

특 허 법 원

제 5 부

판 결

사 건 2017허1373 등록무효(특)
원 고 동국제약 주식회사
피 고 바이엘 인텔렉처 프로퍼티 게엠베하
(Bayer Intellectual Property GmbH)
변 론 종 결 2017. 6. 23.
판 결 선 고 2017. 7. 14.

주 문

1. 원고의 청구를 기각한다.
2. 소송비용은 원고가 부담한다.

청 구 취 지

특허심판원이 2016. 12. 28. 2015당2718호 사건에 관하여 한 심결을 취소한다.

이 유

1. 기초사실

가. 이 사건 특허발명

- 발명의 명칭: 고순도 칼코부트롤
- 분할출원일(번역문제출일)/ 우선권주장일/ 특허등록번호: 2011. 7. 19./ 2009. 11. 4./ 특허 제1251210호
- 청구범위
 - 【청구항 1 내지 2】 각 삭제
 - 【청구항 3】 가도부트롤(Gadobutrol)과 99.0% 이상의 순도를 갖는 10-(2,3-디히드록시-1-(히드록시메틸)프로필)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7-트리아세트산의 칼슘 착물(이하 ‘칼코부트롤’이라고 한다)을 포함하는 조영제 조성물(이하 ‘이 사건 제3항 발명’이라 한다).¹⁾
- 주요 내용 및 주요 도면

① 배경기술

본 발명은 칼코부트롤의 제조방법 및 생약 제제의 제조를 위한 그의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 지금까지 알려진 바 없는 순도를 갖는 칼코부트롤에 관한 것인데, 칼코부트롤은 MRI 조영제인 가도부트롤(Gadobutrol)의 첨가제이며, 제제용액 중에서 유리 가돌리늄의 방출을 방지하는 역할을 한다. 가도부트롤은 가돌리늄(III)²⁾ 및 마크로시클릭리간드 10-(2,3-디히드록시-1-(히드록시메틸)프로필)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7-트리아세트산(부트롤)으로 구성된 비-이온성착물이다.³⁾⁴⁾ 칼슘 착물(칼코부트롤)의 역할은 제제 중의 유리 가돌리늄의 방출을 방지하는 것이다(식별번호 [0001] 내지 [0003]).

② 기술적 과제

1) 조영제(造影劑, contrast media) : 조영제란 위, 장관, 혈관, 뇌척수강, 관절강 등에 투입하여 자기공명영상(MRI) 촬영이나 컴퓨터단층(CT) 촬영과 같은 방사선 검사 때에 조직이나 혈관을 잘 볼 수 있도록 각 조직의 X선 흡수차를 인위적으로 크게 함으로써 영상의 대조도를 크게 해주는 약품이다.

칼코부트롤의 합성은 문헌 [Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093]에 상세하게 기술되어 있다. 그러나, 상기 문헌에 개시된 반응식 3의 공정을 재현해도 겨우 약 94%의 순도를 갖는 물질이 얻어지는데, 이 때 리간드(부트롤)은 칼슘 착물로 직접 전달하는데 필요한 높은 순도를 갖지 못하며, 추가의 리간드 정제는 리간드의 양쪽이온(zwitterionic)⁵⁾으로 인해 어렵다.

(US 5,595,714에 따르면) pH 1.7 내지 1.8에서 결정화되는 BOPTA, DTPA 및 DOTA와 달리, 어떤 pH에서든 부트롤을 결정화시키는 것은 가능하지 않기 때문에, 부트롤은 결정화에 의해 정제할 수 없다. 이러한 결정화 능력의 차이는 BOPTA, DTPA 및 DOTA에 없는 디히드록시-히드록시메틸-프로필측쇄에 기인하며, 결정화의 결여는 극성의 차이 또는 수소 결합 형성 능력으로 인한 것이고, 또 다른 이유는 물 결정의 수소 결합을 붕괴시키는, 디히드록시-히드록시메틸-프로필 측쇄로부터의 소위 "글리세롤 효과", 즉 글리세롤이 0 °C에서 물의 결정화를 방지하는 능력일 수 있다(식별번호 [0004]).

중성 가돌리늄 착물(가도부트롤)은 이온교환컬럼에서 정제된 후 매우 효율적인 결정화를 통해 높은 순도(>99.7%)로 얻어질 수 있으나, 칼코부트롤의 경우에는 또 다른 산관능성으로 인해 그것이 가능하지 않다. 칼슘 착물의 정제는 분취 HPLC에 의해서도 주요 피크에 매우 가까운 불순물이 존재하여 성공적이지 못했다(식별번호 [0005]).

