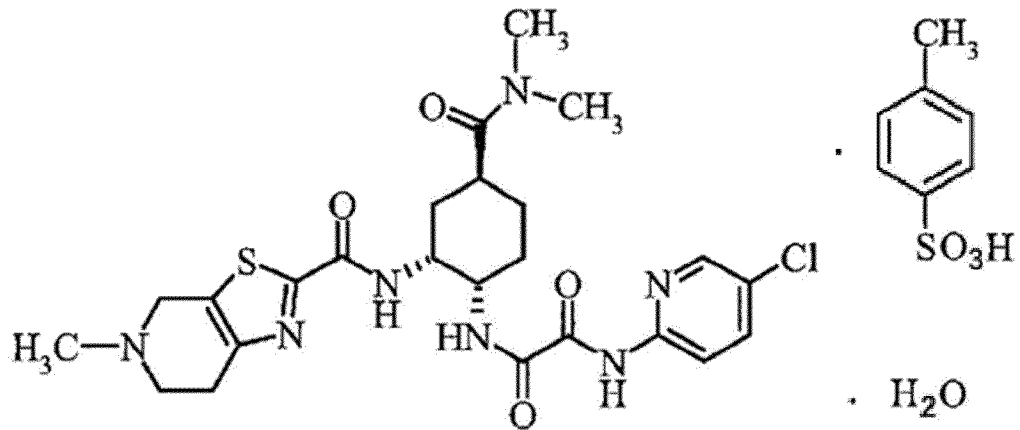
- [1] 본 발명은 에독사반을 유효성분으로 포함하는 제제 및 이의 제조방법에 대한 것이다.

배경기술

- [2] 에독사반은 활성화 혈액 응고 인자 X(활성화 인자 X 또는 FXa로도 칭함)을 저해하여 혈전성 질환의 예방 및/또는 치료약으로서 유용한 화합물로서, 하기 화학식 1로 표시되는 N¹-(5-클로로피리딘-2-일)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노시클로헥실) 에탄디아미드이다.
- [3] [화학식 1]
- [4]



- [5] 에독사반은 하기 화학식 2로 표시되는 p-톨루엔설포산염·1·수화물 형태로 제품화되어 리시아나로 판매되고 있다.
- [6] [화학식 2]
- [7]

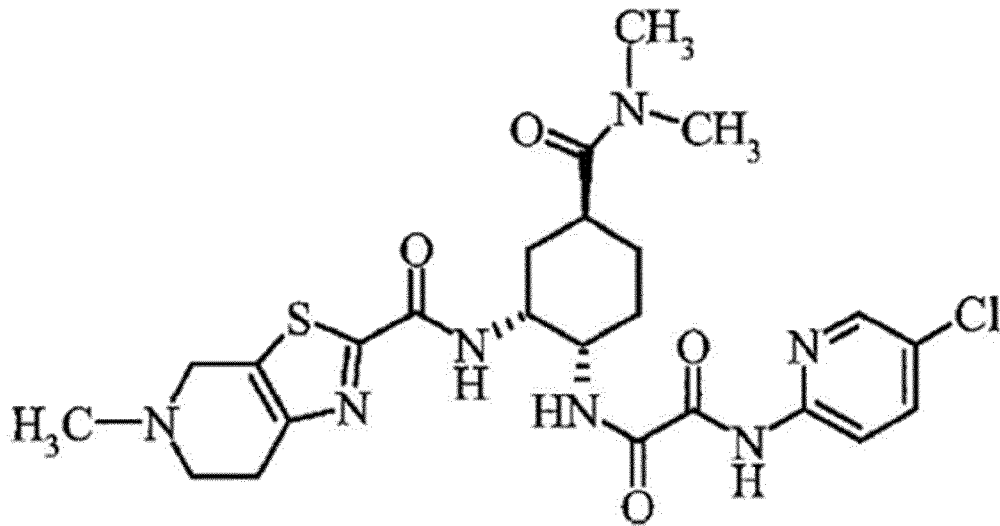


- [8] 화학식 1의 화합물은 강산성 수용액에서 양호한 용해성을 나타내지만, 중성 영역의 수용액 (예를 들어, 중성의 완충액 등)에서는 용해성이 저하되는 것이 잘 알려져 있다. 이에 따라 이러한 문제를 해결하고자 에독사반 제제화에 관한 많은 연구 개발이 있었으나, 충분한 효과를 달성하지 못하였다.
- [9] 또한, 현재 알려진 다양한 방법들은 제조 공정에서 상당한 시간을 소요함으로써 제조 효율 및 제조 단가에 큰 단점을 가지고 있다.
- [10] 이러한 배경하에 본 발명자들은 에독사반을 유효성분으로 포함하는 신규한 제제 및 이의 제조방법을 개발함으로써 본 발명을 완성하였다.
- [11] [선행기술문헌]
- [12] [특허문헌]
- [13] (특허문헌 1) 대한민국공개특허 제10-2018-0022125호

