

# 개량신약기술 II



5T국제특허법률사무소  
이 처 영 박사

### III. 핵심분야별 기술발전 추이

개량신약 기술의 핵심특허 선별기준은 미국 FDA 오렌지 북(Orange Book)에 등재된 원천특허와 연속 출원, 일부 연속 출원 및 분할 출원된 원천 특허의 패밀리 특허(미국), 그리고 원천특허를 가지고 있는 업체와 후발업체의 개

량특허(한국) 가운데 최근에 이슈화되고, 주요기술로 부각되고 있는 중요 특허, 유명 제약회사의 특허를 중점적으로 선정하고 개량특허 가운데 가능하면 여러 가지 기술 분류를 포함시키도록 하였으며, 등록된 특허를 위주로 선정하였다. <표 2>는 주요기업별 분석대상 특허 현황을 나타내었다.

<표 2> 주요기업별 분석대상 특허현황

| 주요기업                 | 대상약품         | 오렌지북 등재 / (국내대응특허) | 핵심특허                              | 한국특허 |
|----------------------|--------------|--------------------|-----------------------------------|------|
| Pfizer               | 리피토(아토바스타틴)  | 5건 / (4건)          | 5건                                | 5건   |
| Bristol-Myers Squibb | 프라바콜(프라바스타틴) | 3건 / (1건)          | 3건(Sankyo 3건)                     | 2건   |
| GlaxoSmithKline      | 아반디아(로지글라타존) | 3건 / (5건)          | 11건                               | 3건   |
|                      | 웰부트린(부프로피온)  | 4건 / (2건)          | 31건                               | 3건   |
| Takeda               | 엑토스(피오그리타존)  | 11건 / (3건)         | 5건(Pharma Pass LLC 2건)            |      |
| Lundbeck             | 셀렉사(시탈로프람)   | -                  | -                                 | 12건  |
| Wyeth                | 이팩사(벤라팍신)    | 6건 / (4건)          | 9건<br>(American Home Products 4건) | 2건   |
| Eli Lilly            | 자이프렉사(올란자핀)  | 1건 / (1건)          | 7건                                | 16건  |
| Schering             | 클라리틴(로라타딘)   | 3건 / (1건)          | 5건                                | 3건   |
| Novartis             | (발사탄)        | 2건 / (2건)          | 5건                                | 7건   |

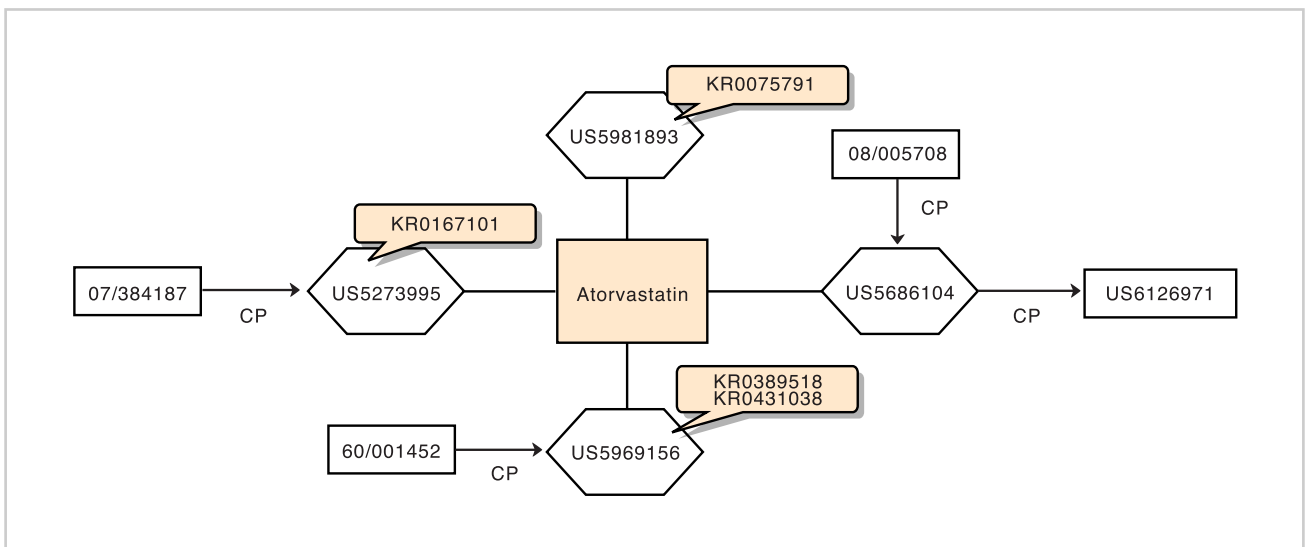
**(1) 고지혈증 치료제-아토바스타틴**

미국 FDA 오렌지북에 등재되어 있는 아토바스타틴 관련 원천특허를 <그림 15>에 나타내었다.

