

특 허 법 원

제 3 부

판 결

사 건 2015허3955 등록무효(특)
원 고 외국회사
피 고 주식회사
변 론 종 결 2016. 5. 19.
판 결 선 고 2016. 7. 1.

주 문

1. 특허심판원이 2015. 5. 18. 2014당38호 사건에 관하여 한 심결을 취소한다.
2. 소송비용은 피고가 부담한다.

청 구 취 지

주문과 같다.

이 유

1. 기초 사실

가. 이 사건 심결의 경위

1) 피고는 2014. 1. 6. 특허심판원에 원고를 상대로, '이 사건 특허발명은 선행발명 1, 2, 3에 의하여 신규성 내지 진보성이 부정되고, 이 사건 특허발명의 청구항들과 발명의 설명에는 구 특허법(2007. 1. 3. 법률 제8197호로 개정되기 전의 것, 이하 '구 특허법'이라 한다) 제42조 제3항 및 제42조 제4항 제1호의 기재불비 사유가 있으므로, 그 등록이 무효로 되어야 한다.'는 이유로 이 사건 특허발명에 대한 등록무효심판을 청구하였다.

2) 특허심판원은 위 심판청구 사건을 2014당38호로 심리하였고, 그 심리 중인 2014. 9. 30. 원고는 청구항 12.를 삭제하는 정정청구를 하였으며, 이에 특허심판원은 위 심판청구 및 정정청구를 함께 심리한 다음, 2015. 5. 18. '원고의 위 정정청구는 적법하므로 이를 인정하고, 이 사건 특허발명은 선행발명 1, 2, 3에 의해서 용이하게 도출할 수 있으므로, 그 진보성이 부정된다.'는 이유로 피고의 위 심판청구를 인용하는 이 사건 심결을 하였다(갑 제3호증).

3) 원고는 2015. 6. 19. 이 법원에 이 사건 심결의 취소를 구하는 소를 제기하였고, 같은 달 22. 특허심판원에 이 사건 특허발명의 청구항 1, 3, 11의 당 중에서 라피노스를 삭제하고, 아미노당 전체를 삭제하며 아미노산 중에서 이소류신, 류신, 알라닌, 글루탐산 또는 아스파르트산을 삭제하고, 청구항 1, 3, 9, 11의 '인간 또는 인간화 단클론성 항체'를 '인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체'로 한정함과 동시에 청구항 12.를 삭제하는 정정심판을 청구하였다.

4) 특허심판원은 위 정정심판을 2015정59호 사건으로 심리한 다음 2016. 2. 19. '이 사건 정정은 명세서 또는 도면에 기재된 사항의 범위 이내의 정정이고, 특허청구범위를 실질적으로 확장하거나 변경하는 것도 아니어서 정정요건을 충족하며,

정정 후 이 사건 특허발명의 청구항 1은 선행발명 1, 2, 3, 7¹⁾로부터 그 구성을 용이하게 도출할 수 있으나, 그 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 사람(이하 '통상의 기술자'라고 한다)이 위 선행발명들로부터 예측할 수 없는 현저히 우수한 안정화 효과를 가지므로, 위 선행발명들에 의해서 그 진보성이 부정되지 아니한다.'는 이유로 정정을 인정하는 심결을 하였고, 위 심결은 그대로 확정되었다(갑 제39호증).

나. 이 사건 정정발명(갑 제2호증)

- 1) 발명의 명칭 : 단클론성 또는 다클론성 항체의 안정한 동결건조 제약학적 조성물
- 2) 국제출원일/우선권주장일/등록일/등록번호 : 1997. 11. 19./1996. 11. 19./2005. 9.

5./제514207호

- 3) 특허권자 : 원고

- 4) 발명의 내용

가) 기술분야

본 발명은 당 또는 아미노당, 아미노산 및 계면활성제를 안정화제로서 함유한, 단클론성 또는 다클론성 항체의 동결건조 제약학적 제제에 관한 것이다[0001].

나) 종래기술의 문제점

일반적으로 액체 제제는 상이한 기후 영역으로 이동될 때 또는 부적절한 저장(예컨대, 냉회로의 차단)에 의해 상승된 온도에서, 단백질 또는 단백질 응집물이 저장 중에 시간이 지나면 침전할 수 있으므로 저장 중 안정성 때문에 최적 용액이지 못하고, 따라서 용액은 단백질 함량이 감소하고 혼탁해질 수 있다, 그러므로, 이러한

1) 선행발명 7은 정정심판 2015정59호 사건에서는 비교대상발명 4로 제출되었다.

경우, 문제없이 용액을 사용하는 것은 불가능하다[0010]. 반대로 동결건조 제제의 경우에 물의 제거는 분해 생성물(예컨대, 탈아미드화 및 가수분해에 의한 것)의 형성 및 응집물 형성을 최소화한다[0011]. 활성 성분으로서 특정 항체를 함유한 동결건조 제제도 문헌으로부터 공지되어 있지만, 이들은 안정화의 문제에 관한 충실한 보고가 없다. 즉, WO 93/00807호에는 …(중략)… 그러나 상기 제제의 단점은, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 고분자 화합물의 첨가가 체내에 축적을 일으킬 수 있고, 이는 생분해가 없다면 독성을 나타낼 수 있는 부작용이 있다는 점이다. 또한, 공지된 바와 같이, 중합체는 물 질량에 따라 항원으로도 작용할 수 있다[0012]. 중합체(예컨대 PEG 또는 젤라틴) 및 단백질(예컨대, 혈청 알부민)은 이들의 기원 및 물리화학적 특성으로 인해 어떤 위험이 있을 수도 있고, 과민성 속(shock)의 정도에까지 이르는 알러지 반응을 일으킬 수 있다. 사람 또는 동물에서 유래하는 단백질 뿐만 아니라 세포 배양으로부터 수득된 단백질은 바이러스 감염이 있을 수 있는 위험을 수반한다. 그러나 분석적으로 검출하기 어려운 다른 단백질 유사 오염은 그 특성으로 인해 사람에게 있어 면역 반응을 일으킬 수 있다[0019]. 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 젤라틴과 같은 중합성 화합물의 첨가는 체내에 축적을 일으켜 생분해가 없다면 독성이 있을 수 있는 부작용을 수반할 수 있다[0020]. 이와 대조적으로, 다른 첨가제 없이 당만을 사용하는 것도 동결건조할 때 항상 적당한 보호 효과를 보장하지는 않는다[0021].

다) 기술적 과제

본 발명의 목적은 상기에 언급한 중합체 또는 단백질성 제약학적 보조 물질이 실

질적으로 없는 단클론성 또는 다클론성 항체의 안정한 약제를 제공하는 것이다. 이는 특히, 동결 및 해동 과정에 대해, 또는 반복적인 동결 및 해동 과정에 대해 약한 항체에 적용된다[0022].

라) 과제해결 수단

놀랍게도, 당 또는 아미노당, 아미노산 및 계면활성제가 첨가제로서 함유될 때 단클론성 또는 다클론성 항체의 안정한 제약학적 동결건조제가 수득됨을 발견하였다. 동결건조제는 바람직하게는 a) 항체, b) 당 또는 아미노당, c) 아미노산, d) pH 값을 조절하기 위한 완충제 및 e) 계면활성제로 구성된다. 한 가지 또는 상이한 두 가지 아미노산만을 함유한 동결건조제가 특히 바람직하다[0023]. 본 발명에 사용되는 당은 단당류, 이당류 또는 삼당류일 수 있다. 단당류로는 글루코스, 만노스, 갈락토스, 프룩토스 및 소르보스를 고려할 수 있다. 이당류로는 수크로스, 락토스, 말토스 또는 트레할로스를 고려할 수 있다. 삼당류로는 바람직하게는 라피노스가 사용된다. 본 발명에 따라, 특히 바람직하게는 수크로스, 락토스, 말토스, 라피노스 또는 트레할로스가 사용된다[0029]. 본 발명에 따라 사용되는 아미노산은 아르기닌, 리신, 히스티딘, 오르니틴 등과 같은 염기성 아미노산이고, 아미노산은 바람직하게는 이들의 무기염의 형태(바람직하게는 인산염, 즉 인산 아미노산의 형태)로 사용된다[0031]. 고려할 수 있는 계면활성제는 제약학적 제제에 통상적으로 사용되는 모든 계면활성제이고, 바람직하게는 폴리소르베이트 및 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 중합체, 예컨대 트윈(Tween, 등록상표)이다[0034].

마) 실시예 ([0060] 내지 [0202])

실시에	제제	항체	당 또는 아미노당	아미노산	계면활성제	안정화정도
1		HBV MAb 15mg/ml	×	×	×	불안정함
2	1	HBV MAb 2mg/ml	수크로스	아르기닌	트윈20	안정함
	2	HBV MAb 2mg/ml	말토스	아르기닌	트윈20	
	3	HBV MAb 2mg/ml	N-메틸글루코사민	아르기닌	트윈20	
2a	1	HBV MAb 2mg/ml	수크로스	아르기닌	트윈20	안정함
	1a	HBV MAb 8mg/ml	수크로스	아르기닌	트윈20	
3	4	HBV MAb 2mg/ml	수크로스	×	×	불안정함
4	5	HBV MAb 2mg/ml	수크로스	오르니틴	트윈20	안정함
	6	HBV MAb 2mg/ml	수크로스	류신	트윈20	안정함
	7	HBV MAb 2mg/ml	수크로스	아스파르트산	트윈20	대체로 안정함
5	8(pH5)	HBV MAb 2mg/ml	수크로스	아르기닌	트윈20	안정함
	9(pH6.5)	HBV MAb 2mg/ml	수크로스	아르기닌	트윈20	
	10(pH8)	HBV MAb 2mg/ml	수크로스	아르기닌	트윈20	
6	11	HBV MAb 2mg/ml	수크로스	아르기닌	플루로닉F68	안정함
7	12	HBV MAb 2mg/ml	만니톨	아르기닌	트윈20	불안정함
8	13	HBV MAb 2mg/ml	×	아르기닌	×	불안정함
9	14	HBV MAb 2mg/ml	수크로스	아르기닌	×	불안정함
10	15	셀렉틴 MAb 2mg/ml	수크로스	아르기닌	트윈20	안정함
11	16	L-NGFR MAb 0.25mg/ml	수크로스	아르기닌	트윈20	안정함

5) 청구범위(2015정59 정정심결에 의하여 확정된 것)

【청구항 1】 수크로스, 말토스, 또는 트레할로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 당; 아르기닌, 라이신, 히스티딘 또는 오르니틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산; 및 폴리소르베이트 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 계면활성제를 함유한 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체의 안정한 동결건조 제약학적 제제(이하 위 정정심결에 의해 확정된 이 사건 특허발명의 청구항 1을 '이 사건 제1항 정정발명'이라 하고, 나머지 청구항도 같은 방식으로 부르며, 위 정정심결에 의하여 확정된 이 사건 특허발명 전체를 부를 때에는

'이 사건 정정발명'이라 한다).

【청구항 4 내지 7, 12】 각 삭제

【청구항 2, 3, 8 내지 11】 [별지] 기재와 같다.

다. 선행발명들

1) 선행발명 1(갑 제4호증)

선행발명 1은 1996. 9. 공개된 Pharmaceutical Research, 제13호, 제9권, S-78면(BIOTEC 2008 부분)에 게재된 '항-IgE 인간화 단클론성 항체의 동결건조 제제의 안정화에 대한 당 및 완충첨가제의 효과'에 관한 것으로, 다음과 같은 내용이 기재되어 있다.

- ▶ 목적 : 당 및 완충제가 인간화 단클론성 항체의 동결건조 제제의 안정성에 미치는 영향을 평가한다.
- ▶ 결과 : 수용성 항체 응집물은 동결건조항체의 저장 시 발견되는 초기의 분해산물이다. pH 6의 히스티딘 완충제는 항체의 응집을 최소화하였다. 응집이 억제되지 않는 제형 pH에서 만니톨, 락토스, 말토스, 트레할로스, 수크로스를 동결건조보호제로서 평가하였다. 실험된 당들 중 만니톨을 제외하고 모든 당이 응집을 억제하였다.
- ▶ 결론 : 히스티딘 완충제와 비환원성 이당류를 함유하는 항체 동결건조 제제는 저장에 따른 수용성 항체의 응집을 최소화하였다.

2) 선행발명 2(갑 제5호증)

선행발명 2는 1992년 발간된 '단백질 의약품의 안정성, 파트 B: 생체 내 분해경로 및 단백질 안정화를 위한 전략'이라는 서적 중 209~233면의 chapter 7에 게재된 '단백질 의약품 제제의 소개'에 관한 것으로, 다음과 같은 내용이 기재되어 있다.