발명의 상세한 설명

기술적 과제

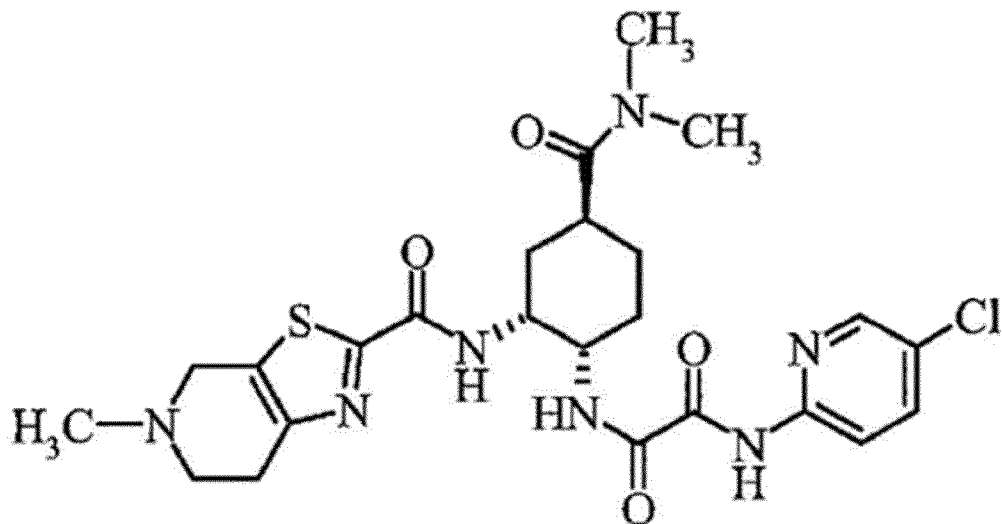
- [14] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물; 및 코팅제로 완두 전분을 포함하는 제제를 제공한다.
- [15] [화학식 1]
- [16]



- [17] 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물을 완두 전분으로 코팅하는 단계를 포함하는 제제의 제조 방법을 제공한다.

과제 해결 수단

- [18] 이하, 본 발명에 대하여 더욱 상세하게 설명한다.
- [19] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물; 및 코팅제로 완두 전분을 포함하는 제제를 제공한다.
- [20] [화학식 1]
- [21]



- [22] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 N¹-(5-클로로피리딘-2-일)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노시클로헥실)에탄디아미드로 명명되며 에독사반이라고 불리운다.

- [23] 본 발명에 있어서 약제학적으로 허용가능한 염은 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않고 이 분야의 통상의 지식을 가진 자가 의약 제제 제조 시 통상적으로 사용하는 것을 의미할 수 있다.
- [24] 이러한 약제학적으로 허용가능한 염은 무기산 또는 유기산 또는 염기와 형성된 염을 의미할 수 있다.
- [25] 구체적으로, 타르타르산염, 염산염, 시트르산염, 말산염, 인산염, 황산염, 말론산 염, 옥살산염, 브롬산염 및 토실산염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [26] 본 발명에서 ‘수화물’은 에독사반 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 등과 물이 비공유적 분자간 힘으로 결합되어 있는 것으로 화학양론적 양의 물을 포함하는 것일 수 있다. 구체적으로는, 상기 수화물은 활성성분 1 몰을 기준으로 물을 약 0.25몰 내지 약 10몰 비로 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 0.5몰, 약 1몰, 약 1.5몰, 약 2몰, 약 2.5몰, 약 3몰, 약 5몰 등을 포함할 수 있다. 바람직하게, 상기 수화물은 에독사반 시트르산 염의 일수화물일 수 있다.
- [27] 본 발명에 있어서 완두 전분은 완두에서 유래된 전분을 의미한다. 이는 아밀로스 함량이 전분의 적어도 약 50 중량%인 전분이다. 완두 전분은 비변성 완두 전분뿐만 아니라 전분의 작용기(예를 들어, 하이드록실기)가 변형된(예를 들어, C2-C8 하이드록시 알킬기, 예를 들어, 하이드록시 프로필 또는 하이드록시 에틸기로 치환된) 완두 전분 둘 모두를 포함한다. 이러한 개질된 완두 전분의 바람직한 예는 전호화 히드록시프로필 완두 전분이다. 전호화 히드록시프로필 완두 전분은 예컨대 히드록시프로필기를 2~7%로 포함한다. 그러한 개질된 완두 전분의 예는 라이코트(Lycoat[®]) 등이 있다. 구체적으로, 라이코트(Lycoat[®]) RS780, 라이코트(Lycoat[®]) RS720 등을 포함한다.
- [28] 본 발명에 있어서 제제는 코팅제로 완두 전분을 사용한다. 이러한 본원 발명의 제제는 코팅제로 완두 전분을 사용함으로써 우수한 용출 패턴을 보여 생체 이용률이 우수하다. 특히 시판 중인 약물과 대비하여 유사한 용출 패턴을 나타내는 장점이 있고, 낮은 점성을 통해 제제의 제조에 시간 및 비용을 상당히 감축시킨다.
- [29] 본 발명의 제제는 바람직하게 정제이다.
- [30] 본 발명에 따른 정제는 습식과립화, 직접 타정 또는 건식 과립화 방법에 의해 제조될 수 있으며, 바람직하게 습식 과립화 또는 직접 타정에 의해 제조될 수 있다.
- [31] 상기 제제 있어서 제제 총중량에 대하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 7 내지 30 중량 %, 바람직하게 10 내지 25 중량 %로 포함한다.
- [32] 상기 제제에 있어서 제제 총중량에 대하여 완두 전분을 포함하는 코팅제를 1 내지 7 중량 %, 바람직하게 1.5 내지 5 중량 %로 포함한다.
- [33] 본 발명의 제제는 부형제로 만니톨, 에리트리톨, 자일리톨, 전호화 전분 및 결정

셀룰로오스로부터 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다. 바람직하게 부형제는 만니톨 및 전호화 전분이다. 만니톨 및 전호화 전분은 부형제로써 화학식 1 화합물의 용해성을 개선하여 용출에 도움을 줄 수 있다. 상기 제제에 있어서 제제 총중량에 대하여 부형제를 40 내지 80 중량 %, 바람직하게 50 내지 70 중량 %로 포함한다.