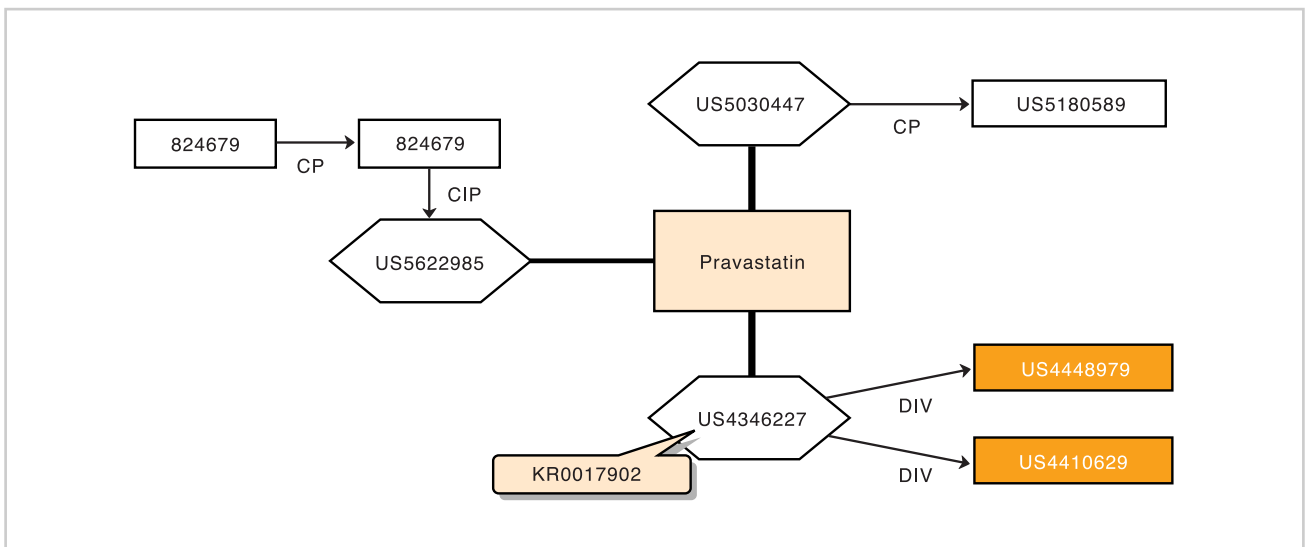
국내 대응특허로는 물질 특허 KR0075791(2007.05.29 만료, free base, 라세미체), KR0167101(2013.09.26 만료, Ca salt, 이성질체), 결정형 특허 KR0389518, KR0431038(2016.07.08 만료, Ca salt trihydrate)가 있는 것으로 조사

되었고, 조성물과 안정화에 관련된 국내 대응특허는 없는 것으로 나타났다.

특허권 존속기간 연장제도에 의한 기간 연장이 없을 경우, 임상실험을 통하여 free base 라세미체 특허의 국내특허만료 예정일인 2007년 5월 29일 이후 free base 아토바스타틴 제제의 제품화가 가능할 것으로 판단된다. 실제 '리피도 정'에 사용되는 아코바스타틴 칼슘염의 국내 특허 만



<그림 15> 아토바스타틴의 Patent Genealogy



<도 16> 프라바스타틴의 Patent Genealogy

료 예정일은 2013년 9월 26일이지만, 동아제약과 CJ에 의해 선행 특허인 KR0075791의 개시 내용에 비해 진보성 없음을 사유로 무효소송이 진행 중이다. 이성질체 특허 KR0167101이 무효가 된다면 상기 free base 라세미체 특허의 국내특허 만료 예정일인 2007년 5월 29일 이후에는 새로운 결정형의 개량신약 발매가 가능할 수 있을 것으로 예상된다. 또한 결정형 특허 KR0389518와 KR0431038이 만료되는 2016년 7월 8일 이후에는 아토바스타틴 칼슘염 형태의 제네릭 발매가 가능할 수 있을 것으로 예상된다. 상기 무효심판의 결과에 따라 다수의 제약회사가 발매준비를 할 것으로 판단되며, 암로디핀과 같은 과열 경쟁 유발 가능성이 높아 질 것으로 분석된다.

## (2) 고지혈증 치료제-프라바스타틴

미국 FDA 오렌지북에 등재되어 있는 프라바스타틴 관련 원천특허를 <그림 16>에 나타내었다.

미국의 경우 물질특허가 2005년 9월 20일에 만료되었으므로, 향후 신규 염화물 형태의 신규조성물이나 신규용도 등의 개량신약 발매가 가능할 것이며, 2008년 7월 9일 이후에는 고지혈증 치료제로 사용되는 제네릭 제품이 발매도 가능할 수 있을 것으로 예상된다. 미국 제약사인 Ivax는 이미 '프라바콜' 제네릭 제품에 대한 FDA 가승인을 획득한

상태이다.