③ 발명의 구성 및 작용효과

본 발명의 목적은 가능한 최고 수율로, 바람직하게는 결정질 형태로 매우 순수한 칼코부트롤을 얻는 것인데, 매우 순수한 가도부트롤로부터 **탈착물화에** 의해 높은 순도를 갖는 리간드

- 2) 가돌리늄(Gadolinium): 가돌리늄은 화학 원소로 기호는 Gd이며, 원자 번호는 64로 은백색의 연성과 전성이 있는 금속으로 희토류 원소에 속한다.
- 3) 배위자(配位子, ligand): 배위자는 배위결합하고 있는 화합물(착화합물)의 중심금속 이온의 주위에 결합하고 있는 분자나 이온을 의미하며, 이러한 분자나 이온은 중심금속 이온에 비공유 전자쌍을 제공하여 배위결합이 형성되므로 배위자로 작용하기 위해서는 비공유 전자쌍을 가지고 있어야 한다. 이 사건 특허발명 명세서에는 부트롤[10-(2,3-디히드록시-1-(히드록시메틸)프로필)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7-트리아세트산]이라는 배위자(리간드)를 칼슘이온의 중심금속과 배위결합시켜 칼코부트롤을 제조한다.
- 4) 착화합물(complex): 전자쌍 주개(electron pair donor)로 작용하는 배위자(配位子, ligand)가 전자쌍 받개(electron pair acceptor)로 작용하는 금속이온과 반응하여 생성되는 배위화합물이다. 실제 주기율표에 나타나는 대부분의 금속 원소(metal)는 전자 받개(acceptor)로 작용하여 배위결합을 할 수 있고, 많은 유기·무기 화합물(NH, Cl-, CN-, CO₃²⁻, O₂⁻ 등)이 배위자(ligand, donor)로 작용한다. 이 사건 특허발명에서는 가돌리늄(Gd³⁺)과 칼슘(Ca²⁺)이 전자쌍 받개로 작용하는 금속이온에 해당하고, 부트롤은 금속이온에 비공유 전자쌍을 제공하는 배위자로 작용한다.
- 5) 양쪽이온(amphoteric ion): 일명 쯔비터이온(Zwitterion)이라고도 불리는 이온으로, 전기적으로 양성과 음성을 모두 가져서 중성인 분자이다. 따라서 전장(電場)을 걸더라도 이동하지 않는 성질을 지닌다.

(부트롤)를 얻고, 이어서 이를 **Ca²⁺이온과 착물화**시켜 칼코부트롤을 효율적으로 제조할 수 있는 것으로 밝혀졌다(식별번호 [0012]).

무기산 (바람직하게는 염산)의 첨가 하에 가돌리늄 착물을 옥살산으로 탈착물화시키는 것은 부트롤이 아닌 리간드에 관한 문헌에 기술되어 있다. 옥살산/염산을 사용한 탈착물화를 통해 가돌리늄-함유 조영제로부터 가돌리늄 및 유리 리간드를 재수득할 수 있는 방법은 US 5,595,714에 개시되어 있다. 칼슘염의 제조방법의 이용은 US 5,595,714에 개시되어 있지 않다(식별번호 [0013]).

상기 방식으로 제조된 칼코부트롤은 매우 높은 품질을 특징으로 한다. 생성물은 무색 및 수용성이며, 99.0% 이상, 몇몇 배치에서 99.4% 이상의 순도 (HPLC (100% 방법)에 따른 순도)를 갖는다. 칼코부트롤의 나트륨 염을 얻는 방식으로 제조된 가도비스트 용액은 다년간 안정하며, 독성의 가돌리늄이 용액 내로 방출하지 않는다는 안전성을 제공한다. 따라서, 가도비스트의 추가공정 및 제조를 위해 바로 사용될 수 있는 저비용 및 높은 순도의 칼코부트롤을 제공함으로써 당국 및 실무자의 요구가 충족되었다(식별번호 [0037]-[0039]).

나. 선행발명(갑 제4호증)

1997년에 발간된 Inorganic Chemistry, 제36권 26호 6086~6093면에 게재된 'Synthesis and Structure of a New Macrocyclic Polyhydroxylated Gadolinium Chelate Used as a Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging'이라는 제목의 논문으로, 리간드 1,4,7-트리스(카르복실메틸)-10-(1-(히드록시메틸)-2,3-디히드록시프로필)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸(6)의 합성을 위한 세 가지 접근이 개시되어 있다. 해당 리간드는 안정한 가돌리늄 킬레이트 가도부트롤(1)을 형성하고, 첨가제로 사용되는 칼슘 착체(12)를 제조하기 위해 활용된다는 내용이 기재되어 있다(6086면 참조).