- [34] 본 발명의 제제는 봉해제로 크로스포비돈, 카르멜로오스 및 카르복시 메틸 스타치 나트륨으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 봉해제를 포함할 수 있다. 바람직하게 봉해제는 크로스포비돈이다. 상기 제제에 있어서 제제 총중량에 대하여 봉해제를 1 내지 10 중량 %, 바람직하게 2 내지 8 중량 %로 포함한다.
- [35] 본 발명의 제제는 결합제로 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 포비돈 및 비닐피롤리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 결합제를 포함할 수 있다. 바람직하게 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스이다. 상기 제제에 있어서 제제 총중량에 대하여 결합제를 3 내지 15 중량 %, 바람직하게 4 내지 10 중량 %로 포함한다.
- [36] 본 발명의 제제는 활택제로 탈크, 콜로이드성이산화 규소, 스테아르산 마그네슘 및 푸마르산 스테아릴 나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 활택제를 포함할 수 있다. 바람직하게 활택제는 탈크 및 콜로이드성이산화 규소이다. 상기 제제에 있어서 제제 총중량에 대하여 활택제를 3 내지 15 중량 %, 바람직하게 4 내지 10 중량 %로 포함한다.
- [37] 본 발명의 제제는 코팅제로 완두 전분에 추가하여, 소르비톨 및 프로필렌글리콜을 더 포함할 수 있다. 코팅제로써 완두 전분은 전체 코팅제 함량의 50 내지 70 중량%로 포함되는 것이 바람직하다.
- [38] 또한 본 발명은 추가로 착색제를 포함할 수 있고, 예컨대 산화티탄, 황색 산화철 등의 통상 이용되는 착색제를 추가로 포함할 수 있다.
- [39] 본 발명의 제제는 바람직하게 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물;
- [40] 만니톨, 에리트ρί톨, 자일리톨, 전호화 전분 및 결정 셀룰로오스로부터 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 부형제;
- [41] 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 포비돈 및 비닐피롤리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 결합제;
- [42] 탈크, 콜로이드성이산화 규소, 스테아르산 마그네슘 및 푸마르산 스테아릴 나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 활택제;
- [43] 크로스포비돈, 카르멜로오스 및 카르복시 메틸 스타치 나트륨으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 봉해제; 및
- [44] 완두 전분인 코팅제를 포함한다.
- [45] 보다 바람직하게, 본 발명의 제제는 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물;

- [46] 만니톨 및 전호화 전분의 부형제;
- [47] 히드록시프로필셀룰로오스의 결합제;
- [48] 탈크 및 콜로이드성이산화 규소의 활택제;
- [49] 크로스포비돈의 붕해제; 및
- [50] 완두 전분인 코팅제를 포함하는 제제를 제공한다.
- [51] 본 발명에 따른 제제는 혈전성 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 제제이다. 예를 들어, 상기 혈전성 질환은 뇌경색, 뇌색전, 폐경색, 폐색전, 심근경색, 협심증, 혈전증 및 색전증으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다.
- [52] 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물을 완두 전분으로 코팅하는 단계를 포함하는 제제의 제조 방법을 제공한다.
- [53] 본 발명에 따른 제제는 바람직하게 정제이며, 습식 과립화, 건식 과립화 또는 직접 타정에 의해 제조될 수 있다. 보다 바람직하게 습식 과립화 또는 직접 타정 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [54] 상기 제제의 제조 방법은 바람직하게
- [55] (a) 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 부형제, 결합제, 붕해제 및 활택제와 혼합하는 단계;
- [56] (b) 상기 혼합물로 나정을 제조하는 단계; 및
- [57] (c) 상기 나정을 완두 전분으로 코팅하는 단계를 포함한다.
- [58] 상기 제조 방법에 있어서 부형제, 결합제, 붕해제 및 활택제는 앞서 제제에서 살핀 바와 같다.
- [59] 상기 (a) 및 (b) 단계는 습식 과립화 또는 직접 타정 방법에 의해 통상적으로 적용 가능한 수준에서 적절히 변형되어 수행될 수 있다.
- [60] 상기 (a) 단계에서는 바람직하게 수분을 10%를 초과하여 포함한다. 수분을 10% 초과하여 포함함으로써 혼합 공정에서 과립이 크게 제조됨으로써 혼합물의 흐름성을 개선할 수 있다.
- [61] 상기 (c) 단계의 코팅은 완두 전분에 추가하여 소르비톨 및 프로필렌글리콜을 코팅제 성분으로 더 포함할 수 있다.
- [62] 상기 완두 전분을 이용함으로써 코팅제의 낮은 점도를 제공하여 코팅을 단시간에 빠르게 수행할 수 있다.
- [63] 본 발명에 따른 제제의 제조 방법은 우수한 용출율을 가지는 제제를 제공하면서도, 제제의 제조에 시간 및 비용을 상당히 감축함으로써 제제 및 이의 제조 방법 측면에서 우수한 효과를 나타낸다.
- [64] 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물; 및 코팅제로 완두 전분을 포함하는 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [65] 위 약제학적 조성물은 높은 활성화 혈액 응고제 X 인자 (FXa) 저해 작용을