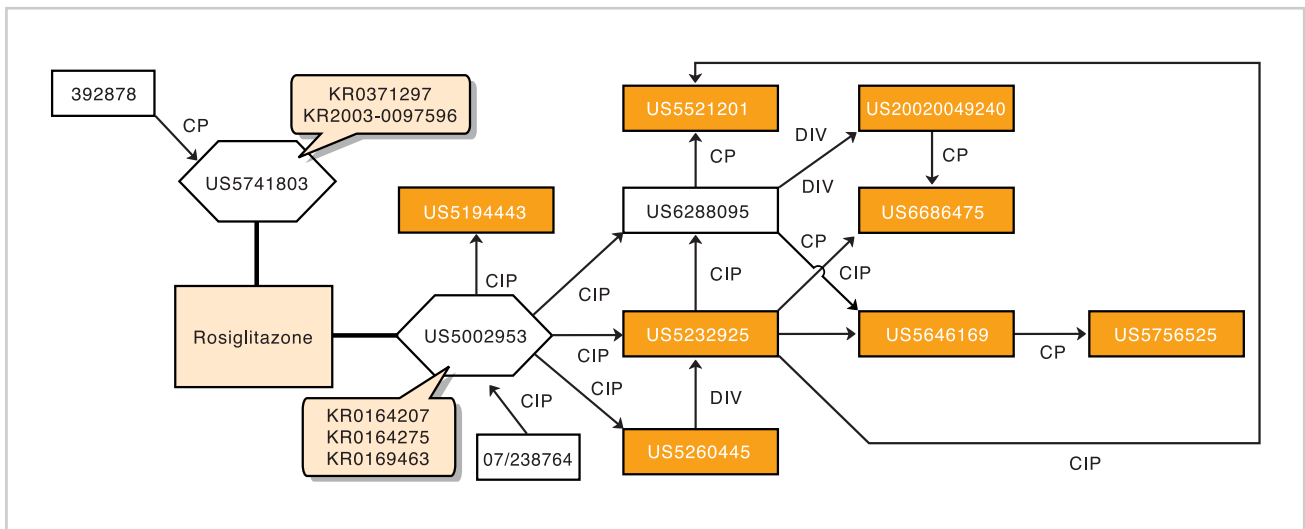
국내의 경우 1996년 6월 5일자로 프라바스타틴 나트륨의 물질 특허가 만료됨에 따라 대웅제약('스타프라'), 경동제약('바소프란'), 한국이텍스('메바틴'), 삼천당제약('파바틴'), 명문제약('프라바스타'), 한울제약('프라바스타틴'), 영진약품('프라스타'), 한일약품과 한국비엠에스제약('한일메바로친') 등이 프라바스타틴 나트륨을 유효성분으로 한 고지혈증 치료제를 발매 중이다.

## (3) 당뇨병 치료제-로지글리타존

미국 FDA 오렌지북에 등재되어 있는 로지글리타존 관련 원천특허를 <그림 17>에 나타내었다.

국내 대응특허로는 free base 및 약제학적으로 허용 가능한 염의 물질특허인 KR0164207(2013.9.11 만료), free base 및 약제학적으로 허용 가능한 염의 당뇨병 치료 용도 특허인 KR0164275(2013.9.11 만료), 물질합성을 위한 신규 중간체의 물질 특허인 KR0169463(2013.10.10 만료), 실제 제품에 사용되고 있는 말레산염 및 이의 수화물의 물질 및 제법특허인 KR0371297(2013.9.1 만료)이 있다.

미국의 경우는 free base 특허가 2008년 8월 30일에 만료되고 말레산염은 2015년 4월 21일에 만료되어 2008년 이후로는 신규염 등의 시도가 가능할 수 있으나, 국내에서



<그림 17> 로지글리타존의 Patent Genealogy

는 관련 중요특허들이 모두 2013년 9월에서 10월 사이에 만료되므로 국내특허상황에서는 신규염의 합성이 제너릭 보다 먼저 시판할 수 없어 신규염 연구는 의미가 없는 것으로 판단된다. 또한 중국에서는 1993년 이후부터 기본 조성물 특허를 인정하기 시작했으므로 그 이전에 등록된 GlaxoSmithKline의 특허는 특정한 제법을 통해 제조된 형태의 것에 한해 적용될 수 있다는 중국측 제약업체들의 논리와 특허내용에 신규성이 부재하고, 이미 공지된 정보가 포함되어 있다는 주장에 맞대응하기 위한 특허소송을 Glaxosmithkline이 2004년 8월 19일 취하한 바 있으므로, 필요 시 이에 대한 면밀한 검토가 필요할 것으로 사료된다.