- ▶ 제제는 단순한 것이 바람직하다. 왜냐하면 추가된 첨가제가 약물과 상호작용 및 내재된 불안정성의 발현 가능성을 높이기 때문이다(215면 아래에서 4~1행).
- ▶ 역사상 당, 아미노산, 계면활성제 및 지방산을 포함하는 몇 가지 다른 분자 타입들이 단백질 제제의 안정화제로서 사용되어 왔다(216면 5~7행).
- ▶ 아미노산은 단백질의 표면 흡착을 감소시킨다. Miutani(1981)는 지방족 또는 방향족 아미노산이 아닌 산성 아미노산들이 실리콘 코팅된 유리에 헤모글로빈, 혈청글로불린 및 라이소자임의 흡착을 억제한다고 보고하였다(216면 아래에서 1행 ~ 217면 1~3행).
- ▶ 아미노산은 응집도 억제한다. 인간 혈청에서 분리된 감마글로불린 용액은 응집하여 침전을 형성하는 경향이 있다. Coval(1978, 1979)은 유기산, 글리신 및 동결건조 시에는 만니톨을 사용하여 양호한 안정성을 가지는 응집되지 않는 용액을 얻었다. 또한, Takagi and Mastuo(1980)는 아르기닌 및 라이신을 정맥주사용 면역글로불린 제제의 안정화제로 사용하였다. 오르니틴, 아스파르트산, 글루탐산, 알라닌 및 글리신은 안정화시키지 못했다(217면 4~10행).
- ▶ 계면활성제가 보통 단백질 변성과 관련이 있다고 알려져 있지만 몇몇 상황에서는 제형연구자들에게 유용성이 발견되어 왔다(218면, 4.1.4. 계면활성제 부분 1~3행).
- ▶ 단백질은 계면에서 농축되는 경향이 있고, 공기/액체의 계면에서 단백질의 단층이 형성되며 3차 구조의 비가역적인 폴림으로 인하여 재용해되지 않게 되는데, 단백질

용액을 흔들 경우 탁도가 증가하는 것은 이러한 단백질의 특성에 기인한다(218면 4.1.4. 계면활성제 부분 10~13행). 계면에서의 변성을 막기 위하여 폴록사머 188(플루로닉 68) 또는 폴리소르베이트가 주사용 제형에 사용되었다(Coval, 1979). 이 저자는 큰 구형 혈청 단백질을 동결건조제형으로 제형화할 때 재구성하기 위해서는 낮은 농도의 폴리소르베이트 80이 필요하다는 것을 발견하였다(218면 4.1.4. 계면활성제 부분 13~18행).

▶ 감마글로불린은 특히 용액에서 불안정하고 가시적인 불용성 단백질 입자를 형성시킨다. Fernandes와 Lundblad(1980, 1981)는 말토스가 이러한 반응을 막는다는 것을 밝혔다(219면 4.1.6. 폴리올 부분 7~8행).

3) 선행발명 3(갑 제6호증)

선행발명 3은 1994. 7. 7. 공개된 국제공개특허공보 제94/14465호에 게재된 'G-CSF의 안정한 동결건조된 약제학적 제제'에 관한 것으로, 그 명세서에 다음과 같은 내용이 기재되어 있다.

▶ 안정화 성분으로서 말토스, 라피노스, 수크로스, 트레할로스 또는 아미노당을 함유하는 G-CSF의 동결건조된 약제학적 제제에 관한 것이다(요약). 놀랍게도 본 발명의 범주 내에서 말토스, 라피노스, 수크로스, 트레할로스 또는 아미노당이 첨가제로 사용될 때 약제학적 제제의 안정한 형태가 제조될 수 있음이 발견되었다(4면 마지막 단락).

▶ 특정 실시예에서 말토스, 라피노스, 수크로스, 트레할로스 이외에도 아미노산을 함유하는 제제가 제공된다. 염기성 아미노산, 예컨대 아르기닌, 라이신, 오르니틴 등과 같은 아미노산, 예컨대 글루탐산, 아스파르산 등과 같은 산성의 아미노산 및 또한

페닐알라닌, 티로신, 트립토판 등과 같은 방향족 아미노산이 특히 고려된다(6면 세 번째 단락).

▶ G-CSF와 플루로닉 F68, 말토스 및 아르기닌을 포함하는 동결건조제형 6 및 7(실시예 4), G-CSF와 폴리소르베이트 80, 말토스 및 아르기닌을 포함하는 동결건조제형 5, 19, 21, 25 내지 33(실시예 6 내지 8, 10 내지 12 및 14), G-CSF와 폴리소르베이트 80, 아르기닌 및 수크로스 또는 트레할로스를 포함하는 동결건조제형(실시예 9)이 안정하다는 것을 알 수 있는 실험결과들이 개시되어 있다.

4) 선행발명 4(갑 제7호증)

선행발명 4는 1988년 반포된 간행물인 Journal of Parenteral Science & Technology, 제42호, Supplement S4~S23면에 게재된 '단백질 및 펩티드의 비경구 투여 제제화 : 안정성'에 관한 것으로, 다음과 같은 내용이 기재되어 있다.

▶ 당, 아미노산, 계면활성제 및 지방산과 같은 다양한 타입의 분자들이 단백질 및 펩티드 제품이 분해되는 것을 막아 안정화시키기 위하여 사용되어 왔다(S9 우열 IV. 부분 5~8행).

▶ 아미노산은 다양한 이유로 안정화제로 사용되어 왔다. 킬레이팅제로서, 표면흡착 방지제로서, 응집 형성 억제제로서, 열변성 방지제 등으로서 사용되어 왔다(S12면 좌열 B. Amino Acids 부분 ~ S13면 좌열). Coval(1979)은 pH 조정을 위한 유기산, 혈청 알부민 형태의 추가적인 단백질, 아미노산인 글리신, 동결건조를 위한 만니톨을 이용하여 응집과 항보체 활성이 낮은 면역글로불린 G 용액을 제조하였다. 저자는 구체적으로 알부민이 첨가되었는지 설명하지 않았으나, 아미노산 및 단백질이 응집형성을 저해함으로써 용액 내의 다른 단백질을 안정화시킨다는 것을 인식할 수

있다(S12면 우열 세 번째 단락, c 부분).

▶ Takagi(1980)은 안정한 정맥 주사용 면역글로불린 G 제제를 제조하기 위하여 아르기닌 또는 라이신을 안정화제로 첨가하였는데, 오르니틴, 아스파르트산, 글루탐산, 알라닌 및 글리신은 아무런 안정화 효과가 없었다(S12면 우열 네 번째 단락).

▶ 아르기닌, 라이신, 히스티딘을 아스코르브산 옥시다아제 제제의 안정화제로 사용한 예가 개시되어 있다(S14면 TABLE II).

▶ 계면활성제를 추가하면 계면간의 장력을 줄임으로써 단백질의 폴림 경향성을 감소시키거나 계면에 존재하는 단백질의 양을 감소시키기 위해서 단백질을 용해시킬 수 있다. 단백질 변성을 예방 또는 감소시키기 위하여 폴록사머 188(플루로닉 68)이나 폴리소르베이트와 같은 계면활성제를 주사용 제제에 가한다. 최근 FDA가 승인한 Orthoclone OKT® 3, 치료적 단클론 항체 제제는 안정화제로서 폴리소르베이트 80이 0.02%의 농도로 사용되었다(S15면 좌열 두 번째 단락).

▶ 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 중합체 등의 계면활성제를 인터류킨-2, 인슐린, 유리카제, 조직플라스키노겐 활성화자, 종양괴사인자 등의 안정화제로 사용한 제제의 예들이 개시되어 있다(S14면 TABLE III).

▶ 말토스를 포함하는 정맥주사용 제제는 단백질의 침전을 최소화한다. 말토스는 감마글로불린이 침전 저항 능력을 현저하게 개선시키고 이러한 효과는 당 농도와 비례하고 글리신에 의해 증가된다(S16면 좌열 Polyol 부분 네 번째 단락).

▶ 수크로스, 트레할로스, 말토스 등을 피브리노젠, 퍼옥시다제-결합 항체, 응고인자, 면역감마글로불린등의 안정화제로 포함하는 제제의 예들이 개시되어 있다(S19면 TABLE V).

5) 선행발명 5(을 제5호증)

선행발명 5는 1995. 9. 19. 공개된 일본공개특허공보 특개평7-24266호에 게재된 '면역억제제'에 관한 것으로, 다음과 같은 내용이 기재되어 있다.

- ▶ 본 발명은 항체를 유효성분으로 하는 면역 억제제에 관한 것이다. 또한 상세하게는 인간 뉴클레올린에 대해서 특이적으로 반응하는 항체를 유효성분으로서 포함한 면역 억제제에 관한 것이다[0001]. 본 발명은 액상 제제 혹은 동결건조 제제로 조제할 수 있고 필요에 따라 약제학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 안정화제, 등장화제, 완충제를 첨가물로서 포함할 수 있다. 바람직한 첨가물로서 말토오스 등의 당류나 폴리소르베이트 등 계면활성제, 인간혈청 알부민 등의 단백질, 글리신 등의 아미노산, 염화나트륨 등의 염류를 들 수 있다[0012].
- ▶ 뉴클레올린 항체, 폴리소르베이트, 염화나트륨, 인산완충용액으로 이루어진 용액을 무균적으로 조제한 동결건조제가 개시되어 있다(실시예 4 내지 6, [0050], [0051]).

6) 선행발명 6(을 제2호증)

선행발명 6은 1986. 7. 1. 공고된 미국특허공보 제4,597,966호에 게재된 '히스티딘으로 안정화된 면역글로불린 및 그 제조방법'이라는 명칭의 발명인데, 선행발명 6은 인체에 투여하기 위한 안정하고 고도로 정제된 면역글로불린 G 제제에 관한 것으로(컬럼 1 첫 번째 단락), 정제된 인간 감마글로불린 동결건조제제를 안정화시키기 위하여 히스티딘과 글리신을 함유하는 제제와 글리신과 말토스를 함유하는 제제가 개시되어 있다(컬럼 9, TABLE I 및 컬럼 10 TABLE II의 제제 K).

7) 선행발명 7(갑 제14호증)

선행발명 7은 1994. 4. 14. 공개된 국제공개특허공보 WO 94/7510호에 게재된

- ▶ 응고인자 VIII 및 폴록사머, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80과 같은 비이온계면활성제를 안정화제로 포함하는 신규한 조성물에 관한 발명으로 본 발명의 조성물은 염화나트륨, 염화칼슘, L-히스티딘 및/또는 당 또는 당알코올을 포함한다(요약).
- ▶ 히스티딘을 포함하는 인자 VIII 동결건조물은 재구성 후 단백질이 300IU/ml 중에서 69IU/ml만이 회수되었으나, 폴리소르베이트 80이 0.001 또는 0.01% 추가된 제제는 각각 133IU/ml, 228IU/ml가 회수된 실험결과가 있다(실시예 2).
- ▶ 인자 VIII, 히스티딘, 폴리소르베이트 80, 수크로스를 포함하는 제제(11A)가, 수크로스를 빼고 인자 VIII, 히스티딘, 폴리소르베이트 80을 포함하는 제제(11B)와 단백질 회수율 및 안정성에 차이가 없다는 것을 보여주는 실험결과가 기재되어 있다(실시예 11).

'혈액응고인자 VIII 제제를 포함하는 조성물, 그 제조과정 및 안정화제로서의 계면활성제의 사용'에 관한 것으로, 다음과 같은 내용이 기재되어 있다.

2. 당사자들의 주장 및 쟁점

가. 원고 주장의 요지

1) 이 사건 정정발명은 다음과 같은 이유로 선행발명들로부터 그 신규성 및 진보성이 부정되지 않는다고 할 것이다.

가) 선행발명 1은 계면 흡착 억제 작용이 있는 성분인 당이나 아미노산을 이미 포함하고 있고, 응집물이 최소화되어 안정한 상태라고 나타나 있으며, 이 사건 정정발명의 우선일 이전에는 계면활성제를 추가하는 것에 대하여 부정적으로 개시하는 문헌이 다수 공지되어 있었으므로, 선행발명 1에 계면활성제를 추가하는 것이 통상의

기술자에게 용이하다고 볼 수 없다.

나) 단백질 제제의 안정성은 단백질의 물리화학적 특성에 좌우되는데, 선행발명 3의 G-CSF는 인간 또는 인간화 항체와 상이한 물리화학적 특성을 가지는 단백질로서 이에 대한 제제 안정성이 인간 또는 인간화 항체에서도 달성될 수 있다고 볼 수 없으므로, 선행발명 3으로부터 이 사건 정정발명의 진보성을 부정할 수 없고, 통상의 기술자가 선행발명 1에 선행발명 3을 결합하는 것도 용이하지 않다.