다. 이 사건 심결의 경위

1) 원고는 2015. 4. 13. 이 사건 제3항 발명이 선행발명에 의하여 신규성이 부정된다고 주장하며, 피고를 상대로 특허심판원 2015당2718호로 이 사건 제3항 발명에 대한

특허무효심판을 청구하였다.

2) 그러나 특허심판원은 2016. 12. 28. 이 사건 제3항 발명이 선행발명에 의하여 신규성이 부정되지 아니한다는 이유로 원고의 위 심판청구를 기각하는 심결(이하 '이 사건 심결'이라고 한다)을 하였다.

【인정 근거】 다툼 없는 사실, 변론 전체의 취지

2. 이 사건 심결의 위법 여부

가. 원고 주장의 요지

이 사건 제3항 발명은 선행발명에 비하여 칼코부트롤의 순도를 한정한 것뿐이어서 선행발명과 실질적으로 동일한 조성물이므로, 이 사건 제3항 발명은 선행발명에 의하여 신규성이 부정된다.

나. 이 사건 제3항 발명의 신규성 부정 여부

1) 이 사건 제3항 발명과 선행발명의 구성 대비

구성 요소	이 사건 제3항 발명	선행발명
1	가도부트롤(Gadobutrol)과	가도부트롤(1)의 제조방법(Scheme 1)을 개시(6087~6088면 참조)
2	99.0% 이상의 순도를 갖는 칼코부트롤의 칼슘착물을 포함하는	칼코부트롤(12)의 제조방법(Scheme 3) 및 용도를 개시(6089면 및 6093면) - 순도 한정 없음
3	조영제 조성물	MRI 조영제로서 쓰임(as a contrast agent for Magnetic Resource Imaging)

2) 공통점 및 차이점

이 사건 제3항 발명과 선행발명은 모두 가도부트롤과 칼코부트롤을 포함하는 조영제 조성물이라는 점에서는 같으나, 이 사건 제3항 발명은 칼코부트롤의 순도를 99.0% 이상으로 한정 한 반면, 선행발명은 칼코부트롤의 순도를 한정하지 아니하였다는 점에서 차이가 있다.⁶⁾

3) 차이점에 대한 검토

가) 판단 기준

구성요소의 범위를 수치로써 한정하여 표현한 특허발명이 그 출원 전에 공지된 발명과 비교하여 수치한정의 유무 또는 범위에서만 차이가 있는 경우, 그 한정된 수치 범위가 공지된 발명에 구체적으로 나타나 있거나, 그렇지 않더라도 그러한 수치한정이 그 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 사람(이하 '통상의 기술자'라고 한다)이 적절히 선택할 수 있는 주지·관용의 수단에 불과하고 이에 따른 새로운 효과도 발생하지 않는다면 그 특허발명은 신규성이 부정된다(대법원 2013. 5. 24. 선고 2011후 2015 판결 등 참조). 반면 그러한 수치한정이 통상의 기술자가 적절히 선택할 수 있는 주지·관용의 수단의 범위를 벗어나거나 새로운 효과를 나타내는 경우에는 그 특허발명은 신규성이 부정되지 아니한다.

일반적으로 순도란 어떤 물질 중 주성분인 순물질이 차지하는 비율을 의미하는데, 화학반응에 의하여 획득되는 화합물은 통상 부반응, 출발물질의 미전환 등과 같은 다양한 이유로 불순물을 함유하게 되므로, 통상의 기술자가 필요에 따라 화학적 제조공정을 통하여 얻은 화합물을 다시 정제하여 화합물의 순도를 높이는 것은 유기화학 분

6) 이에 대하여 피고는 선행발명에서 칼코부트롤 순도가 94%라고 주장하나, 이는 선행발명의 문헌에 근거한 것이 아니라 이 사건 특허발명 명세서의 기재에 근거한 것으로 보인다(갑 제2호증, 식별번호 [0004]). 이와 관련하여 이 사건 특허발명의 발명자이자 선행발명의 저자인 Johannes Platzek는 선행발명 당시 코부트롤의 제조방법(scheme 3)에 대한 원데이터(raw data)를 찾을 수 없으며, scheme 3 실험 당시의 칼코부트롤의 순도가 대략 93.4-93.9%였던 것으로 기억한다고 하였다(을 제1호증).