나타내는 점에서, 혈액 응고 제제, 혈전 또는 색전의 예방 및/또는 치료제 용도로서 유용하다. 본 발명의 약제학적 조성물은 사람을 포함하는 포유류를 위한 의약, 활성화 혈액 응고제 X 인자 저해제, 혈액 응고 억제제, 혈전 및/또는 색전의 예방 및/또는 치료제, 혈전성 질환의 예방 및/또는 치료약, 나아가서는 뇌경색, 뇌색전, 폐경색, 폐색전, 심근경색, 협심증, 비판막성 심방 세포 (NVAF)에 수반되는 혈전 및/또는 색전증, 심부 정맥 혈전증, 외과적 수술 후의 심부 정맥 혈전증, 인공변/관절 치환 후의 혈전 형성, 고관절 전치환술 (THR) 후의 혈전 색전증, 무릎 관절 전치환술 (TKR) 후의 혈전 색전증, 고관절 골절 수술 (HFS) 후의 혈전 색전증, 혈행 재건 후의 혈전 형성 및/또는 재폐색, 버거병, 범발성 혈관 내 응고 증후군, 전신성 염증성 반응 증후군 (SIRS), 다장기 부전 (MODS), 체외 순환시의 혈전 형성 혹은 채혈시의 혈액 응고의 예방제 및/또는 치료제로서 유용하다.

- [66] 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물; 및 코팅제로 완두 전분을 포함하는 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 치료학적으로 유효한 양으로 투여하는 혈전성 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [67] 본 발명은 혈전성 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명에 따른 제제의 용도를 제공한다.
- [68] 본 발명의 제제에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 약학적 조성물, 치료 방법 및 용도에 동일하게 적용될 수 있다.

발명의 효과

- [69] 본 발명의 에독사반을 유효성분으로 포함하는 제제는 우수한 용출 패턴을 보여 생체 이용률이 우수하며 코팅제의 낮은 점성을 통해 제제의 제조에 시간 및 비용을 상당히 감축함으로써, 제제 자체의 특성 및 이의 제조 방법 측면에서 우수한 효과를 나타낸다.

발명의 실시를 위한 형태

- [70] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.
- [71] 실시예 1. 에독사반 시트르산염 일수화물 포함 정제 제조
- [72] 153.79 g의 D-만니톨, 84.00 g의 전호화전분, 4.00 g의 크로스포비돈, 28.00 g의 히드록시프로필셀룰로오스 및 83.01 g의 에독사반 시트르산염 일수화물을 혼합한 후 정제수 100 mL를 사용하여 HSM(High Speed Mixer)로 제립하였다. 습식 제립에는 HSM(SM-5C, 세종파마텍)를 사용하였다. 제립물은 유동층 건조기로 건조하였다. 유동층 건조기는 Fluid bed dryer(GPCG-1, Glatt GmbH)를 사용하였다. 건조시킨 제립물은 정립기로 정립하였다. 정립기는 Comil(197,

Quadro)를 사용하였다. 352.80 g의 정립물에 16.00 g의 크로스포비돈을 넣고 혼합한 후 28.00 g의 탈크와 3.20 g의 콜로이드성이산화규소를 넣고 혼합한다. 최종혼합물을 단발타정기(EK-0, Korsch) 및 로타리타정기(GRC-7S, 세종과마텍)를 사용하여 타정하였다.

[73] 67.80 mL의 정제수에 6.84 g의 전호화히드록시프로필완두전분, 2.16 g의 D-소르비톨, 0.96 g의 프로필렌글리콜 6000, 1.80 g의 산화티탄 및 0.24 g의 황색산화철을 넣고 균질화기(Ultra-turrax T 50, IKA)로 현탁액을 제조한 후 교반한다. 코팅기(LCM, O'HARA)에 정제를 넣고 15 w/w%의 현탁액으로 코팅량이 12 mg/정이 되도록 필름 코팅하였다.

[74] 이의 구체적 조성은 하기 표 1에 나타내었다.

[75] [표 1] 에독사반 시트르산염 일수화물 포함 정제의 조성

[76]

성분명	분량(mg/정)
에독사반 시트르산염 일수화물	83.01
D-만니톨	153.79
전호화전분	84.00
크로스포비돈	20.00
히드록시프로필셀룰로오스	28.00
탈크	28.00
콜로이드성이산화규소	3.20
나정 총량	400.00
전호화히드록시프로필완두전분	6.84
D-소르비톨	2.16
프로필렌글리콜 6000	0.96
산화티탄	1.80
황색산화철	0.24
정제수	67.80
코팅정 총량	412.00

[77] 실시예 2 내지 11. 에독사반 포함 정제 제조

[78] 아래 표 2의 에독사반, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물에 대하여 정제를 제조하였다.