다) 선행발명 5는 폴리소르베이트, NaCl 및 PBS 조합을 사용한 제제만 구체적으로 개시하고 있고, 추가될 수 있는 안정화제로서 다양한 당 또는 아미노산을 단순히 나열하고만 있을 뿐이며, 선행발명 5는 신규한 쥐 항체의 의약품도발명에 대한 것으로 동결건조 제제의 안정화효과를 개시하고 있지도 아니하므로, 선행발명 5로부터 이 사건 정정발명의 안정화제 조합을 용이하게 도출할 수 없다.

라) 이 사건 정정발명의 우선일 당시 품목 허가된 단클론성 항체 제제들은 계면활성제를 포함하는데도 불구하고 투약 직전 여과가 필요할 정도로 제제의 안정성에 문제가 있었는데 반해, 이 사건 정정발명의 특정 안정화제 조합은 투약 직전 여과가 필요 없을 정도로 매우 탁월한 안정화 효과가 인정된다.

2) 이 사건 정정발명의 특징은 신규한 안정화제 조합을 최초로 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체에 사용한 데에 있는 것이지, 이미 알려진 안정화제 조합을 최적화한 데에 있는 것이 아니므로, 상세한 제제 조건까지 특허청구범위에 기재해야 하는 것은 아니고, 상세한 조건의 조합이 다양하여 이를 특허청구범위에 간결하고 명확하게 기재할 방법도 없다. 또한, 발명의 상세한 설명에 안정화 제제에 대한 상세한 제제 조건이 충분히 기재가 되어있다면 기재요건은 만족한 것으로 보아야 하고

특허청구범위에 제제 조건을 모두 한정하도록 하는 것은 실무에도 반한다. 따라서 이 사건 정정발명은 명세서 기재요건을 위반한 것이라고 볼 수 없다.

나. 피고 주장의 요지

1) 이 사건 제1항 정정발명은 선행발명 1과는 계면활성제를 더 포함한 것에만 차이가 있을 뿐인데, 항체를 비롯한 단백질 제제의 동결건조 제제를 용액제제로 재구성할 때 계면에서의 단백질 변성 및 혼탁 방지를 위해 계면활성제를 사용하는 것은 주지관용기술이므로, 이 사건 제1항 정정발명은 선행발명 1에 의해서 그 신규성이 부정되고, 가사 그렇지 않더라도 선행발명 1로부터 극히 용이하게 발명할 수 있어 그 진보성이 부정된다.

2) 이 사건 제1항 정정발명은 다음과 같은 이유로 선행발명들에 의하여 용이하게 도출할 수 있고, 선행발명들로부터 예측하기 어려운 현저히 우수한 효과를 갖는다고 할 수 없으므로, 선행발명들에 의하여 그 진보성이 부정된다.

가) 선행발명 1은 계면활성제의 구성을 제외하고는 이 사건 제1항 정정발명의 구성을 모두 포함하고 있다. 선행발명 1의 항체 안정화 제제의 동결건조 후 가용성 응집물의 최소화 효과에도 불구하고 여전히 남아 있을 수 있는 비가용성 응집물의 문제를 해결하고, 동결건조된 항체를 재구성할 때 일어날 수 있는 액체/공기, 고체/액체 계면에서의 항체의 응집 및 흡착으로 인한 문제를 막기 위하여, 동결건조 제제의 최종 제형을 결정할 때 다른 안정화제의 추가를 모색할 동기가 충분히 존재한다. 그런데 선행발명 2 내지 5, 7에는 계면활성제를 사용하여 계면에서의 단백질의 응집 및 흡착을 방지함으로써 안정화 효과를 나타내는 것이 개시되어 있으므로, 이 사건 제1항 정정발명은 선행발명 1에 선행발명 2 내지 5, 7 중 어느

하나를 결합하여 용이하게 도출할 수 있다.

나) 선행발명 5에는 항-인간뉴클레오린 단클론성 항체, 계면활성제인 폴리소르베이트, 염화나트륨 및 인산완충용액으로 제조된 동결건조 제제가 개시되어 있고, 필요에 따라 말토스 등의 당류나 글리신 등의 아미노산 등을 첨가할 수 있다고 기재되어 있어, 이 사건 제1항 정정발명의 구성을 모두 포함하고 있다. 다만, 선행발명 5는 아미노산의 종류를 단순히 글리신 등으로 기재하고 있으나, 선행발명 3에는 G-CSF의 안정한 동결건조제에 아미노산으로 아르기닌을 추가하는 구성, 선행발명 6에는 인간감마글로불린 동결건조제에 아미노산으로 히스티딘을 추가하는 구성이 나타나 있다. 따라서 이 사건 제1항 정정발명은 선행발명 5에 의하여 또는 선행발명 5에 선행발명 3, 6 중 어느 하나를 결합하여 용이하게 도출할 수 있다.

다) 선행발명 3에는 G-CSF의 안정한 동결건조제에 아르기닌, 수크로스, 말토스, 트레할로스, 폴리소르베이트, 플루로닉을 포함하는 구성이 나타나 있으므로, 이 사건 제1항 정정발명은 선행발명 3에 의하여 용이하게 도출할 수 있다.

라) 선행발명 1에는 히스티딘 완충제와 당(수크로스 또는 트레할로스)을 포함하는 인간화 단클론성 항체의 동결건조 제형의 저장 기간 동안 가용성 응집물 형성이 최소화되었다고 기재되어 있다. 그리고 선행발명 2, 4에는 단백질의 계면에서의 변성을 막기 위하여 계면활성제가 사용된다고 기재되어 있고 선행발명 3, 7에는 그 실시예에서 계면활성제가 포함된 제제가 그렇지 않은 제제에 비하여 응집물 형성이 적고 안정성이 있는 것으로 나타나 있다(선행발명 3의 실시예 3, 제형 4, 5 및 선행발명 7의 실시예 1 내지 3). 그렇다면, 통상의 기술자는 선행발명 1에 선행발명 2, 3, 4, 7 중 어느 하나의 결합을 통하여, 선행발명 1의 히스티딘과 이당류에 계면활성제를

추가하면 당 및 아미노산만을 포함하는 경우보다 제제가 더욱 안정해져 동결건조제제의 보관 시 항체의 응집물이 감소되고, 단백질 회수율이 향상될 것으로 충분히 예측할 수 있다고 할 것이다.

3) 이 사건 정정발명은 다음과 같은 이유에서 명세서의 기재요건을 갖추지 못한 것이므로 그 등록이 무효로 되어야 한다.

가) 이 사건 정정발명의 명세서에는, ① 항체 동결건조제제의 안정화에 영향을 미치는 항체의 농도, 안정화제 성분들의 함량 및 비율, 완충제, pH 조건 등이 제한적으로 사용된 실시예만 기재되어 있고, 20mg/ml 이상의 고농도 항체에 대하여는 전혀 기재가 없는데, 이 사건 제1항 정정발명은 이러한 함량비나 조건들에 대하여 한정하고 있지 않아, 실시예로 보여진 효과와 동등한 효과를 가지지 않는 범위까지도 광범위하게 포함하고 있다. 그리고 ② 이 사건 제1항 정정발명으로 인하여 가능한 안정화제 조합은 24가지인데 그 명세서의 실시예에 의해 뒷받침되는 조합은 4가지에 불과하고, 트레할로스, 히스티딘, 라이신을 포함하는 구체적인 제제예를 전혀 제시하고 있지 않다. 또한 ③ 이 사건 제1항 내지 제3항, 제8항 내지 제11항 발명에 기재된 '안정한'이라는 표현의 의미는 냉장온도, 실온 및 그 보다 더 높은 온도에서 1년 내지 2년 이상 저장된 후 용액으로 재구성되었을 때 입자크기가 10 μ m를 초과하는 6000개 미만의 입자 및/또는 25 μ m를 초과하는 600개 미만의 입자만이 검출되는 정도의 것으로 해석되는데, 이 사건 정정발명의 명세서에서 재구성 용액의 입자와 관련한 실험결과는 응집물 % 수치 및 재구성 용액의 탁도 단위로써만 표현되어 있을 뿐, 상기 '입자 크기'와의 관련성이 구체적으로 설명되어 있지 아니하고, 실시예에서는 4주, 13주간 보존하였을 때의 실험결과만 제시되어 있을 뿐이어서 1년 내지 2년 이상의 기간 동안

안정한 제제로 유지되는지 알 수 없다. 따라서 이 사건 정정발명은 그 명세서가 발명을 용이하게 실시할 수 있도록 기재된 것이 아닐 뿐만 아니라, 실시예의 실험결과에 의하여 뒷받침된다고 하기 어려우므로, 구 특허법 제42조 제3항, 제4항 제1호 각 규정에 위배된다.

나) 이 사건 정정발명의 명세서에는 '안정한' 동결건조 제제에 대하여 다양한 정의를 내리고 있는데(갑 제2호증 문단번호 [0024], [0025], [0060] 내지 [0064]), 이 사건 제1항 정정발명의 '안정한 동결건조 제약학적 제제'가 명세서의 다양한 정의들 중에서 어느 것에 해당되는지 불명확하므로, 이 사건 제1항 정정발명은 그 보호받고자 하는 범위가 명확하게 기재되지 아니하여 구 특허법 제42조 제4항 제2호에도 위배된다.

다) 항체의 표면에 노출된 아미노산 분포 등 각각의 항체가 가지는 개별적인 특징을 비롯하여, 글리코실레이션 패턴, 번역 후 변형 등 상당히 다양한 요인들이 항체의 안정성에 영향을 미치므로(을 제13, 22, 26, 27호증), 통상의 기술자가 실시예에 기재된 2~3종의 항체에 관한 제제의 조성으로부터 이 사건 정정발명에 포함된 모든 항체의 효과를 이해하고 그에 적합한 조건을 정하여 발명을 용이하게 실시할 수 없으므로, 구 특허법 제42조 제3항 규정에 위배된다.

다. 쟁점의 정리

결국, 이 사건의 쟁점은, 이 사건 정정발명이 (i) 선행발명 1에 의해서 신규성 내지 진보성이 부정되는지 여부, (ii) 선행발명 1에 선행발명 2 내지 5, 7 중 어느 하나의 결합에 의하여, 또는 선행발명 5에 의하거나 선행발명 5에 선행발명 3, 6 중 어느 하나의 결합에 의하여, 또는 선행발명 3에 의하여 그 진보성이 부정되는지 여부, (iii) 이 사건 정정발명의 명세서가 구 특허법 제42조 제3항 및 제4항 제1, 2호의

기재요건을 위배하는 것인지 여부로 요약할 수 있다.

3. 이 사건 제1항 정정발명의 신규성 내지 진보성 여부

가. 선행발명 1과의 대비

1) 이 사건 제1항 정정발명과 선행발명 1의 대응관계

	이 사건 제1항 정정발명	선행발명 1(갑 제4호증)
	<p>수크로스, 말토스, 또는 트레할로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 당; 아르기닌, 라이신, 히스티딘 또는 오르니틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산; 및 폴리소르베이트 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 계면활성제를 함유한 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체의 안정한 동결건조 제약학적 제제</p>	<p>목적 : 당 및 완충제가 인간화 단클론성 항체의 동결건조 제제의 안정성에 미치는 영향을 평가한다.</p> <p>o 결과 : 수용성 항체 응집물은 동결건조항체의 저장 시 발견되는 초기의 분해산물이다(6~8행). pH 6에서 히스티딘 완충액은 항체의 응집을 최소화하였다. 응집을 억제하지 못하는 pH에서 만니톨, 락토스, 말토스, 트레할로스, 수크로스를 동결건조보호제로서 평가하였다(8~12행). 실험된 당들 중 만니톨을 제외하고 모든 당이 응집을 막았다(12~13행).</p> <p>o 결론 : 히스티딘 완충제와 비환원성 이당류를 함유하는 항체 동결건조 제제는 저장에 따른 수용성 항체의 응집을 최소화하였다(19~22행).</p>

2) 공통점 및 차이점

이 사건 제1항 정정발명과 선행발명 1은 수크로스, 말토스 또는 트레할로스와 히스티딘을 포함하는 인간화 단클론성 IgG²⁾ 항체의 동결건조 제약학적 제제라는 점에서 동일하고, 다만 선행발명 1에는 폴리소르베이트 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는

2) 선행발명 1에는 인간화 항체가 IgG 형태라고 명시되어 있지 않지만 대부분의 인간화 항체는 IgG 형태이므로 선행발명 1의 인간화 항체는 IgG 항체라고 봄이 상당하다.