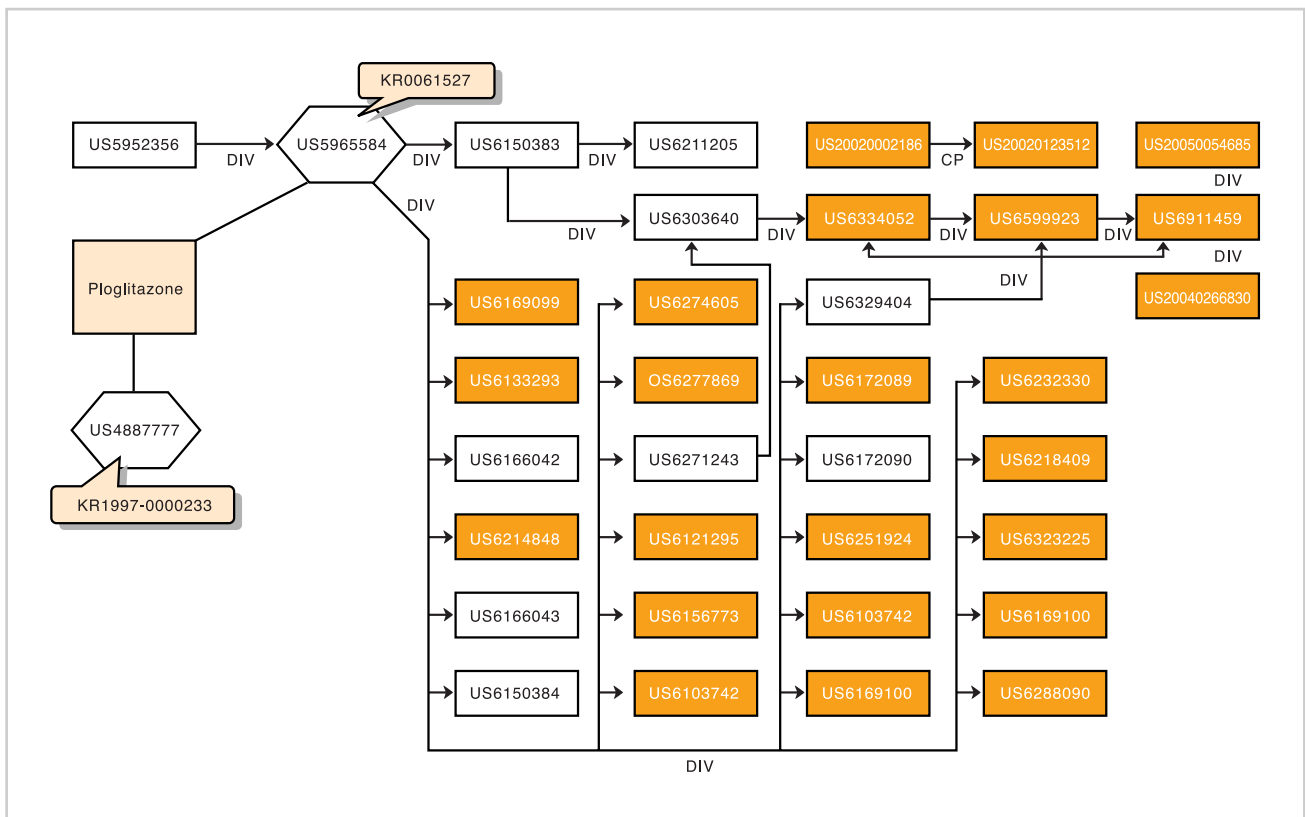
**(4) 당뇨병 치료제-피오글리타존**

미국 FDA 오렌지북에 등재되어 있는 피오글리타존 관련 원천특허를 <그림 18>에 나타내었다.

국내 대응특허로는 제법 특허 KR0061527 (2006.01.18

만료)과 용도 및 복합 조성물 특허 KR1997-0000233이 있다. 국내의 제법특허인 KR0061527이 2006년 1월 18일에 만료되어 그 이후로는 제너릭 개발은 가능하지만, 관련제품인 ‘액토스정’의 약효재심사(PMS) 만료가 2008년 3월 5일이므로 그 이전까지는 제네릭 제품허가가 불가능함에 따라 2008년에 PMS가 만료되는 시점 이전에 생물학적 동등성 시험을 완료한 제네릭 제품들이 무더기로 보험약가신청을 진행할 것으로 판단된다.

복합 조성물 특허 KR1997-0000233 (1997.01.21 공개)은 2004년 6월 2일 거절결정되고, 2004년 10월 7일 분할출원서 제출한 이후, 최초까지 2004년 11월 23일 의견제출 통지서, 2005년 1월 21일부터 총 9차례에 걸친 지정기간 연장 신청서 제출로 중간처리 과정에 있다. KR1997-0000233은 아직 등록된 상태는 아니지만 청구항에 포함되어 있는  $\alpha$ -글루코시다제 저해제, 알도오스 환원효소 저해제, 비구아나이드, 스타틴 화합물, 스쿠알렌 합성 저해제,



<그림 18> 피오글리타존의 Patent Genealogy

피브레이트 화합물, LDL 이화작용 촉진제 및 안지오텐신 전환효소 저해제로구성된 군의 1종 이상과 조합된 인슐린 감응성 촉진제(피오글리타존)을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 특허를 타사가 출원할 수 없다.

HMG-CoA 환원효소 억제제와 인슐린 증감제로 구성된 조성물의 동맥경화 또는 황색종의 예방 또는 치료에 관한 Sankyo의 개량 특허 KR0424124(동맥경화 및 황색종의 치료)와 같은 신규 복합제제와 Pfizer의 공개 특허 KR2001-0013337(다낭포성 증후군 및 임신성 당뇨병의 치료에 있어서 티아졸리디온 유도체의 용도)과 같은 신규용도의 개량신약 개발 및 발매는 가능 할 수 있을 것으로 예상된다.

**(5) 바이오 의약품-인터페론 알파**

국내 인터페론 알파 관련 특허 출원 상위 5위에 포함된 기업으로는 Schering, Roche, CJ, 선바이오, 한미약품, 동아제약, 목암생명공학연구소가 선정된다. 국내에서 가장 많은 특허를 출원한 기업은 Schering으로 복합제제의 출원건수가 가장 높았다.