[79] [표 2] 에독사반, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물

[80]

번호	에독사반, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물
1	에독사반 타르타르산염
2	에독사반 염산염
3	에독사반 말산염
4	에독사반 인산염
5	에독사반 황산염
6	에독사반 말론산염
7	에독사반 옥살산염
8	에독사반 브롬산염
9	에독사반 토실산염 일수화물
10	에독사반

[81] [표 3] 정제 조성

[82]

단위: g	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10	실시예 11
에독사반 타르타르산염	76.43									
에독사반 염산염		63.99								
에독사반 말산염			74.68							
에독사반 인산염				70.73						
에독사반 황산염					70.74					
에독사반 말론산염						71.39				
에독사반 옥살산염							69.86			
에독사반 브롬산염								68.86		
에독사반 토실산염 일수화물									80.82	
에독사반										60.00
D-만니톨	160.37	172.81	162.12	166.07	166.06	165.41	166.94	167.94	155.98	176.80
전호화전분						84.00				
크로스포비돈						20.00				
히드록시프로필셀룰로오스						28.00				
탈크						28.00				
콜로이드성이산화규소						3.20				
전호화히드록시프로필완두전분						6.84				
D-소르비톨						2.16				
폴리에틸렌글리콜 6000						0.96				
산화티탄						1.80				
황색산화철						0.24				
총량	412.00	412.00	412.00	412.00	412.00	412.00	412.00	412.00	412.00	412.00

[83] 표 3과 같이 D-만니톨; 전호화전분; 일부 크로스포비돈; 히드록시프로필셀룰로오스; 및 에독사반, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물을 혼합한 후 정제수를 사용하여 HSM(High Speed Mixer)로 제립하였다. 위 각각의 에독사반의 제립 과정에는 정제수를 총중량의 10% 초과하여 사용하였다. 습식 제립에는 HSM(SM-5C, 세종과마텍)를 사용하였다. 제립물은 유동층 건조기로 건조하였다. 유동층 건조기는 Fluid bed dryer(GPCG-1, Glatt GmbH)를 사용하였다. 건조시킨 제립물은 정립기로 정립하였다. 정립기는 Comil(197, Quadro)를 사용하였다. 정립물에 나머지 크로스포비돈을 넣고 혼합한 후 탈크와 콜로이드성이산화규소를 넣고 혼합한다. 최종혼합물을 단발타정기(EK-O, Korsch) 및 로타리타정기(GRC-7S, 세종과마텍)를 사용하여 타정하였다. 정제수에 전호화히드록시프로필완두전분,

D-소르비톨, 프로필렌글리콜 6000, 산화티탄 및 황색산화철을 넣고 균질화기(Ultra-turrax T 50, IKA)로 현탁액을 제조한 후 교반한다. 코팅기(LCM, O'HARA)에 정제를 넣고 코팅 현탁액으로 코팅량이 12 mg/정이 되도록 필름 코팅하였다.

[84] 실시예 12 내지 22. 에독사반 포함 정제 제조

[85] 표 1 및 표 3과 같이 D-만니톨, 전호화전분, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스 및 에독사반, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물을 혼합한 후 탈크와 콜로이드성이산화규소를 넣고 다시 혼합하였다. 최종혼합물을 단발타정기(EK-0, Korsch) 및 로타리타정기(GRC-7S, 세종과마텍)를 사용하여 타정하였다. 정제수에 전호화히드록시프로필완두전분, D-소르비톨, 프로필렌글리콜 6000, 산화티탄 및 황색산화철을 넣고 균질화기(Ultra-turrax T 50, IKA)로 현탁액을 제조한 후 교반하였다. 코팅기(LCM, O'HARA)에 정제를 넣고 코팅 현탁액으로 코팅량이 12 mg/정이 되도록 필름 코팅하였다.

[86] 비교예 1 및 2. 에독사반 토실산염 일수화물 포함 정제 제조

[87] 대한민국 등록특허 제10-1424843호의 실시예에 기재된 제형예를 기초로 아래 표 4 및 표 5의 조성으로 정제를 제조하였다.

[88] [표 4] 에독사반 30 mg 정제 (비교예 1)

[89]

성분명	분량(mg/정)
에독사반 토실산염 일수화물	40.41
D-만니톨	99.19
전호화전분	42.00
크로스포비돈	10.70
히드록시프로필셀룰로오스	6.10
스테아르산마그네슘	1.60
오파드라이 03F42132	10.00
코팅정 총량	210.00

[90] [표 5] 에독사반 60 mg 정제 (비교예 2)

[91]

성분명	분량(mg/정)
에독사반 토실산염 일수화물	80.82
D-만니톨	198.38
전호화전분	84.00
크로스포비돈	21.40
히드록시프로필셀룰로오스	12.20
스테아르산마그네슘	3.20
오파드라이 03F42132	20.00
코팅정 총량	420.00