계면활성제를 포함하고 있지 않다는 점에서 이 사건 제1항 정정발명과 차이가 있다.

3) 차이점에 대한 검토

가) 갑 제5, 6, 7, 14호증, 을 제3, 4, 5호증의 각 기재에 변론 전체의 취지를 종합하면, 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 '단백질 제제의 안정한 동결건조 제제를 제조함에 있어서 계면활성제를 사용하는 것'과 관련하여 다음과 같은 내용이 공지된 사실을 인정할 수 있다.

(1) 선행발명 2(갑 제5호증)에는 “계면활성제가 보통 단백질 변성과 관련이 있다고 알려져 있지만 몇몇 상황에서는 제형 연구자들에게 유용성이 발견되어 왔다(218면 4.1.4. 계면활성제 부분). 단백질은 계면에서 농축되는 경향이 있고, 공기/액체의 계면에서 단백질의 단층이 형성되며 3차 구조의 비가역적인 풀림으로 인하여 채용해되지 않게 되는데, 단백질 용액을 흔들 경우 탁도가 증가하는 것은 이러한 단백질의 특성에 기인한다(218면 4.1.4. 계면활성제 부분 1~3행). 계면에서의 변성을 막기 위하여 폴록사머 188(플루로닉 68) 또는 폴리소르베이트가 주사용 제형에 사용되었다(Coval, 1979). 이 저자는 큰 구형 혈청 단백질을 동결건조제형으로 제형화할 때 재구성하기 위해서는 낮은 농도의 폴리소르베이트 80이 필요하다는 것을 발견하였다(218면 4.1.4. 계면활성제 부분 15~18행).”라고 기재되어 있다.

(2) 선행발명 3(갑 제6호증)에는 G-CSF와 플루로닉 F68, 말토스 및 아르기닌을 포함하는 동결건조제형 6 및 7(실시예 4), G-CSF와 폴리소르베이트 80, 말토스 및 아르기닌을 포함하는 동결건조제형 5, 15, 19, 21, 25 내지 33(실시예 6 내지 8, 10 내지 12 및 14), G-CSF와 폴리소르베이트 80 및 아르기닌과, 수크로스 또는 트레할로스를 함유하는 동결건조제형(실시예 9)이 안정하다는 것을 알 수 있는 실험결과들이 개시되어 있다.

(3) 선행발명 4(갑 제7호증)에는 “계면활성제를 추가하면 계면간의 장력을 줄임으로써 단백질의 풀림 경향성을 감소시키거나 계면에 존재하는 단백질의 양을 감소시키기 위해서 단백질을 용해시킬 수 있다. 단백질 변성을 예방 또는 감소시키기 위하여 폴록사머 188(플루로닉 68)이나 폴리소르베이트와 같은 계면활성제를 주사용 제제에 가한다. 최근 FDA가 승인한 Orthoclone OKT® 3, 치료적 단클론 항체 제제는 안정화제로서

폴리소르베이트 80이 0.02%의 농도로 사용되었다(S15면 좌열 두 번째 단락).“라고 기재되어 있고, 표 3에 실험예들로 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 중합체 등의 계면활성제를 인터류킨-2, 인슐린, 유리카제, 조직플라스키노겐 활성화자, 종양괴사인자 등의 안정화제로 사용한 제제의 예들이 개시되어 있다(S14면 TABLE III).

(4) 선행발명 5(을 제5호증)에는 인간 뉴클레오린에 대한 항체, 폴리소르베이트, 염화나트륨, 인산완충용액으로 이루어진 용액을 무균적으로 조제한 동결건조제가 개시되어 있고(실시예 4 내지 6, [0050], [0051]), “필요에 따라서 약제학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 안정화제, 등장화제, 완충제를 첨가물로서 포함할 수 있다. 바람직한 첨가물로서 말토스 등 당류, 폴리소르베이트 등의 계면활성제, 인간혈청알부민 단백질, 글리신 등의 아미노산, 염화나트륨 등의 염류를 들 수 있다[0012]”라고 기재되어 있다.

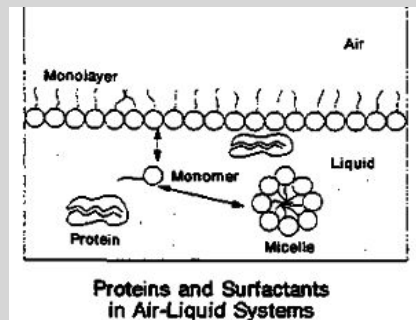
(5) 선행발명 7(갑 제14호증)에는 히스티딘을 포함하는 인자 VIII 동결건조물은 재구성 후 단백질이 300IU/ml 중에서 69IU/ml만이 회수되었으나, 폴리소르베이트 80을 0.001 또는 0.01% 추가된 제제는 각각 133IU/ml, 228IU/ml가 회수된 실험예가 나타나 있고(실시예 2), 인자 VIII, 히스티딘, 수크로스 폴리소르베이트 80을 포함하는 동결건조제제가 개시되어 있다(실시예 8, 9, 10, 11의 제제8B, 9B, 9D, 10A, 11A).

(6) Journal of Parenteral Science & Technology, 제45호 3권(1991.)의 ‘항체 제품의 제제 디자인에 있어서 표면장력 측정의 이용’이라는 제목의 논문(을 제3호증)에는 “계면활성제는 단백질 용액제제의 안정화를 위하여 자주 사용된다. ...(중략)... Figure 4는 MAb A³의



[figure 4]

안정화에서 비이온성 계면활성제인 폴리소르베이트 80의 효과를 보여준다. ...(중략)...우측의 유리병은 폴리소르베이트 80을 함유하는 것인데 침전이 없다는 것이 명백하다. 반면 좌측 유리병은 계면활성제를 포함하고 있지 아니하며, Figure 1의 유리병과 유사한데, 상당한 양의 침전된 단백질을 함유한다. ...(중략)...흡착이론은 계면활성제가 단백질 제품보다 더 표면활성이 크다면 계면활성제가 계면에 더 잘 흡착된다고 본다. Figure 5에서와 같이 계면활성제가 단백질 제품보다 더 표면활성이 크다면 계면활성제는 거의 완전히 계면으로부터 단백질을 완전히 차단하여 단백질이 계면으로 흡착되는 것을 방지함으로써



[figure 5]

계면에서 일어나는 단백질의 변성 및 침전을 막게 된다(163면 좌측 칼럼 세 번째 문단 ~ 우측 칼럼 두 번째 문단 참조).”라고 기재되어 있다.

(7) 미국특허공보 제4165370호(1979. 8. 21. 공개, 을 제4호증)는 '주사 가능한 감마글로불린'에 관한 것으로 그 명세서에 "인간 감마글로불린의 용액제제가 액체-공기 또는 액체-고체 계면(interface)에서 변성(denaturation)되는 것을

방지 또는 감소시키기 위하여 계면활성제를 첨가하는 것이 유리하다. 적절한 계면활성제는 프로필렌 및 에틸렌옥사이드의 블록공중합체인 플루로닉 68(폴록사머 188), 소르비톨 및 긴사슬 지방산의 폴리에틸렌 옥사이드의 부분 에스테르인 트윈 20, 40, 80, 85(폴리소르베이트 20, 40, 60, 80, 95)와 같은 비이온성 계면활성제(컬럼 5의 마지막 문단) ... (중략) ... 동결건조 제품을 위해서는 용액 제품을 유리병에 충전하고 냉동 건조시킨다(컬럼 6 27~28행).”라고 기재되어 있다.

나) 우선, 인간화 단클론성 IgG 항체의 동결건조 제약학적 제제에서 계면활성제를 사용하는 것이 주지관용기술에 해당하여 선행발명 1에 의하여 그 신규성이나 진보성이 부정되는지 여부에 관하여 본다.

(1) 갑 제5, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 32, 33호증, 을 제26호증의 각 기재에 변론 전체의 취지를 종합하여 인정되는 다음과 같은 사실 및 이로부터 알 수 있는 아래 각 사정들에 비추어 보면, 앞서 인정한 사실만으로는 선행발명 1의 히스티딘 완충제와 비환원성 이당류(말토스, 트레할로스, 수크로스)를 함유하는 인간화 단클론성 항체의 동결건조 제제에서 계면활성제를 사용하는 것이 주지관용기술에 해당한다고 볼 수 없으므로, 이 사건 제1항 정정발명이 선행발명 1에 의하여 그 신규성이나 진보성이 부정된다고 볼 수 없다.

3) MAb A는 고도로 정화된 쥐젓과 동물의 단클론 항체 등을 의미한다(을 제3호증, 우측 칼럼 'proteins' 부분 참조).

(가) 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 공지된 다음과 같은 사실에 비추어 보면, 단백질 제형의 안정성은 합리적으로 예측할 수 없고 각 단백질마다 고유한 해법이 필요한 것으로 알려져 있었다고 봄이 상당하다.

① 선행발명 7에는 "단백질들은 각기 물리화학적 특성이 다르다. 물리화학적으로 허용가능하고 장기간 동안 안정한 제약학적 제제를 제조함에 있어, 단백질의 물리화학적 특성뿐만 아니라 이와 더불어 상업적 제조, 환자의 취급용이성, 안정성 등의 다른 요인들도 고려하여야 한다. 상이한 제제를 시험할 때 이러한 요인들은 예측가능하지 않고, 각 단백질마다 독특한 해결방안이 종종 존재한다(갑 제14호증, 4면 25~32행)."라고 기재되어 있다.

② Jeffrey L. Cleland와 Robert Langer의 "Formulation and Delivery of Proteins and Peptides(단백질 및 펩티드의 제형 및 전달)"이라는 제목의 논문(갑 제15호증)에는 "단백질 및 펩티드 제형의 가장 공통적인 논의는 분자의 물리화학적 안정성에 대한 것이다. 실제로 약물 분자의 특성은 성공적인 전달 및 안정성을 위한 적절한 제제를 결정하는데 중요하다(2면 두 번째 문단). 단백질 또는 펩티드 약물 제제의 개발에서의 첫 단계는 약물 특성 및 상이한 제제 내에서의 안정성에 대한 완전한 특성화를 포함한다. 통상적으로 제제 분야 과학자는 등전점, 분자량, 당화 또는 다른 번역 후 변형⁴⁾ 및 총체적 아미노산 구성과 같은 단백질의 물리화학적 특성을 고려함으로써 시작할 것이다(4면 마지막 문단)."라고 기재되어 있다.

③ 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 미국 식품의약품안전처에서 허가된

4) 번역 후 변형(post-translational modification) : 단백질이 생합성 후에 성숙 단백질이 되는 과정에서 받는 각종 수식(修飾) 과정. 화학적 수식(chemical modification)이란 단백질 등에 특정한 화합물 등을 결합시켜 본래의 성질을 개변하거나 특수한 기능을 갖게 하는 것을 의미한다.

인터페론, 성장 호르몬, 에리쓰로포이에틴, 알데플라제 등의 단백질 제형들은 모두 서로 다른 안정화제 조성을 가지고 있었고, 그 중 성장 호르몬(Humatrope), 에리쓰로포이에틴(Epogen), GM-CSF(Leukine) 등은 모두 계면활성제를 포함하지 않고 있다(갑 제33호증⁵⁾).

(나) 단백질 안정화 제제에 있어서 계면활성제를 사용하는 것에 대한 부정적 교시(teaching away)로서 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 다음과 같은 내용이 공지된 사실에 비추어 보면, 단백질 안정화 제제에 있어서 계면활성제를 사용하는 것이 일반적으로 고려된다거나 계면활성제가 모든 단백질에 안정화 효과를 보이는 것으로 알려져 있었다고 보기는 어렵다.

① 폴리소르베이트 등과 같은 계면활성제 자체가 약제학적 제제 내에서 가수분해, 자가 산화 등의 반응으로 분해하기 쉬운 성질이 있어서 계면활성제와 관련된 제형의 불안정성에 대한 문제가 보고되었다(갑 제32호증, 95면 좌열 첫째 단락).

② 계면활성제는 독성 및 과민반응을 일으킬 수 있으므로, 제형에서 계면활성제의 사용은 신중하게 고려해야 하고 가능한 최소 농도로 제한되어야 하며(갑 제5호증, 218면 4.1.4. 계면활성제 부분 19~21행), 소수성 변형 및 전하 그룹 분리에 의해서 자주 단백질의 변성을 초래한다고 보고된 바 있다(갑 제7호증, S13면 우열 아래에서 14~9행).