**(6) 바이오 의약품-에리스로포이에틴**

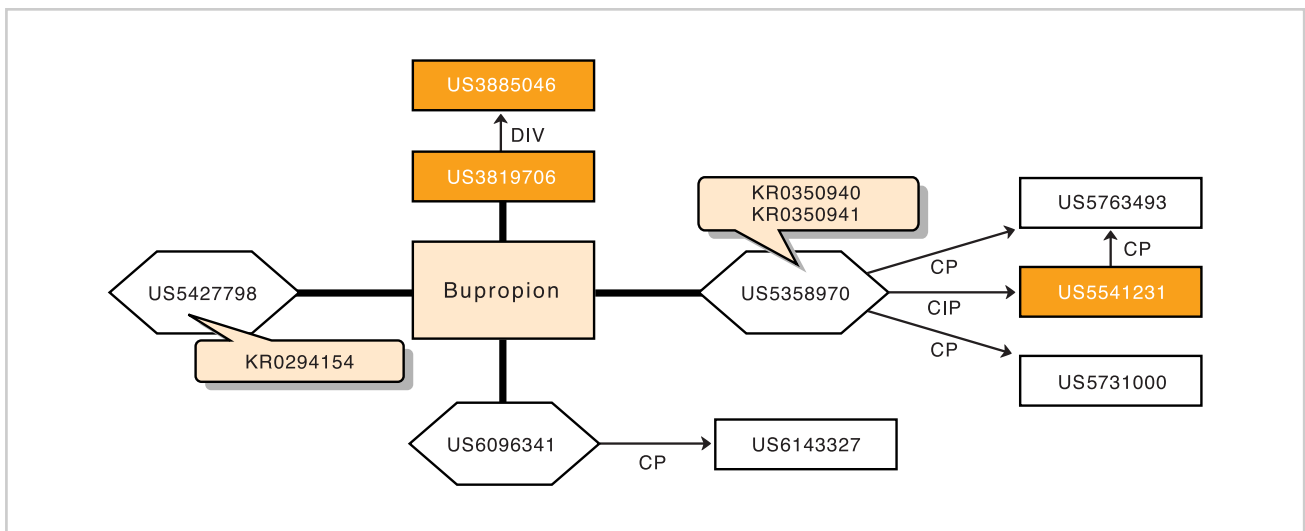
국내 에리스로포이에틴 관련 특허 출원 상위 5위에 포

함된 기업으로는 CJ, LG(화학 + 생명과학), Roche, Ortho-McNeil, 동아제약이 선정되었다. 국내에 가장 많은 특허를 출원한 기업은 CJ로 새로운기원/배양조건/제법(7건), 구조변경-유도체(아미노산변경) (3건), 구조변경-Fusion Tech. (3건), 제형변경(연질캡슐, 액체 등) (1건) 분야에 특허를 출원한 것으로 분석되었다. LG의 국내 특허출원건수는 13건으로 등록특허가 12건, 공개특허가 1건인 것으로 나타났으며, 기술분류별로는 새로운기원/배양조건/제법 분야 특허가 가장 많은 것으로 기재되었다.

**(7) 우울증 치료제-부프로피온**

미국 FDA 오렌지북에 등재되어 있는 부프로피온 관련 원천 특허를 <그림 19>에 나타내었다.

국내 대응특허로는 ‘웰부트린 SR’ 과 관련하여 KR0350940(2014.07.29 만료), KR0350941(2014.07.29 만료), KR0294154(2014.01.14 만료)가 있으며, ‘웰부트린 XL’ 과 관련된 특허는 없다. ‘웰부트린’ 의 물질 특허로는 1970년 11월 30일과 1973년 8월 23일에 각각 출원된 US3819706과 US3885046이 있으나 이미 권리가 만료된 상태로 공지 기술이며, 일반 정제형 부프로피온 염화수소 조성물은 제네릭 발매가 가능하다. 안정화된 서방형 제제가 2014년 7월 29일에 만료되지만, 신규한 안정화제를 도출하



<그림 19> 부프로피온의 Patent Genealogy



여 서방화 시킬 경우 약효재심사(PMS)가 완료되는 2008.1.17이후에는 제네릭으로 발매가 가능하다. 방출이 연장된 서방형 부프로피온 염화수소 제제인 ‘웰부트린 XL’ (미발매)과 관련된 국내 대응 특허는 없으므로, 기존이 제품보다 지속성이 뛰어난 구조 변경 또는 제형 변경 신규 용도의 개량신약 개발을 강구할 수 있을 것으로 예상된다.

**(8) 우울증 치료제-시탈로프람**

Forest Laboratories가 판매하고 있는 ‘셀렉사’의 유효 성분인 시탈로프람 관련 원천기술은 Lundbeck이 개발하였으나, 이미 관련특허가 만료되어 미국 FDA 오렌지북에 등재된 특허는 없다.

Lundbeck은 S-이성질체와 R-이성질체를 모두 포함하는 ‘셀렉사’로부터 약물학적으로 활성을 가진 S-이성질체만 분리한 에스시탈로프람을 유효성분으로한 ‘렉사프로’를 개발하였으며, 현재 유럽에서는 ‘사이프랄렉스’라는 제품명으로 시판되고 있으며, 미국에서는 Forest Laboratories가 라이선스를 획득하여 판매중이다. Lundbeck이 국내에 출원한 시탈로프람 관련 주요 개량특

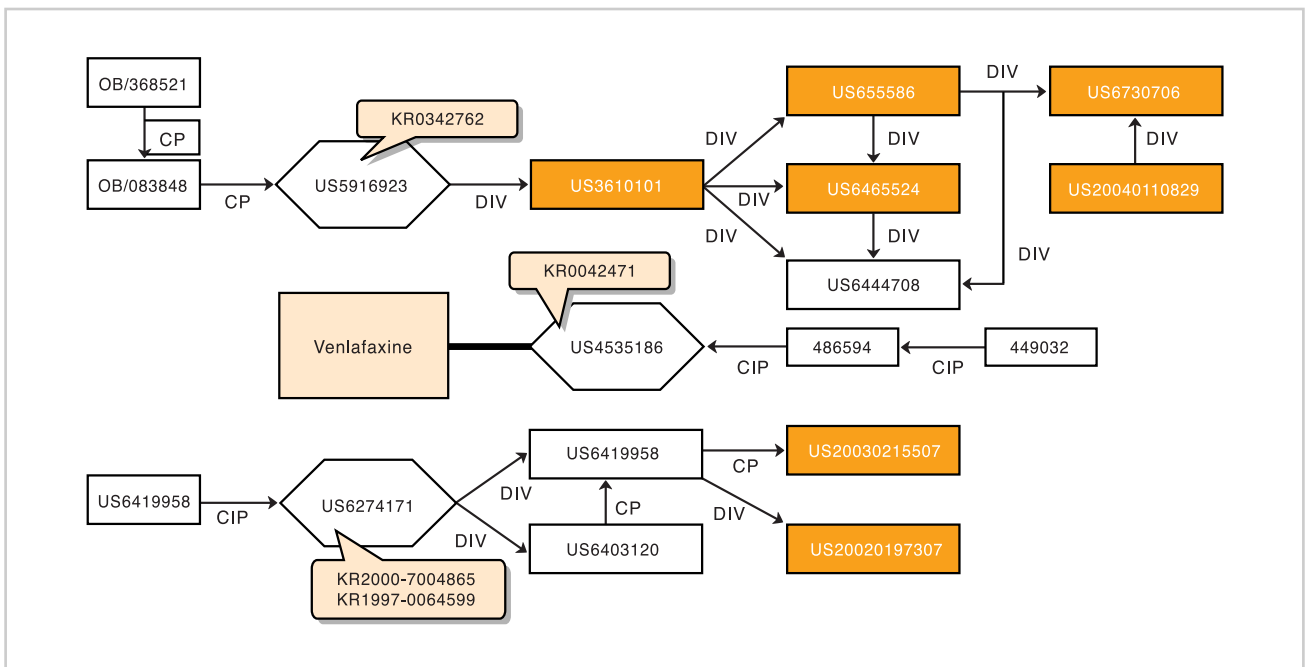
허를 살펴보면, 프로세스/중간체/제법, 구조변경-염류, 구조변경-Polymorphism, 제형변경-안정화, 신규용도 관련분야에 많은 특허를 출원하면서, 새로운 개량 기술 개발에 주력하고 있는 것으로 판단된다.