[92] 실험예 1. 코팅 시간 단축 확인

- [93] 위 실시예 1의 제제와 비교예 2의 제제의 제조 공정에서 나정으로부터 코팅 수행 완료까지 걸리는 시간을 비교하였다.
- [94] 전호화히드록시프로필완두전분(LYCOAT®)을 이용한 실시예 1에 의하면 나정 상태에서 정제 총 중량의 3 중량 %로 코팅을 완료하기까지 약 32분의 시간이 소요되었다.
- [95] 반면, 비교예 2의 제제의 코팅정 제조에 경우 약 72 분의 시간이 소요되어 약 40분 이상의 시간이 더 소요된 것을 확인하였다. 더욱이 비교예 2의 코팅정은 코팅 후 추가의 건조 시간이 더 필요하여, 정제 제조에 상당히 오랜 시간이 필요하였음을 확인하였다. 또한 비교예 2의 코팅정 제조에 있어서는 코팅제의 높은 점성으로 정제 코팅 후 bearding 현상이 발생하였다. 이에 따라, 재차 코팅을 바로 수행하지 못하고 기기의 세정 작업을 수행하여야 하는 문제점이 발생하여, 제제의 제조 공정을 상당히 지연시켰다.
- [96] 즉, 위 살핀 바와 같이, 비교예의 방법과 대비하였을 때 본원 발명은 코팅제의 변경을 통해 코팅 시간을 상당히 단축 시킬 뿐만 아니라, 코팅정 제조 후에 요구되는 추가의 건조 또는 기기 세정 단계를 요구하지 않는 점에서 제조 공정상 우수한 장점을 가진다. 이를 통해 제제의 제조에서 비용 및 시간 효율을 상당히 증진시킴을 확인하였다.
- [97] **실험예 2. 용출을 확인**
- [98] 용출시험액으로 pH 1.2 용액(KP 11 봉해시험법의 제1액), pH 4.0 용액, pH 6.8 용액(KP 11 봉해시험법의 제2액) 및 물을 사용하여 KP 11 용출시험 제2법(패들법), 50 rpm에서 용출시험을 실시하였다.
- [99] 용출을 시험에는 실시예 1의 제제와 시판 중인 에독사반 정제로 렉시어나정 60mg을 사용하였다.
- [100] pH 1.2 용액(KP 11 봉해시험법의 제1액), pH 4.0 용액 및 물에 대해서는 시험 시작 후 5, 10 및 15 분에 용출시험액 샘플을 채취하였고, pH 6.8 용액에서만 5, 10, 15, 30, 60 및 120분에 용출시험액 샘플을 채취하였다. 아래와 같은 조건으로 액체 크로마토그래피법으로 분석하였으며, 그 결과는 표 6 내지 9에 나타내었다.
- [101] <액체 크로마토그래피 조건>
- [102] - 컬럼: 안지름 4.6 mm, 길이 250 mm의 스테인레스관에 5 µm의 액체크로마토그래프용 옥타데실실릴실리카겔로 충전한 칼럼 또는 이와 동등한 칼럼 (XTerra C18, 4.6 x 250 mm, 5 µm)
- [103] - 컬럼 온도: 25°C
- [104] - 시료 주입량: 5 µL
- [105] - 이동상: 이동상 A : 이동상 B = 75 : 25 (v/v)
- [106] * 이동상 A : 0.1% 트리플루오르아세트산
- [107] * 이동상 B : 아세트니트릴
- [108] - 유속: 1.0 mL/분
- [109] - 검출기: 자외부 흡광 광도계 (측정파장 290 nm)

[110] [표 6] pH 1.2 용출시험

시간 (분)	릭시아나정	실시예 1
0	0.0	0.0
5	28.2±27.1	27.9±19.3
10	83.2±3.5	74.7±9.9
15	98.3±0.1	93.4±1.3
30	98.7±0.2	97.6±1.7

[112] [표 7] pH 6.8 용출시험

시간 (분)	릭시아나정	실시예 1
0	0	0
5	7.0±13.8	11.7±18.8
10	34.4±17.1	29.8±8.4
15	47.3±7.4	40.9±3.4
30	60.8±4.0	55.9±1.2
60	69.8±3.1	69.3±0.7
120	75.8±1.8	79.5±0.6

[114] [표 8] pH 4.0 용출시험

시간 (분)	릭시아나정	실시예 1
0	0	0
5	38.0±10.1	38.5±12.6
10	91.2±4.1	74.0±5.9
15	96.1±0.3	88.8±2.1

[116] [표 9] 물 용출시험

시간 (분)	릭시아나정	실시예 1
0	0	0
5	33.6±8.1	42.1±24.5
10	88.4±2.0	72.2±11.3
15	94.4±0.8	85.6±1.0

[118] 위 표에서 확인되는 바와 같이, 실시예 1의 제제는 시판 중인 제품과 대비하였을 때 거의 유사한 용출 현상을 나타냄을 확인하였다.

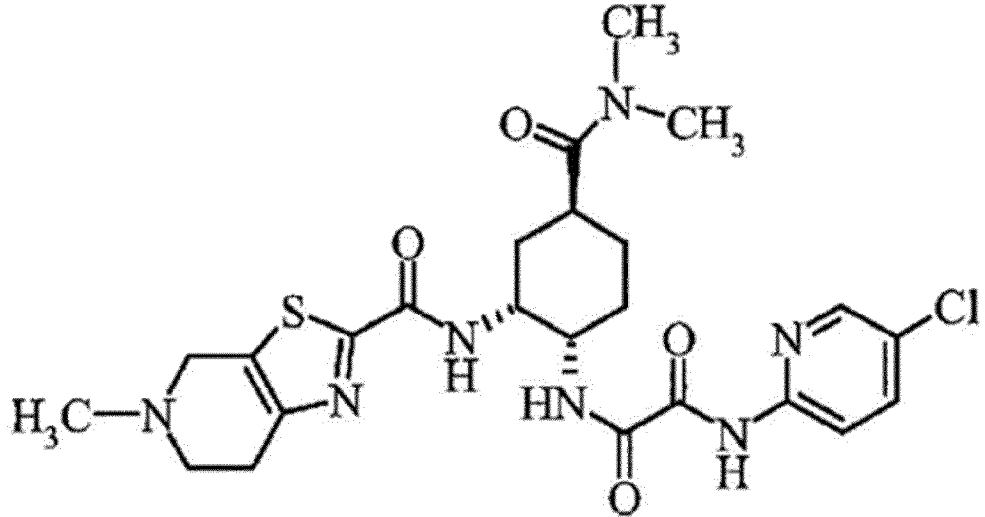
[119] 즉, 본원 발명은 시판 중인 제제에서의 용출과 동등한 용출율을 나타내면서도 제조 시간을 크게 단축하고 제조 공정에 소요되는 비용을 크게 감축함으로써 우수한 제제를 제공한다.