③ 국제특허출원공보 WO 89/11298(갑 제9호증)에는 37°C 또는 45°C에서 항체 제제를 보관하였을 때 침전물 형성 정도를 실험한 내용이 기재되어 있다. 이에 의하면,

5) 갑 제33호증은 「Banga, Therapeutic Peptides and Proteins (2006), Chapter 4. Preformulation and Formulation of Therapeutic Peptides and Proteins, 91-97」에 해당하는 문헌 자료이다.

항체, 포스페이트 완충제 및 계면활성제인 트윈 80을 함유하는 제제(제제 65)가 오히려 항체와 포스페이트 완충제를 단독으로 포함하는 제제(제제 61)에 비해 37°C 보관 시 침전물이 더 많이 형성되었고(18 내지 19면 Table 1), 계면활성제를 배제한, 포스페이트 완충액, 말토스 및 염화나트륨을 함유하는 제제가 가장 좋은 제제라고 개시되어 있음을 알 수 있다(24면 마지막 단락, 39면 마지막 단락 및 청구항 1). 그리고 Pharmaceutical Research(Vol.11, No. 5)에 게재된 '키메릭 대 쥐-인간 단클론성 항체의 화학적 및 물리적 안정성'이라는 제목의 논문(갑 제10호증)에는 단클론성 항체 제제를 22번 냉동-해동 주기를 반복한 후 이량체 형성을 측정 한 결과가 개시되어 있는데(768면 우열 첫째 단락 및 Table V), 여기에서도 플루로닉 F68 및 폴리소르베이트 80과 같은 계면활성제가 대조군과 비교하여 볼 때 이량체 생성을 의미있게 억제하지 못한 것으로 나타났다.

④ 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 미국 식품의약품안전처로부터 허가받은 단클론성 항체 제품인 오르쏘클론(Orthoclone OKT3)과 레프로(Redpro)는 모두 계면활성제인 폴리소르베이트 80을 포함하고 있음에도 불구하고 그 투여 직전에 응집물을 제거하기 위한 여과 단계를 거치도록 투여 지시된 바 있다(갑 제8호증 2면, 갑 제12호증 18면).

(2) 이에 대하여 피고는, 국제특허출원공보 WO 89/11298(갑 제9호증)에 기재된 실험결과에 대하여, "이는 열 스트레스 하에서 액상 제제의 안정성을 평가한 것으로 동결건조제제의 저장 및 재구성시의 안정성을 가늠하는데 참조될 수 없다. 그리고 표 1에서 실시한 +, ±, -로 구분되는 침전물 검사결과로부터 각 제제 내에 포함되는 첨가제의 영향을 정량적으로 파악할 수 없으므로 표 1의 결과를 제제 안정성의

지표로서 신뢰할 수 없다. 또한, 표 1의 침전물 결과에서는 계면활성제뿐만 아니라 다른 안정화제를 더 포함하는 모든 경우에 침전이 더 많이 형성되는 일반적이지 않은 결과도 확인된다. 따라서 통상의 기술자가 위 표 1을 보고 곧바로 계면활성제가 항체 제제의 안정성에 부정적인 영향을 준다고 생각하지는 않을 것이다."라고 주장한다.

살피건대, ① 갑 제9호증은 비경구 투여를 위하여 고도로 안정화된 항체 제제를 얻는 것에 관한 논문으로, 소정의 안정화제 조합이 항체 제제를 안정시키는지 조사하기 위해 용액 제제에서의 열 스트레스를 그 실험 조건으로 선정하였고, 고온인 37℃ 및 45℃에서 수행한 실험이 가시적 침전(shedding)에 대한 가장 많은 정보를 준다고 밝히고 있는 등(16면 마지막 단락) 안정성 시험의 목적과 시험 조건을 선정한 이유를 논리적으로 기재하고 있는 점, ② 동결건조 제제도 그 제조 과정에서 용액 상태 및 냉동/해동을 거치면서 열 스트레스를 받는 과정이 수반되므로, 열 스트레스 하에서 액상 제제의 안정성을 평가한 위 결과 역시 참고가 될 수 있을 것으로 보이는 점, ③ 갑 제9호증의 평가 방법인 가시적 외관 검사는 응집물의 양을 3개 부류로 나누어 비교 측정할 정량적인 응집물 측정 방법으로서, 이 기술분야에서 널리 사용되고 있는 평가 방법으로 인정되고 있는 점(을 제3, 18호증 및 갑 제11호증 등에서도 사용됨), ④ 갑 제9호증은 마우스 항체 제형에 관한 것으로, 앞서 본 바와 같이 각 단백질마다 그 물리화학적 특성에 따라 안정화 제제의 구성과 조합을 달리하게 되므로 다른 안정화제를 더 추가했다고 하여 당연히 안정화 효과가 나타난다고 단정할 수 없는 점 등에 비추어 보면, 계면활성제에 관한 부정적 교시가 담긴 갑 제9호증의 표 1 내용을 통상의 기술자가 신뢰하지 않을 것이라고 보기는 어려우므로, 피고의 위 주장은 받아들일 수 없다.

(3) 피고는 또한, Pharmaceutical Research(Vol.11, No. 5)에 게재된 '키메릭 대 쥐-인간 단클론성 항체의 화학적 및 물리적 안정성'이라는 제목의 논문(갑 제10호증)은 냉동-해동 스트레스에 의한 가용성 응집물 생성에 대한 평가를 하고 있을 뿐이고, 동결건조 제제의 재구성에 따른 제제의 혼탁을 유발하는 응집물은 비가용성 응집물로서, 비가용성 응집물이 항상 가용성 응집물로부터 만들어지는 것은 아니므로, 위 실험결과는 통상의 기술자가 동결건조 제제에서 계면활성제를 부가하였을 때의 안정화 효과를 예측할 때 참고할 문헌이 아니라는 취지로 주장한다.

살피건대, 뒤에서 보는 바와 같이 단백질의 응집에 있어서 가용성 응집물과 비가용성 응집물이 서로 다른 기전에 의하여 생성된다고 볼 수는 없으므로[아래 다]의 (2)항 참조], 가용성 응집물 형성을 억제함으로써 결국 비가용성 응집물의 형성도 억제할 수 있다고 할 것이고, 아울러 계면활성제가 가용성 응집물 형성을 유의미하게 억제하지 못했다는 위 실험결과를 접한 통상의 기술자라면, 계면활성제가 항체의 비가용성 응집물 형성도 억제하지 못할 것이라고 충분히 인식할 수 있을 것이라고 봄이 상당하다. 따라서 이 부분 피고의 주장도 이유 없다.

다) 다음으로 이 사건 제1항 정정발명이 선행발명 1에 선행발명 2 내지 5, 7 중 어느 하나를 결합하여 그 진보성이 부정되는지 여부에 관하여 본다.

(1) 선행발명 2 내지 5, 7에는 단백질의 계면에서의 응집을 막기 위하여 단백질 안정화 제제로서 계면활성제를 사용하는 구성이 개시되어 있는 사실은 앞서 인정한 바와 같다. 그런데 ① 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 단백질 안정화 제제의 안정성은 예측할 수 없고 각 단백질마다 고유한 해법이 필요한 것으로 알려져 있었던 점, ② 단백질 안정화 제제로서 계면활성제를 사용하는 것에 대한 부정적 교시가

기재된 문헌이 다수 존재하였던 점, ③ 단백질 안정화 제제에 있어 계면활성제의 사용이 일반적으로 고려된다거나 계면활성제가 모든 단백질에 안정화 효과를 보이는 것으로 알려져 있었다고 보기 어렵다는 점 또한 앞서 살펴본 바와 같다. 여기에 앞서 인정한 사실관계 및 갑 제4, 7, 16, 17호증의 각 기재에 변론 전체의 취지를 종합하여 인정되는 다음과 같은 사정들을 종합하여 보면, 이 사건 제1항 정정발명이 선행발명 1에 선행발명 2 내지 5, 7 중 어느 하나를 결합하여 용이하게 도출된다고 보기는 어렵다고 할 것이다.

(가) 선행발명 1에는 인간화 단클론성 항체의 동결건조 제제에서 당(락토스, 말토스, 트레할로스, 수크로스)과 pH 6의 히스티딘 완충제가 '응집을 최소화'하였다고 기재되어 있고(갑 제4호증, S-78면 BIOTEC 2008 부분), 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 아미노산과 수크로스와 같은 당도 단백질의 계면 흡착을 억제하는 효과가 있음이 이미 알려져 있었으므로(갑 제7호증 S12면 좌열 B. Amino Acids 부분 ~ S13면 좌열, S17면 좌열 마지막 단락), 통상의 기술자가 선행발명 1에 계면활성제를 추가하여 사용할 동기가 있다고 보기는 어렵다.

(나) 선행발명 2, 4는 단백질 안정화 제제에 대한 것으로서, 아미노산, 당류, 계면활성제 등의 각각의 구성이 단백질 안정화 제제로 사용되고 있다는 점만 개시되어 있을 뿐, 위 각 구성의 조합에 의하여 제형의 안정성을 얻을 수 있는지를 알 수 있는 기재는 나타나 있지 않다. 그리고 선행발명 5는 인간 뉴클레오린 항체의 면역 억제제에 관한 것으로, 그 실시예 4 내지 6에는 단지 제형의 예로서 그 성분과 제조방법만 나열되어 있을 뿐, 제형의 안정성을 알 수 있는 기재는 찾아볼 수 없다. 그렇다면 선행발명 1에 선행발명 2, 4, 5의 계면활성제인 폴리소르베이트를

추가하더라도 안정한 동결건조제제가 얻어지는 것인지를 통상의 기술자가 알 수 있다고 보기는 어렵다.

(다) 선행발명 3의 G-CSF와 선행발명 1의 항체는 그 물리화학적 특성이 상이하고[(아래 나.의 3)항 참조], 단백질 안정화 제제에 있어 각 단백질마다 고유한 해법이 필요한 것으로 알려져 있었으므로, 통상의 기술자가 선행발명 1에 선행발명 3 또는 7의 결합을 용이하게 시도할 수 있다고 보기는 어렵다.

(2) 이에 대하여 피고는, "선행발명 1은 동결건조제제의 저장기간 동안 생성되는 가용성 응집물을 감소시킨 것을 확인한 것에 지나지 않고, 동결건조제제를 용액으로 재구성할 때의 비가용성 응집물에 대하여서는 측정되지 않았다. 단백질의 응집에 의하여 가용성 응집물 뿐만 아니라 비가용성 응집물이 생성되는데, 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 가용성 응집물과 비가용성 응집물은 서로 다른 기전에서 생성되는 것으로 알려져 있었으므로(을 제16호증, 이 사건 정정발명의 명세서 실시예 9), 선행발명 1로부터 비가용성 응집물의 형성이 반드시 억제된다고 볼 수도 없어, 통상의 기술자는 계면활성제를 추가할 동기가 있다."라고 주장한다.

살피건대, 열역학적으로 안정성을 갖는 단백질의 입체 구조는 소수성 아미노산이 친수성인 외부 환경을 피해서 단백질의 내부에, 친수성 아미노산은 단백질의 표면에 각 자리 잡고 있는 상태이고, 단백질이 풀어져서 변성되면 내부의 소수성 아미노산이 외부의 수성 환경에 노출되어 친수성 환경을 피하려는 힘에 의해 다른 단량체 단백질과 결합하여 최초의 응집물을 형성하기 시작하며, 여기에 추가의 단량체가 결합하면서 이량체, 삼량체 등으로 커지게 되어 결국에는 비가용성 응집물을 형성하게 된다(을 제7호증의 2 제2면 여섯 번째 단락 및 을 제13호증 제692면 우열 마지막

단락~693면 좌열 첫 번째 단락 참조). 그렇다면 이량체, 삼량체 등의 가용성 응집물 형성을 억제하는 방법을 통해 결국 비가용성 응집물의 형성도 억제할 수 있는 것이므로, 계면활성제가 가용성 응집물 형성을 유의미하게 억제하지 못했다는 위 실험결과를 접한 통상의 기술자라면, 계면활성제가 항체의 비가용성 응집물 형성을 억제하지도 못할 것이라는 점을 충분히 인식할 수 있을 것이다.

한편, 을 제16호증은 Pharmaceutical Research, 제8호, 제11권(1991. 발행)에 게재된 '인간 성장 호르몬(Human Growth Hormone)의 응집에 대한 동결의 효과'라는 제목의 논문으로서, 위 논문에는 '가용성 응집물은 냉각 속도 변화에 별다른 영향이 없었으나 비가용성 응집물은 냉각 속도가 빨라지면 증가하는 경향을 보였고, pH 7.8 보다 pH 7.4에서 비가용성 응집물의 생성이 촉진된 반면, 가용성 응집물은 pH 7.4 및 pH 7.8에서 그 생성이 비슷하다는 실험결과에 비추어 볼 때, 항상 가용성 응집물의 크기가 커져서 비가용성 응집물이 형성되는 것은 아닐 수 있다(1363면 좌열 마지막 단락).'라는 취지의 기재가 있다. 그리고 이 사건 정정발명의 명세서 실시예 9에는 수크로스 및 아르기닌만 있고 계면활성제가 없는 제제 14의 경우 25°C에서 응집물이 0.2%, 탁도가 3.4인 것으로 나타나 있다.