후발 제약 업체들은 염산 또는 염산염 전구체를 함유한 신규 제형이나, 시탈로프람 제조 중간체로 5-카복시프탈리드나 5-포밀프탈리드를 제조하는 방법, 혈압상승예방, 거울상 이성질체 또는 그 혼합물을 이용한 신규 제형 등 새로운 개량기술 개발을 위해 노력하고 있는 것으로 분석된다.

**(9) 우울증 치료제-벤라팍신**

미국 FDA 오렌지북에 등재되어 있는 벤라팍신 관련 원천특허를 <그림 20>에 나타내었다.

벤라팍신의 제법특허인 KR0042471은 2003년 12월 13일에 이미 완료되었다. 서방형제제와 관련된 KR1997-0064599A, KR2001-0031797A는 현재 미등록 상태이나, 실제 제품과 관련된 핵심 특허이다. 또한 범불안장애에 대한 용도특허인 KR0342762가 2014년 6월 27일에 만료 예정이다. 일반제제의 적응증은 항우울 치료로 되어 있어 제



<그림 20> 벤라팍신의 Patent Genealogy

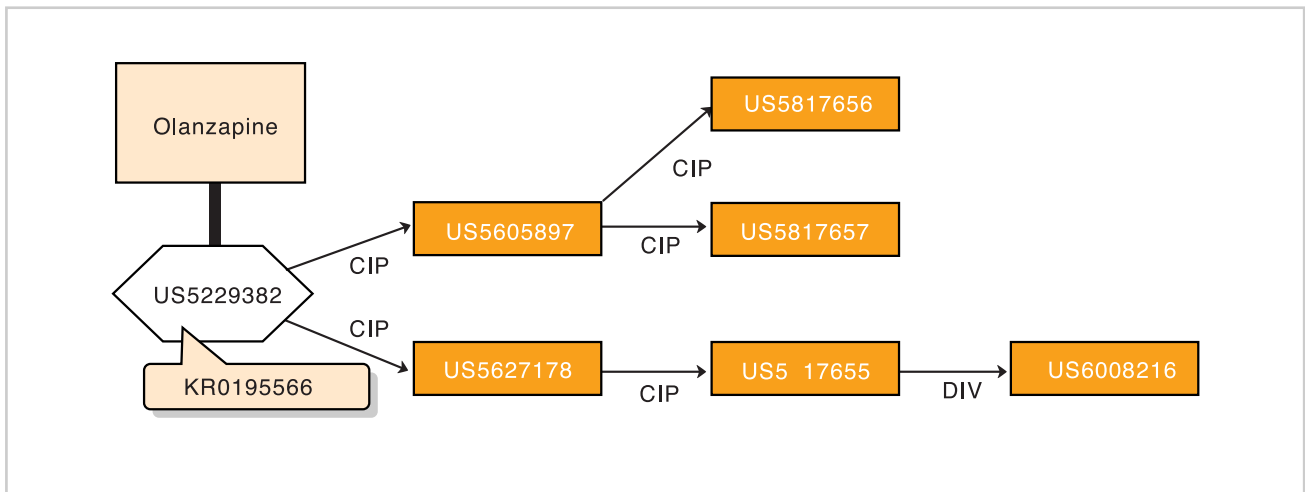
품개발에 문제가 없으나 이팍사 서방캡슐에는 항우울 치료의 적응증 이외에도 범불안장애 등이 추가되어 있어, 서방형제제를 개발하더라도 용도특허와 상충되는 범불안장애는 적응증으로 추가하는 문제는 논쟁의 대상이 될 수도 있을 것으로 판단된다.