[120] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 발명을 한정하는 것이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경

또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

청구범위

- [청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물; 및 코팅제로 완두 전분을 포함하는 제제
[화학식 1]



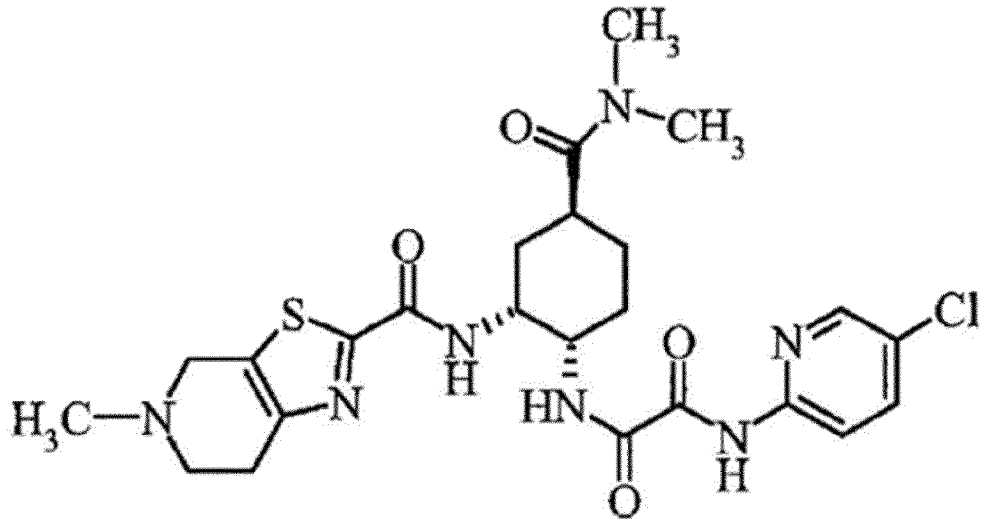
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 제제는 정제인 제제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 타르타르산염, 염산염, 시트르산염, 말산염, 인산염, 황산염, 말론산염, 옥살산염, 브롬산염 및 토실산염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 제제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 수화물은 화학식 1로 표시되는 화합물의 시트르산염의 일수화물인 제제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 완두 전분은 전호화 히드록시프로필 완두 전분인 제제.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물을 제제 총 중량에 대하여 7 내지 30 중량%; 및
상기 코팅제를 제제 총 중량에 대하여 1 내지 7 중량%로 포함하는 제제.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 제제는 만니톨, 에리트리톨, 자일리톨, 전호화 전분 및 결정 셀룰로오스로부터 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 부형제;
히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 포비돈 및 비닐피롤리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 결합제;
탈크, 콜로이드성이산화 규소, 스테아르산 마그네슘 및 푸마르산

스테아릴 나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 활택제;

크로스포비돈, 카르멜로오스 및 카르복시 메틸 스타치 나트륨으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 붕해제를 더 포함하는 것인 제제.

[청구항 8] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물을 완두 전분으로 코팅하는 단계를 포함하는 제제의 제조 방법.

[화학식 1]



[청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 제제는 정제이고, 제제의 제조는 습식 과립화, 건식 과립화 또는 직접 타정에 의한 것인 제제의 제조 방법.

[청구항 10] 제8항에 있어서, 제제의 제조 방법은

(a) 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 부형제, 결합제, 붕해제 및 활택제와 혼합하는 단계;

(b) 상기 혼합물로 나정을 제조하는 단계; 및

(c) 상기 나정을 완두 전분으로 코팅하는 단계를 포함하는 것인, 제제의 제조방법.

[청구항 11] 제10항에 있어서,

상기 (a) 단계는 혼합시 수분을 10% 초과하여 포함하는 것인, 제제의 제조방법.

[청구항 12] 제10항에 있어서,

상기 (c) 단계에서 코팅제로 소르비톨 및 프로필렌글리콜을 더 포함하는 것인, 제제의 제조방법.

[청구항 13] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 제제를 포함하는 약제학적

조성물.

- [청구항 14] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 제제를 치료학적으로 유효한 양으로 투여함을 포함하는, 혈전성 질환의 예방 또는 치료 방법.
- [청구항 15] 제14항에 있어서, 상기 혈전성 질환은 뇌경색, 뇌색전, 폐경색, 폐색전, 심근경색, 협심증, 혈전증 및 색전증으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인, 방법.
- [청구항 16] 혈전성 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 제제.
- [청구항 17] 혈전성 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 제제의 용도.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/009309

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/28(2006.01)i, A61K 31/437(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 9/28; A61K 31/429; A61K 31/437; A61K 31/4439; A61K 9/00; A61K 9/14; A61K 9/20; A61K 9/34

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

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

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

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

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: edoxaban, pea, starch, coating

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-2014-0102675 A (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 22 August 2014 See claim 1 and paragraph [0070].	1-13,16,17
Y	KR 10-2010-0129740 A (MCNEIL PPC INC.) 09 December 2010 See claims 1-20 and paragraph [0026].	1-13,16,17
A	KR 10-2016-0098508 A (LABORATORIOS DEL DR ESTEVE SA.) 18 August 2016 See the entire document.	1-13,16,17
A	WO 2013-026553 A1 (RATIOPHARM GMBH.) 28 February 2013 See the entire document.	1-13,16,17
A	KR 10-2010-0121483 A (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) 17 November 2010 See the entire document.	1-13,16,17