그런데 ① 을 제16호증의 기재에 의하면, 위 기재 부분은 기본적으로는 가용성 응집물이 커져서 비가용성 응집물이 되는 것임을 전제하면서도 냉각속도가 매우 빠르거나 pH가 낮은 가혹한 조건과 같은 예외적인 경우에 가용성 응집물을 형성하는 가역적인 단계와 비가용성 응집물을 형성하는 비가역적인 단계가 그 영향을 받는 정도가 다를 수도 있다는 것으로 이해되고, 정상적인 조건 상황에서도 그와 동일한 결론에 이른다고 단정하기는 어려워 보이는 점, ② 가용성 응집물 상태를 거치지 않고

비가용성 응집물을 형성하기 위해서는 수많은 단백질 분자가 동시에 결합을 하여야 할 것인데, 이러한 가능성은 희박하다고 보여지는 점, ③ 정상적인 조건 상황에서는 가용성 응집물이 형성된 후 추가 단백질 분자간의 결합으로 비가용성 응집물이 생성되는 것이 일반적인 것이므로, 초기에 생성되는 가용성 응집물의 형성이 억제되면 비가용성 응집물의 형성도 억제된다고 봄이 합리적인 점, ④ 오히려 제제 14를 시험한 실시예 9는 가용성 응집물이 증가함에 따라 비가용성 응집물(탁도 수치)도 많이 형성된다는 것을 명확하게 보여주고 있는 점(응집물이 0.2, 0.3, 0.5, 1.3으로 증가할수록 탁도가 3.4, 4.8, 8.8, 13.3으로 증가함) 등에 비추어 보면, 을 제16호증과 이 사건 정정발명의 실시예 9가 가용성 응집물과 비가용성 응집물이 서로 다른 기전으로 생성된다는 근거가 된다고 보기는 어렵다고 할 것이다.

따라서 단백질의 가용성 응집물과 비가용성 응집물이 서로 다른 기전으로 생성된다고 볼 수 없으므로, 이와 다른 전제에 선 피고의 위 주장은 이유 없다.

(3) 한편, 피고가 제출한 전문가 의견서(을 제25호증)에 의하면 '이 사건 정정발명의 우선일 당시 항체 제제를 안정화시키기 위하여 연구자들은 단백질 제제에 사용된 안정화제 조합(당, 염기성 아미노산 및 계면활성제)을 항체에 적용할 수 있고, 선행발명 1에 항체 제제의 안정화를 위하여 계면활성제를 추가하는 것은 용이하다.'는 취지의 내용이 기재되어 있는 사실이 인정된다. 그런데, 앞서 본 바와 같이 ① 이 사건 정정발명의 우선일 당시에 공지된 문헌들로부터, 단백질 안정화 제제의 안정성은 예측할 수 없고 각 단백질마다 고유한 해법이 필요한 것으로 알려져 있었던 점, ② 오히려 단백질 안정화 제제로서 계면활성제를 사용하는 것에 대한 부정적 교시가 기재된 문헌이 다수 존재하였고, 그럼에도 단백질 안정화 제제에서 계면활성제의

사용이 일반적으로 고려된다거나 계면활성제가 모든 단백질에 안정화 효과를 보이는 것으로 널리 알려져 있었다고 보기는 어려운 점, ③ 한편, 선행발명 1의 성분인 아미노산과 수크로스와의 같은 당의 경우 단백질의 계면 흡착을 억제하는 효과가 있음이 이미 알려져 있었던 점에 비추어 보면, 을 제25호증의 위 해당 부분 기재는 쉽사리 믿기 어렵거나 그 기재만으로는 위와 같은 인정과 판단에 방해가 된다고 볼 수 없다.

4) 검토 결과

이상과 같은 제반 사정을 종합하여 보면, 이 사건 제1항 정정발명은 선행발명 1로부터 신규성 내지 진보성이 부정된다고 보기 어렵고, 나아가 선행발명 1에 선행발명 2 내지 5, 7 중 어느 하나를 결합하여 통상의 기술자가 용이하게 도출할 수 있다고 볼 수도 없다.

나. 선행발명 3과의 대비

1) 이 사건 제1항 정정발명과 선행발명 3의 대응관계

	이 사건 제1항 정정발명	선행발명 3(갑 제6호증)
	수크로스, 말토스, 또는 트레할로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 당; 아르기닌, 라이신, 히스티딘 또는 오르니틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산; 및 폴리소르베이트 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 계면활성제를 함유한 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체의 안정한 동결건조 제약학적 제제	G-CSF와 플루로닉 F68, 말토스 및 아르기닌을 포함하는 동결건조제형 6 및 7(실시예 4), G-CSF와 폴리소르베이트 80, 말토스 및 아르기닌을 포함하는 동결건조제형 5, 19, 21, 25 내지 33(실시예 6 내지 8, 10 내지 12 및 14), G-CSF와 폴리소르베이트 80, 아르기닌 및 수크로스 또는 트레할로스를 포함하는 동결건조제형(실시예 9)이 안정하다는 것을 알 수 있는 실험결과들이 개시되어 있다.

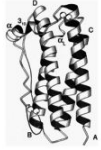
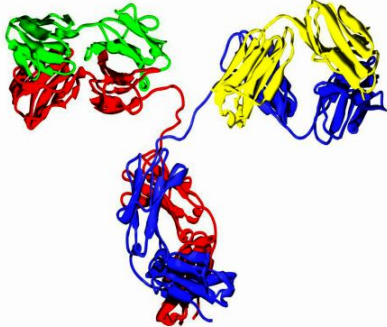
2) 공통점 및 차이점

이 사건 제1항 정정발명과 선행발명 3은, 이 사건 제1항 정정발명은 인간 또는

인간화 단클론성 IgG 항체의 안정한 동결건조 제약학적 제제에 관한 것인 반면, 선행발명 3은 G-CSF 단백질의 안정한 동결건조 제약학적 제제라는 점에 차이가 있고, 나머지 구성은 동일하다.

3) 차이점에 대한 검토

선행발명 3의 G-CSF는 174개의 아미노산 잔기로 이루어진 19.6kDa 크기로 그 2차

	G-CSF	인간 또는 인간화 단클론성 항체
분자량	19.6 kDa	150 kDa
아미노산 잔기	174개	약 1400개
2차 구조	4개의 알파 헬릭스	주로 베타-플리티드 시트
3차 구조		

구조도 대부분 알파 헬릭스로 이루어져 있는 반면(갑 제16호증 5167면 좌열), 이 사건 제1항 정정발명의 항체는 대략 150kDa 크기로 그 2차 구조도 베타-플리티드 시트로 이루어져 있고(갑 제17호증 213면 표 1), 3차 구조 또한 서로 상이하므로 그 물리화학적 특성이 상이하다고

[원고 2015. 9. 17.자 준비서면 27면 표 참조]

할 것이다. 한편, 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 단백질 제형의 안정성은 예측할 수 없고 각 단백질마다 고유한 해법이 필요한 것으로 알려져 있었음은 앞서 본 바와 같다. 그렇다면 통상의 기술자가 선행발명 3으로부터 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체의 경우도 그와 동일한 효과가 나타난다고 예측할 수 있다고 보기는 어렵다고 할 것이다.

4) 검토 결과

이상과 같은 제반 사정을 종합하여 보면, 이 사건 제1항 정정발명은 통상의

기술자가 선행발명 3으로부터 용이하게 도출할 수 있다고 볼 수 없다.

다. 선행발명 5와의 대비

1) 이 사건 제1항 정정발명과 선행발명 5의 대응관계

	이 사건 제1항 정정발명	선행발명 5(을 제5호증)
	수크로스, 말토스, 또는 트레할로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 당; 아르기닌, 라이신, 히스티딘 또는 오르니틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산; 및 폴리소르베이트 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 계면활성제를 함유한 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체의 안정한 동결건조 제약학적 제제	본 발명은 항체를 유효성분으로 하는 면역억제제에 관한 것이다. 또한 상세하게는 인간 뉴클레올린에 대해서 특이적으로 반응하는 항체를 유효성분으로서 포함한 면역억제제에 관한 것이다[0001]. 본 발명은 액상 제제 혹은 동결건조 제제로 조제할 수 있고 필요에 따라 약제학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 안정화제, 등장화제, 완충제를 첨가물로서 포함할 수 있다. 바람직한 첨가물로서 말토오스 등의 당류나 폴리소르베이트 등 계면활성제, 인간혈청 알부민 등의 단백질, 글리신 등의 아미노산, 염화나트륨 등의 염류를 들 수 있다[0012].

2) 공통점 및 차이점

이 사건 제1항 정정발명과 선행발명 5는 인간 항체에 관한 안정화 제제에 관한 것으로, 말토스 등의 당류와 폴리소르베이트 등 계면활성제를 포함하고 있다는 점에서는 공통된다. 그러나 선행발명 5에는 추가될 수 있는 안정화제들을 단순히 나열하고 있을 뿐, 이 사건 제1항 정정발명의 조합이 개시되어 있지 않고, 선행발명 5의 안정화제로 언급된 아미노산에는 이 사건 제1항 정정발명의 염기성 아미노산은 언급조차 되어있지 않다는 점에서 차이가 있다.

3) 차이점에 대한 검토

가) 먼저 이 사건 제1항 정정발명이 선행발명 5로부터 용이하게 도출될 수 있는지

여부에 관하여 본다.

앞서 살펴본 바와 같이 선행발명 5에는 인간 항체의 안정화제로서 당류, 계면활성제, 아미노산 등이 사용될 수 있음이 나타나 있다. 그러나 ① 선행발명 5는 추가될 수 있는 안정화제로서 말토스, 글리신 등을 단순히 나열하고 있을 뿐, 이 사건 제1항 정정발명의 조합과 같은 구성이 개시되어 있지 않은 점, ② 선행발명 5의 계면활성제를 포함하는 구체적인 제형예(실시예 4 내지 6)는 단순히 성분과 그 제조방법을 기재하고 있을 뿐, 그와 같이 제조된 동결건조 제제의 안정성이 어느 정도인지 알 수 있는 구체적인 기재가 없는 점, ③ 선행발명 5에서 안정화제로 언급된 아미노산에는 이 사건 제1항 정정발명의 염기성 아미노산인 아르기닌, 라이신, 히스티딘, 오르니틴에 대한 언급이 없는 점 등에 비추어 보면, 통상의 기술자가 선행발명 5로부터 이 사건 제1항 정정발명을 용이하게 도출할 수 있다고 보기는 어렵다.

나) 다음으로 이 사건 제1항 정정발명이 선행발명 5에 선행발명 3을 결합하여 용이하게 도출될 수 있는지 여부에 관하여 본다.

살피건대, 선행발명 5로부터 용이하게 도출될 수 없다고 본 위 ①, ②, ③과 같은 사정에, 앞서 살펴본 바와 같이 선행발명 3의 G-CSF와 선행발명 5의 항체는 그 물리화학적 특성이 서로 상이하고, 단백질 안정화 제제의 그 안정성은 예측할 수 없으며 각 단백질마다 고유한 해법이 필요한 것으로 알려져 있었던 사정 등을 더하여 보면, 선행발명 5에 선행발명 3을 결합하여 이 사건 제1항 정정발명이 용이하게 도출된다고 보기도 어렵다.

다) 나아가 이 사건 제1항 정정발명이 선행발명 5에 선행발명 6을 결합하여

용이하게 도출될 수 있는지 여부에 관하여 본다.

을 제2호증의 기재에 의하면, 선행발명 6은 인간 감마글로불린의 동결건조 제제에 히스티딘과 글리신을 안정화제로 사용한 동결건조 제제가 2년간 2~8℃에서 보관했을 때 응집물이 형성되지 않았다는 실험결과(컬럼 9 Table I)와, 글리신 및 말토스, 글리신 및 수크로스, 글리신 및 히스티딘 제제가 열 스트레스에서 투명도의 변화율이 각각 5.0%, 6.5% 및 5.4%로서 안정화제로서 글리신만 함유하고 있는 제제보다 안정성이 더 뛰어나다는 결과를 나타내고 있고(컬럼 9 Table II 제제 K, L, M), 이러한 안정화 기술은 단클론성 항체에도 적용할 수 있음을 시사하는 기재가 있었음을 알 수 있다(컬럼 11 마지막 문단 내지 컬럼 12 첫 번째 문단).