**(10) 신경안정제-올라자핀**

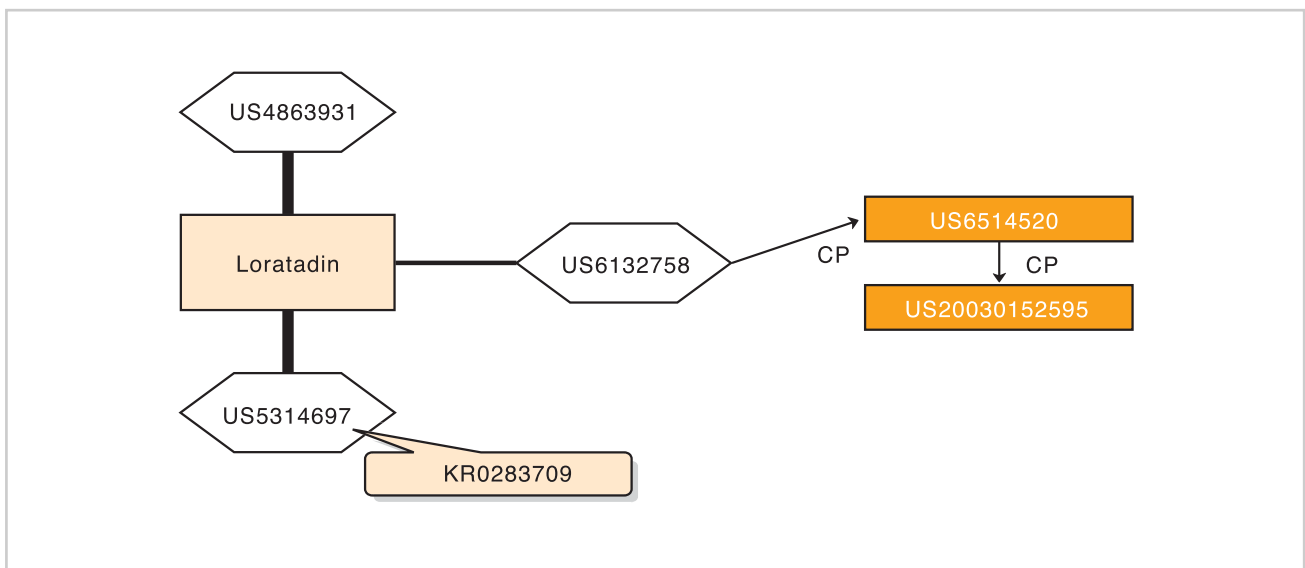
올라자핀 원천 특허로는 물질/조성물/용도특허 US

5229382(2011.04.23 만료)가 미국 FDA 오렌지북에 등재되어있다(그림 21).

국내 대응특허로는 물질/조성물/용도/제법특허 KR 0195566(2011.04.24 만료)이 있다. 올라자핀 제네릭 발매는 2011년 4월 24일 이후에나 가능할 수 있을 것으로 예상된다, 미국 등에서 물질의 선택발명에 대한 신규성을 높고 다품의 여지가 있는 것으로 알려져 계속 주시할 필요성이 있다.



〈그림 21〉 올라자핀의 Patent Genealogy



〈그림 22〉 로라타딘의 Patent Genealogy

Eli Lilly는 신규 염화물 및 신규용도와 관련된 특허들을 계속 출원하고 있으며, 2005년 근육주사제형 ‘자이프렉사 IM’을 출시할 예정이고, 항우울제인 플루옥세틴과 올란자핀의 복합제제인 ‘시바이엑스’를 양극성 장애 환자의 우울증 단계 치료를 신규 적응증으로 FDA의 승인을 획득하여 자사의 제품 보호에 노력하고 있다.

**(11) 항알러지제-로라타딘**

미국 FDA 오렌지북에 등재되어 있는 로라타딘 관련 원천특허를 <그림 22>에 나타내었다.

국내 대응특허로는 로라타딘과 슈도에페드린으로 구성된 안정화된 방출속도의 서방형 경구 복용 조성물(예, 유한양행 ‘스티코 에스 캡슐’)과 관련된 KR0283709(2013.10.21)가 있으며, 속방형과 관련된 특허는 없다. 국내 속방형 로라타딘 제네릭 약품으로는 ‘구주 로라타딘 정’(구주제약), ‘국제 로라타딘 정’(국제약품), ‘새로딘 시럽’(삼익제약) 등 20개 여개의 제품이 판매중이다.

Sepracor는 클라리틴의 대사체로 로라타딘에서 생물학적으로 활성이 높은 광학이성질체인 데소로라타딘만을 분리·제조하여 지속성 항히스타민제로 FDA의 신규화합물로 인정받았으며, 현재 Schering-Plough 측이 전 세계 독점

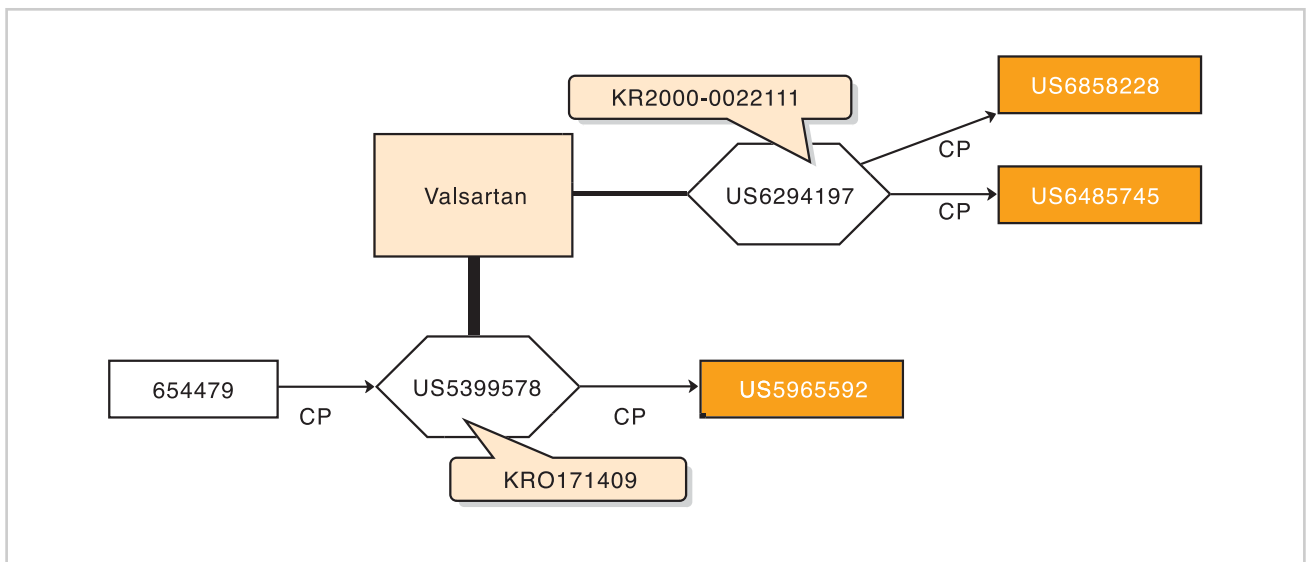
판매권을 보유하고 있다.