야의 관행이고, 정제 단계에서 순도를 높일 수 있는, 재결정, 증류, 크로마토그래피 등과 같은 저분자 유기반응생성물에 대한 종래 정제방법은 통상의 기술자에게 잘 알려진 지식이다. 따라서 어떤 저분자 화합물과 그 제조방법을 개시한 문헌은 특별한 사정이 없는 한 통상의 기술자가 바라는 모든 수준의 순도의 화합물을 개시한 것으로 보아야 하므로, 특허발명이 선행발명에 비하여 단순히 화합물의 순도를 한정 한 것에 불과한 경우에는 특별한 사정이 없는 한 신규성이 부정된다고 보아야 할 것이다(특허법원 2008. 4. 23. 선고 2007허8627 판결 참조). 그러나 공지된 정제기술에 의하더라도 특허발명에서 한정된 순도의 화합물을 얻을 수 없었고, 그 특허발명에서 비로소 그러한 순도의 화합물을 얻는 기술을 개시하였다면, 그러한 화합물 순도의 한정은 통상의 기술자가 적절히 선택할 수 있는 주지·관용의 수단으로 볼 수 없으므로 그 특허발명은 선행발명에 의하여 신규성이 부정되지 아니한다.

나) 검토

을 제1, 2, 3호증의 각 기재와 변론 전체의 취지에 의하여 인정되는 다음과 같은 사정에 비추어 보면, 이 사건 특허발명의 우선권주장일 이전에 공지된 정제방법으로는 이 사건 제3항 발명에서 한정된 순도 99.0% 이상의 칼코부트롤을 얻을 수 없음이 인정된다. 이러한 점을 위 법리에 비추어 보면 이 사건 제3항 발명에서 칼코부트롤의 순도를 99.0% 이상으로 한정된 것은 통상의 기술자가 적절히 선택할 수 있는 주지·관용의 수단에 해당하지 아니한다고 보아야 할 것이므로, 이 사건 제3항 발명은 선행발명에 의하여 신규성이 부정되지 아니한다.

① 이 사건 특허발명의 명세서에서는 선행발명에 개시된 'HPLC' 공정에 의하면 겨우 약 94%의 순도를 갖는 칼코부트롤을 얻을 수 있으나 추가의 리간드 정제는 리간

드의 양쪽 이온성(zwitterionic)으로 인하여 어렵다고 하였다(식별번호 [0004] 참조).

② 이 사건 특허발명의 명세서에서는 '어떤 pH에서도 부트롤을 결정화할 수 없기 때문에 US 5,595,714에 개시된 결정화 방법으로도 부트롤을 정제할 수 없으며, 결정화할 수 없는 이유는 극성의 차이 또는 수소 결합 형성 능력 때문이거나 글리세롤 효과 때문일 수 있다'고 하였다(식별번호 [0004], [0053]~[0057]).

③ 이 사건 특허발명의 명세서에는 이온 교환 칼럼을 이용한 'HPLC' 방법으로 1차 정제한 후 '결정화' 방법에 의하여 가도부트롤은 99.7% 이상의 순도로 얻을 수 있으나 칼코부트롤은 '산관능성'으로 인하여 가능하지 않다고 하였다(식별번호 [0005] 참조).

④ 에스티팜 주식회사가 발명의 명칭을 '고순도 칼코부트롤의 제조 방법'으로 하여 2015. 9. 7. 출원한 발명의 명세서에도 '선행발명에 따라 합성된 칼코부트롤의 순도가 약 90% 정도에 불과하고, 칼코부트롤은 산관능성으로 인하여 정제가 쉽지 않다'고 하였다(을 제3호증, 식별번호 [7], [8]).

⑤ 반면 이 사건 특허발명 명세서의 실시예 1, 2에는 '순수한 가도부트롤을 탈착물화하여 높은 순도를 갖는 리간드를 얻고, 이를 칼슘이온과 착물화시키고 결정화시킴으로써 HPLC 순도 99% 이상의 칼코부트롤을 얻을 수 있다'고 하였다(식별번호 [0005], [0012]~[0021], 참조).

다. 소결

이 사건 제3항 발명은 선행발명에 의하여 신규성이 부정되지 아니한다. 이 사건 심결은 이와 결론이 같으므로 위법하지 아니하다.

3. 결 론

따라서 이 사건 심결의 취소를 구하는 원고의 청구는 이유 없으므로 이를 기각하기로 하여, 주문과 같이 판결한다.

재판장 판사 오영준

 판사 권동주

 판사 김동규