그런데 앞서 선행발명 5로부터 용이하게 도출될 수 없다고 본 위 ①, ②, ③과 같은 사정에, ㉔ 선행발명 6은 히스티딘과 글리신을 같이 사용하면서 제제의 pH를 6.4로 조절하였을 때에만 안정화 효과를 보이고 있는데(을 제2호증, 컬럼 10 Table II의 N제제와 O제제는 pH가 각각 6.4 및 7.2라는 점에서만 차이가 있을 뿐인데도 그 안정화 효과는 현저하게 차이가 있다), 최적화된 여러 가지 안정화 파라미터의 조합 중에서 히스티딘만 떼어내는 경우 그와 동일한 안정화 효과를 나타낼 것으로 보이지 않는 점, ㉕ 통상의 기술자가 안정화 효과를 기대하고 선행발명 6의 히스티딘과 선행발명 5에 막연히 언급된 말토스를, 계면활성제를 포함하는 선행발명 5의 제제에 추가할 동기가 있다고 보기 어려운 점 등을 더하여 보면, 결국 선행발명 5에 선행발명 6을 결합하여 이 사건 제1항 정정발명이 용이하게 도출된다고 보기도 어렵다.

4) 검토 결과

이상과 같은 제반 사정을 종합하여 보면, 이 사건 제1항 정정발명은 선행발명

5로부터 진보성이 부정되거나 선행발명 5에 선행발명 3 또는 6을 결합하여 통상의 기술자가 용이하게 도출할 수 있다고 볼 수 없다.

라. 효과의 현저성

갑 제2호증의 기재에 의하면, 이 사건 정정발명의 명세서에 아르기닌, 오르니틴; 트윈 20 또는 플루로닉 F-68; 수크로스, 말토스를 함유하는 B형 간염 바이러스에 대한 인간화 단클론성 항체 또는 항-L-셀렉틴 인간화 단클론성 항체를 포함하는 동결건조 제제를 25℃ 및 50℃에서 13주간 보관 후 재구성하였을 때, 단백질 함량이 98% 이상이고, 응집물이 검출되지 않았으며, 탁도가 5.5 이하⁶⁾(실시예 2, 4, 5, 6 및 10) 우수한 안정화 효과를 나타내고 있음을 알 수 있다.

한편, 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 미국 식품의약품안전처로부터 허가받은 단클론성 항체 제품인 오르쏘클론(Orthoclone OKT3)과 레프로(Redpro)는 모두 그 투여 직전 응집물을 제거하기 위한 여과 단계를 거치도록 투여 지시된 바 있음은 앞서 인정한 바와 같다. 그런데, 앞서 본 바와 같이 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체 동결건조제제에서 '아르기닌 또는 오르니틴, 트윈 20 또는 플루로닉 F-68, 수크로스 또는 말토스'의 조합이 우수한 안정화 효과를 나타낼 뿐만 아니라, 갑 제21, 23 내지 26의 각 기재에 의하면, 이 사건 정정발명의 우선일 이후에 이 사건 정정발명의 '히스티딘, 수크로스 또는 트레할로스, 폴리소리베이트'의 조합에 의하여 제작되어 시판된 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체 동결건조제제 의약품인 허셉틴(Herceptin), 졸레어(Xolair), 일라리스(Ilaris), 랩티바(Raptiva)는 투약 직전 여과

6) 의약품 허가를 받을 정도의 안정성이 인정되는 탁도는 6 이하로서, 탁도 6은 약간 불투명한 정도의 탁도를 의미하는 것이고(갑 제20호증의 237면), 항체 주사제의 경우 재구성 시 투명 내지 약간 불투명한 액상일 것이 요구된다(갑 제19호증의 3817면 우열의 'characters' 부분 참조).

단계 없이 사용되고 있음을 알 수 있다.

이와 같은 사정을 종합하면, 앞서 본 바와 같이 이 사건 제1항 정정발명의 구성은 통상의 기술자가 선행발명들로부터 용이하게 도출될 수 없고, 그 효과 또한 선행발명들로부터 예측할 수 없는 것일 뿐만 아니라, 오히려 이 사건 제1항 정정발명은 선행발명들로부터 예측할 수 없는 현저히 우수한 효과가 나타나고 있음이 분명하다고 할 것이다. 따라서 이러한 효과의 현저성으로부터도 이 사건 제1항 정정발명은 그 진보성이 인정된다고 봄이 타당하다.

4. 이 사건 제2항, 제3항, 제8항 내지 제11항 정정발명의 진보성 여부

이 사건 제2항, 제3항, 제8항 내지 제10항 정정발명은 이 사건 제1항 정정발명을 직·간접적으로 인용하는 종속항으로 구성요소를 추가로 한정하고 있고, 이 사건 제11항 정정발명은 이 사건 제1항 정정발명의 기술적 특징을 그대로 포함하고 있는 제조방법 발명이므로, 이 사건 제1항 정정발명의 진보성이 부정되지 않는 한 위 발명들의 진보성도 부정되지 않는다고 할 것이다.

5. 명세서의 기재불비 여부

가. 구 특허법 제42조 제3항 및 제4항 제1호 기재요건 충족 여부

1) 판단기준

가) 구 특허법 제42조 제3항은 발명의 상세한 설명에는 통상의 기술자가 용이하게 실시할 수 있을 정도로 그 발명의 목적·구성 및 효과를 기재하여야 한다고 규정하고 있는바, 이는 특허출원된 발명의 내용을 제3자가 명세서만으로 쉽게 알 수 있도록 공개하여 특허권으로 보호받고자 하는 기술적 내용과 범위를 명확하게 하기 위한 것이므로, 위 조항에서 요구하는 명세서 기재의 정도는 통상의 기술자가 출원 시의

기술수준으로 보아 과도한 실험이나 특수한 지식을 부가하지 않고서도 명세서의 기재에 의하여 당해 발명을 정확하게 이해할 수 있고 동시에 재현할 수 있는 정도를 말한다(대법원 2005. 11. 25. 선고 2004후3362 판결, 대법원 2006. 11. 24. 선고 2003후2072 판결 등 참조). 그리고 당해 발명의 성격이나 기술내용 등에 따라서는 명세서에 실시례가 기재되어 있지 않다고 하더라도 통상의 기술자가 그 발명을 정확하게 이해하고 재현하는 것이 용이한 경우도 있으므로 구 특허법 제42조 제3항이 정한 명세서 기재요건을 충족하기 위해서 항상 실시례가 기재되어야만 하는 것은 아니다(대법원 2011. 10. 13. 선고 2010후2582 판결 등 참조).

나) 또한, 구 특허법 제42조 제4항 제1호는 특허청구범위에 보호받고자 하는 사항을 기재한 청구항이 발명의 상세한 설명에 의하여 뒷받침될 것을 규정하고 있는데, 이는 특허출원서에 첨부된 명세서의 발명의 상세한 설명에 기재되지 아니한 사항이 청구항에 기재됨으로써 출원자가 공개하지 아니한 발명에 대하여 특허권이 부여되는 부당한 결과를 막으려는 데에 취지가 있다. 따라서 구 특허법 제42조 제4항 제1호가 정한 위와 같은 명세서 기재요건을 충족하는지는 위 규정 취지에 맞게 특허출원 당시의 기술수준을 기준으로 하여 통상의 기술자의 입장에서 특허청구범위에 기재된 발명과 대응되는 사항이 발명의 상세한 설명에 기재되어 있는지에 의하여 판단하여야 하므로, 특허출원 당시의 기술수준에 비추어 발명의 상세한 설명에 개시된 내용을 특허청구범위에 기재된 발명의 범위까지 확장 또는 일반화할 수 있다면 그 특허청구범위는 발명의 상세한 설명에 의하여 뒷받침된다고 볼 수 있다(대법원 2006. 5. 11. 선고 2004후1120 판결, 대법원 2014. 9. 4. 선고 2012후832 판결, 대법원 2016. 5. 26. 선고 2014후2061 판결 등 참조).

2) 구체적인 판단

가) 특허청구범위에 포함된 각 성분들의 함량 및 비율 등 관련[2의 나. 피고 주장의 요지 중 '3)의 가)①항' 부분]

(1) 구 특허법 제42조 제3항 기재요건 위반 여부

이 사건 정정발명의 명세서(갑 제2호증)의 발명의 상세한 설명에 "본 발명에 따른 제제는 일반적으로, 임상적으로 적절한 농도 범위, 예컨대 20 mg/ml 이하, 바람직하게는 10 mg/ml 이하의 항체로 제조될 수 있다. 바람직한 농도 범위는 0.01 mg/ml 초과, 특히 0.05 및 0.1 mg/ml 초과의 농도이다. 특히, 0.05~10 mg/ml 또는 0.1~5 mg/ml 의 농도 범위, 예컨대 약 5, 8 또는 10 mg/ml 가 사용된다[문단번호 [0027]]. 당 함량 또는 아미노당 함량은 단일 투여 제형 당, 예를 들면 2000 mg 이하, 바람직하게는 1000 mg 이하, 특히 800 mg 이하 또는 500 mg 이하이다. 당 함량에 대한 하한으로는 예를 들면, 10, 50 또는 100 mg 초과의 양을 고려할 수 있다. 바람직한 범위는 200~1000 mg, 특히 400~800 mg 이다(문단번호 [0030]). 본 발명에 따른 수성 제제 중의 아미노산 함량은 100 mg/ml 이하, 바람직하게는 50 mg/ml 이하 또는 30 mg/ml 이하이다. 하한은 예를 들면 1, 5 또는 10 mg/ml 초과의 농도일 수 있다. 바람직한 농도는 예를 들면 3~30 mg/ml 또는 10~25 mg/ml 의 범위이다(문단번호 [0032]). 0.05~0.5 mg/ml, 바람직하게는 0.1 mg/ml의 낮은 함량의 계면활성제는 항체를 안정화하기에 충분하다. 상기에 언급된 단일 투여 제형 중의 계면활성제 양은, 10 ml 주사병에 충전된 동결건조제의 경우, 0.5~5 mg 이다(문단번호 [0034])."라고 기재되어 있으므로, 여기에서는 항체, 당, 아미노산 및 계면활성제의 바람직한 함량이 개시되어 있다고 할 것이다. 또한 위 명세서의 실시예 2a, 4, 5, 6, 10, 11에는 이 사건 정정

제제에 포함된 항체, 당, 아미노산, 계면활성제의 함량, 완충제의 농도, 염 농도 및 pH 등이 구체적으로 기재되어 있고, 실시예 1, 3, 8 및 9를 통해서 이 사건 정정발명의 특허청구범위에서 한정하고 있는 당, 아미노산 및 계면활성제 중 어느 하나라도 결여되면 안정화 효과가 나타나지 않는다는 것을 보여주고 있다.

그리고 항체나 단백질의 안정화제 기술은 이 사건 정정발명의 우선일 이전부터 통상의 기술자가 오랫동안 실시해 온 분야에 속하며, 이 사건 정정발명의 명세서는 위와 같이 다양한 실시예를 통하여 여러 조건들을 개시하고 있으므로, 통상의 기술자는 실시예에 나타난 여러 조건들을 참고하여 해당 조합의 가장 적합한 함량과 조건을 용이하게 찾아나갈 수 있다고 할 것이고, 그러한 실시 과정이 허용되지 않을 정도의 과도한 반복적 실험을 요한다고 볼 수도 없다.

따라서 앞서 본 명세서의 기재들로부터 통상의 기술자라면 과도한 실험이나 특수한 지식을 부가하지 않고서도 이 사건 정정발명의 특허청구범위에 속한 기술구성이나 효과를 이해하고 발명을 실시하는 데 어려움이 없다고 할 것이고, 그 효과도 충분히 예측할 수 있다고 할 것이므로, 피고의 이 부분 주장과 관련하여 구 특허법 제42조 제3항의 기재요건을 충족하지 아니한 위반이 있다고 볼 수 없다.

(2) 구 특허법 제42조 제4항 제1호 기재요건 위반 여부

이 사건 정정발명은 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체에 대한 당, 아미노산, 계면활성제의 각각의 성분을 특정하여 안정화제의 조합을 이룬 것에 그 특징이 있는 발명이며, 각 구성의 구체적인 조성비 또는 완충물질 등을 조절하여 최적화된 안정화 조건에 그 특징이 있는 발명이라고 할 수 없으므로, 그 특허청구범위에 이에 관한 구체적인 조건을 한정해야 한다고 볼 수는 없다.