**(12) 고혈압 치료제-발사탄**

발사탄 관련 원천특허로는 US5399578(2012.03.21 만료), US6294197(2017.06.18 만료)이 미국 FDA 오렌지북에 등재되어 있다(그림 23).

국내 대응특허로는 물질/조성물/용도특허 KR171409(2011.02.19 만료)와 신규용도가 추가된 조성물/제법특허 KR2000-0022111이 있으며, ‘디오반’ 관련 특허 KR0171409가 2011년 2월 19일 만료예정으로서 이후에는 제네릭 발매가 가능할 수 있을 것으로 예상된다. Novartis는 발사탄에 이노제 하이드로클로로치아자이드를 추가(US6294197)한 복합제제를 발매 중에 있으며, 국내에서는 ‘코-디오반정’(KR2000-002211)이라는 제품명으로 판매되고 있다. 1998년 12월 출원된 KR2000-002211의 등록이 결정되지 않은 상태이므로 ‘코-디오반’ 제네릭 발매 고려는 시기 상조인 것으로 판단된다.

최근에는 고혈압치료제의 복합제제에 관한 연구가 이노제와 복합제제에서 고지혈증 치료제나 동맥경화증 치료제와 복합제제화 경향이 강해지고 있으므로 국내의 제약기업들은 개량 복합제제를 개발하여 시판하여야 할 것으로 분석된다.



<그림 23> 발사탄의 Patent Genealogy



#### IV. 개량신약기술의 현황 및 향후 전망

평균 10~15년의 신약개발기간과 약 5,000억~1조원의 신약개발비용 절감을 위하여 다국적 제약회사들은 기존 신약에 대한 적극적 마케팅을 통한 판매극대화를 진행중에 있으며, 특허권 만료 후 치열한 가격 경쟁에 따른 이윤 감소를 막기 위하여 관련 특허 및 제품의 독점 판매기간 연장을 위한 다각도의 후속 연구 개발에 박차를 가하고 있다. 실제로 Prozac은 특허만료 3개월후 판매량이 50% 감소하였고, 글루코파지(Glucophage)는 6개월 동안 90% 감소하였다. 기존 약품을 이용한 복합제제 개발과 신규용도 추가 등을 이용하여 최종 약품의 후속 보완 개량 특허 출원 및 등록을 통한 특허 보호기간 연장 노력을 하고 있다.

다국적 제약회사에 비해 열세에 놓여있는 제네릭 제약회사들과 국내 제약 업체들도 적극적인 대응 전략을 강구하여, 기존 의약품의 단점을 개선한 개량신약 개발 경쟁에 합류하고 있다. 국내의 경우 개량신약으로 분류된 아이템은 평균 2.2년의 기간가 11억원의 비용으로 개발이 가능한 것으로 나타나 매우 경제적이며, 개발기술의 기술 수출 가능성이 크고, 국내 시장에서 블록버스터 반열에 오를 수 있는 확률도 높아 매출 효과도 뛰어나다.

국내의 기업 규모로 볼 때 매출액 대비 연구개발비 비율이 선진국에 비해 매우 낮으므로 무엇보다도 연구 개발에 대한 인식 제고가 선행되어야 할 것으로 판단된다. 2005년

국내의 기업 규모로 볼 때  
매출액 대비 연구개발비 비율이  
선진국에 비해 매우 낮으므로  
무엇보다 연구 개발에 대한 인식 제고가  
선행되어야 할 것으로 판단된다.

10월 신약 및 자료제출의약품의 안전성·유효성 심사기준이 개정되어 개량신약의 범주에 해당하는 염변경 의약품, Prodrug, 복합제제, 광학이성질체 등의 허가 신청 시 요청 자료가 보다 명확하게 설정되었으므로 각 제약사는 자료준비에 따른 혼돈 없이 보다 빠른 시일 내에 개량신약의 개발이 가능하게 되었다.

따라서 이미 원천기술을 확보하여 제품을 생산·판매하고 있는 다국적 제약회사들은 자사의 제품뿐만 아니라 특허 만료 예정기간이 도래하고 있는 타사의 블록버스터 약품에 대한 개량기술 개발 연구를 활발하게 진행하고 있어 향후 치열한 경쟁이 예상된다. ㉔

※ 본고는 2005년 특허청 개량신약기술 특허 동향 보고서를 발췌·정리한 것이다.