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

11 NOVEMBER 2019 (11.11.2019)

Date of mailing of the international search report

11 NOVEMBER 2019 (11.11.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR


 Korean Intellectual Property Office
 Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
 Daejeon, 35208, Republic of Korea
 Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/009309

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.: **14, 15**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14 and 15 pertain to a method for treatment of the human body, and thus pertain to a 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/KR2019/009309

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2014-0102675 A	22/08/2014	CN 102185366 A	14/09/2011
		CN 103987389 A	13/08/2014
		EP 2792357 A1	22/10/2014
		HK 1198947 A1	19/06/2015
		JP 2015-089164 A1	27/04/2015
		TW 201330852 A	01/08/2013
		US 2013-0158069 A1	20/06/2013
		WO 2013-089164 A1	20/06/2013
		KR 10-2010-0129740 A	09/12/2010
EP 2252271 A2	24/11/2010		
EP 2252271 B1	23/05/2012		
JP 2011-512411 A	21/04/2011		
MX 2010009067 A	14/09/2010		
RU 2010138548 A	27/03/2012		
US 2009-0208574 A1	20/08/2009		
US 8722089 B2	13/05/2014		
WO 2009-105409 A2	27/08/2009		
WO 2009-105409 A3	18/03/2010		
KR 10-2016-0098508 A	18/08/2016		
		EP 3086778 A1	02/11/2016
		JP 2014-190403 A	06/10/2014
		JP 2017-500332 A	05/01/2017
		JP 5969943 B2	17/08/2016
		US 2017-0000799 A1	05/01/2017
WO 2013-026553 A1	28/02/2013	None	
KR 10-2010-0121483 A	17/11/2010	CN 101945657 A	12/01/2011
		CN 101945657 B	22/04/2015
		EP 2251012 A1	17/11/2010
		HK 1151991 A1	18/03/2016
		JP 2011-101940 A1	09/06/2011
		JP 5401327 B2	29/01/2014
		US 2011-0027362 A1	03/02/2011
		US 2014-0135352 A1	15/05/2014
		US 8673353 B2	18/03/2014
		US 9463164 B2	11/10/2016
WO 2009-101940 A1	20/08/2009		

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/28(2006.01)i, A61K 31/437(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/28; A61K 31/429; A61K 31/437; A61K 31/4439; A61K 9/00; A61K 9/14; A61K 9/20; A61K 9/34 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC		
국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 에독사반(edoxaban), 완두(pea), 전분(starch), 코팅(coating)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-2014-0102675 A (다이이찌 산쿄 가부시기가이샤) 2014.08.22 청구항 1 및 단락 [0070] 참조.	1-13, 16, 17
Y	KR 10-2010-0129740 A (맥네일-피피씨, 인코포레이티드) 2010.12.09 청구항 1-20 및 단락 [0026] 참조	1-13, 16, 17
A	KR 10-2016-0098508 A (라보라토리오스 델 드라. 에스테브.에스.에이.) 2016.08.18 전문 참조.	1-13, 16, 17
A	WO 2013-026553 A1 (RATIOPHARM GMBH) 2013.02.28 전문 참조.	1-13, 16, 17
A	KR 10-2010-0121483 A (다이닛본 스미토모 세이야꾸 가부시기가이샤) 2010.11.17 전문 참조.	1-13, 16, 17
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “X”에 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 2019년 11월 11일 (11.11.2019)	국제조사보고서 발송일 2019년 11월 11일 (11.11.2019)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 박제현 전화번호 +82-42-481-3349	

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: 14, 15
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉, 청구항 제14항 및 제15항은 인체의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 제39.1조(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.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2014-0102675 A	2014/08/22	CN 102185366 A CN 103987389 A EP 2792357 A1 HK 1198947 A1 JP 2015-089164 A1 TW 201330852 A US 2013-0158069 A1 WO 2013-089164 A1	2011/09/14 2014/08/13 2014/10/22 2015/06/19 2015/04/27 2013/08/01 2013/06/20 2013/06/20
KR 10-2010-0129740 A	2010/12/09	CN 101945649 A EP 2252271 A2 EP 2252271 B1 JP 2011-512411 A MX 2010009067 A RU 2010138548 A US 2009-0208574 A1 US 8722089 B2 WO 2009-105409 A2 WO 2009-105409 A3	2011/01/12 2010/11/24 2012/05/23 2011/04/21 2010/09/14 2012/03/27 2009/08/20 2014/05/13 2009/08/27 2010/03/18
KR 10-2016-0098508 A	2016/08/18	CN 105848644 A EP 3086778 A1 JP 2014-190403 A JP 2017-500332 A JP 5969943 B2 US 2017-0000799 A1	2016/08/10 2016/11/02 2014/10/06 2017/01/05 2016/08/17 2017/01/05
WO 2013-026553 A1	2013/02/28	없음	
KR 10-2010-0121483 A	2010/11/17	CN 101945657 A CN 101945657 B EP 2251012 A1 HK 1151991 A1 JP 2011-101940 A1 JP 5401327 B2 US 2011-0027362 A1 US 2014-0135352 A1 US 8673353 B2 US 9463164 B2 WO 2009-101940 A1	2011/01/12 2015/04/22 2010/11/17 2016/03/18 2011/06/09 2014/01/29 2011/02/03 2014/05/15 2014/03/18 2016/10/11 2009/08/20