따라서 피고의 이 부분 주장과 관련하여 구 특허법 제42조 제4항 제1호의 기재요건을 충족하지 아니한 위반이 있다고 볼 수 없다.

나) 구체적인 실시예가 제시되지 않은 라이신, 히스티딘, 트레할로스 성분 관련[2의 나. 피고 주장의 요지 중 '3)의 가)②항' 부분]

(1) 구 특허법 제42조 제3항 기재요건 위반 여부

이 사건 정정발명의 명세서(갑 제2호증)에는 안정화제 조합 중 수크로스 또는 말토스, 아르기닌 또는 오르니틴, 트윈 20 또는 플루로닉-F68이 함께 사용되었을 때 안정화 효과를 나타낸다는 것을 보여주는 구체적인 실시예(실시예 2, 2a, 4, 5, 6, 10 및 11)가 나타나 있으나, 이 사건 제1항 정정발명에서 한정하고 있는 안정화제 조합 중에서 '당'으로서는 트레할로스, '아미노산'으로서는 라이신 및 히스티딘을 사용한 구체적인 실시예가 개시되어 있지 않다.

그런데, 이 사건 정정발명의 명세서(갑 제2호증)에는 "본 발명에 따라 사용되는 당은 단당류, 이당류 또는 삼당류일 수 있다. ...(중략)... 이당류로는 수크로스, 락토스, 말토스 또는 트레 할로스를 고려할 수 있다. ...(중략)... 특히 바람직하게는 수크로스, 락토스, 말토스, 라피노스 또는 트레할로스가 사용된다[0029]. ...(중략)... 상기 단당류는 일반적으로, 히드록시기 대신 아미노기(-NH₂, -NHR, -NR₂) 또는 아실화 아미노기(-NH-CO-R)를 가진 아미노당으로서 언급되고 사용된다. 이에 대해, 글루코사민, N-메틸글루코 사민, 갈락토사민 및 뉴라민산 (neuraminic acid)이 본 발명에 따라 특히 바람직하다[0030]. 본 발명에 따라 사용되는 아미노산은 아르기닌, 리신, 히스티딘, 오르니틴 등과 같은 염기성 아미노산이고, 아미노산은 바람직하게는 이들의 무기염의 형태(바람직하게는 인산염, 즉 인산 아미노산의 형태)로

사용된다[0031]."라고 기재하여 트레할로스, 라이신 및 히스티딘을 본 발명에 사용하는 성분으로 명시하고 있다.

그리고 트레할로스는 수크로스 또는 말토스와 같은 이당류로서, 말토스는 2개의 글루코스가 $\alpha(1\rightarrow4)$ 결합으로 연결되어 있는데 트레할로스 역시 2개의 글루코스가 1,1-글루코사이드 결합으로 연결되어 있으므로 이들의 구조가 극히 유사하다는 것은 통상의 기술자에게 매우 자명하다고 할 것인 점, 이 사건 정정발명의 명세서에는 단당류의 일종인 N-메틸글루코사민조차도 아르기닌 및 트윈 20과 조합될 때 안정화 효과를 나타낸다는 결과도 개시되어 있는 점(실시예 2의 제제 3) 등에 비추어 보면, 설령 트레할로스에 대한 구체적인 실험 결과가 기재되어 있지 않다고 하더라도 통상의 기술자는 이 사건 정정발명의 명세서로부터 트레할로스도 말토스와 동등한 정도의 효과를 나타낼 것이라고 이해할 수 있다고 봄이 상당하다.

또한, 라이신 및 히스티딘은 아르기닌이나 오르니틴과 같이 모두 염기성 아미노산인 점, 이 사건 정정발명의 명세의 실시예 4에 의하면 중성 또는 산성 아미노산보다 염기성 아미노산인 아르기닌과 오르티닌이 안정화 효과가 더 우수하다고 나타나 있는 점 등에 비추어 보면, 통상의 기술자라면 라이신 및 히스티딘이 아르기닌이나 오르니틴과 비슷한 안정화 효과를 보일 것이라고 이해할 수 있다고 봄이 상당하다.

이에 대하여 피고는, 히스티딘이 다른 염기성 아미노산(아르기닌, 오르니틴)과 그 구조가 다르기 때문에 안정화 효과가 있을지 알 수 없다고 주장하나, 이 사건 정정발명의 우선일 당시 아미노산의 안정화 효과가 아미노산의 구조와 연관이 있다고 알려졌다고 볼 만한 아무런 증거가 없고,⁷⁾ 더구나 이 사건 정정발명의 명세서에는 아르기닌

7) 이 사건 정정발명의 우선일 이후에 J Chem Technol Biotechnol(2011) 제86호에 게재된 "Stabilization of a monoclonal antibody during purification and formulation by addition of basic amino acid

이나 오르니틴과는 전혀 다른 구조와 성질을 가지는 중성 아미노산인 류신 및 산성 아미노산인 아스파르트산이 각각 수크로스 및 트윈 20과 조합되었을 때 안정화 효과를 보이는 실험결과가 나타나 있는 점(실시예 4의 제제 6 및 7) 등에 비추어 보더라도, 피고의 위 주장은 받아들일 수 없다.

나아가 이 사건 제1항 정정발명은 모두 24가지의 안정화제 조합이 가능하다고 할 것인데, 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 이와 같은 조합으로 인하여 안정화 효과가 나타나지 않을 것이라는 부정적 교시가 있다고 볼 만한 자료가 전혀 없고(피고도 이 사건 제1회 변론기일에서 이 사건 제1항 정정발명의 구성으로부터 안정화 효과가 나타나지 않는다고 다투는 것은 아니라는 의견을 밝힌 바 있다), 당류, 아미노산류, 계면활성제류의 각각의 그룹 내의 성분들이 모두 동일·유사한 안정화 효과가 나타날 것으로 보이는 사정이 존재한다면(실험예가 제시되지 않은 당류인 트레할로스는 실험예에 기재된 말토스와 동일·유사한 안정화 효과가 나타날 것으로 예측할 수 있는 사정이 있고, 실험예가 제시되지 않은 아미노산류인 라이신, 히스티딘 역시 실험예가 제시된 다른 염기성 아미노산과 동일·유사한 안정화 효과가 나타날 것으로 예측할 수 있는 사정이 있음은 앞서 살펴본 바와 같다), 설령 그 명세서에 조합이 가능한 모든 실험예가 기재되어 있지 않더라도, 통상의 기술자는 그 효과를 충분히 예측할 수 있다고 할 것이다.

결국, 통상의 기술자는 이 사건 정정발명의 명세서의 위와 같은 기재로부터 특허

excipients(942-948)"라는 제목의 논문(갑 제47호증)에 의하면, 단클론성 IgG 항체 용액에서 염기성 아미노산을 비롯한 아미노산들의 항체 안정화 효과를 확인하는 실험을 수행한 결과 히스티딘, 라이신, 및 아르기닌은 모두 단클론성 IgG 항체를 안정화시키고, 중성 아미노산은 그보다 덜한 안정화 효과, 산성 아미노산은 미미한 안정화 효과가 나타났고, 저자는 이러한 결과를 기초로 염기성 아미노산들이 양전하를 띠는 측쇄들이 있어 동일한 기전으로 단클론성 IgG 항체 안정화에 기여를 한다는 결론을 내린 바 있다(942면 요약 부분 참조).

청구범위에 기재된 안정화제의 조합의 효과를 이해하고 실시하는 데 어떠한 어려움이 없고 그 효과의 발생도 충분히 예측할 수 있다고 할 것이므로, 피고의 이 부분 주장과 관련하여 구 특허법 제42조 제3항의 기재요건을 충족하지 아니한 위반이 있다고 볼 수 없다.

(2) 구 특허법 제42조 제4항 제1호 기재요건 위반 여부

앞서 본 사정들에 의하면 이 사건 정정발명의 우선일 당시의 기술수준을 기준으로 하여 통상의 기술자의 입장에서 이 사건 제1항 정정발명에 기재된 사항과 대응되는 사항이 발명의 상세한 설명에 기재되어 있고, 발명의 상세한 설명에 개시된 내용을 특허청구범위에 기재된 범위까지 확장할 수 있다고 볼 수 있으므로, 피고의 이 부분 주장과 관련하여 구 특허법 제42조 제4항 제1호의 기재요건을 충족하지 아니한 위반이 있다고 볼 수 없다.

다) 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체 관련[2의 나. 피고 주장의 요지 중 '3)의 다)항' 부분]

(1) 구 특허법 제42조 제3항 기재요건 위반 여부

(가) 이 사건 정정발명의 명세서(갑 제2호증)에는 B형 간염 바이러스에 대한 인간화 단클론성 항체 (HBV MAbs), L-셀렉틴 인간화 단클론성 항체⁸⁾에 대한 안정화 효과가 나타나 있다(실시예 2, 4 내지 6 및 10). 그리고 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 인간 또는 인간화 단클론성 항체는 상동성 결정 영역(CDR, Complementarity-Determining Regions)을 제외하고는 모든 서열 및 구조가 동일하고

8) 피고는 이 사건 정정발명에서 실시된 L-셀렉틴 항체가 인간화 항체가 아닌 쥐 항체라고 주장하나, 이 사건 정정발명의 명세서에서 L-셀렉틴 항체를 기재하면서 인용하고 있는 참고문헌인 국제공개특허공보 제94/12215호에 의하면, 인간화 단클론성 항체라고 기재되어 있음이 명백하므로(갑 제2호증 문단 번호 [0035], 원고 참고자료 4 요약 부분), L-셀렉틴 항체는 인간화 항체라고 봄이 상당하다.

CDR에 차이가 존재하더라도 항체의 3차 구조도 거의 유사하다는 점은 이미 알려져 있었으며(갑 제48호증의 Figure 7a~7c), 이 사건 정정발명에서 사용한 2개의 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체들도 모두 상이한 상동성 결정 영역(CDR)의 아미노산 서열을 갖고 있음에도 모두 안정화 효과가 인정되고 있으므로, 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체들 간의 상동성 결정 영역(CDR)의 아미노산 서열의 차이가 안정성에 별다른 영향을 주지 않음을 알 수 있다.

그렇다면 이 사건 정정발명의 우선일 당시 통상의 기술자는 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체에 대한 안정화 효과가 이 사건 정정발명에서 구체적으로 실시된 B형 간염 바이러스에 대한 인간화 단클론성 항체 (HBV MAb), L-셀렉틴 인간화 단클론성 항체와 비슷할 것이라고 이해하였을 것으로 보인다.

(나) 이에 대하여 피고는, 각각의 항체가 가지는 개별적인 특징을 비롯하여 글리코실레이션 패턴(glycosylation pattern), 번역 후 변형 등 상당히 다양한 요인들이 항체의 안정성에 영향을 미치므로(을 제13, 22, 26, 27호증), 통상의 기술자가 이 사건 정정발명의 실시예에 기재된 2종류의 항체에 관한 제제로부터 이 사건 정정발명에 포함된 모든 항체의 효과를 이해하고 그에 적합한 조건을 정하여 발명을 용이하게 실시할 수는 없다고 주장한다.

살피건대, 을 제13호증에는 항체의 Fv 부분의 아미노산 중 하나라도 변경되면 항원 특이성이 극적으로 달라진다는 내용과 Fc 도메인의 특정 아미노산이 바뀌면 항체의 기능적 측면을 크게 변화시킨다는 내용의 기재(701면 우열 마지막 단락)가 있고, 을 제22호증에는 항체의 불안정성은 액체 상태, 동결 상태 및 동결건조 상태 모두에서 관찰될 수 있는데 항체의 글리코실화 상태가 분해 속도에 영향을 미칠 수

있고 항체들 간의 primary sequence의 차이로 인하여 분해경로의 상대적인 강도가 크게 다를 수 있다는 내용의 기재가 있으며, 을 제26호증에는 항체들은 공통된 뼈대를 가지고 있지만 많은 분해 경로들이 특정 primary sequence 및 CDR 영역과 관련되어 있고, 더욱이 하나의 항체에서 일어나는 다양한 분해 경로의 속도도 pH, 온도, 농도, 처리 및 조작 조건을 포함하는 특정한 조건에 따라 달라지므로, 최적의 제제와 보관 조건을 결정하는 것은 화합물마다 매우 고유한 것이라는 내용의 기재(362면 아래에서 15~9행)가 있고, 을 제27호증에는 단클론성 항체를 포함하여 모든 항체들은 제형 내에서 등전점, 용해도 및 응집이 일어나는 조건과 같이 모든 행동 특성이 서로 다르다는 내용의 기재(문단번호 [0004])가 있음을 알 수 있다.

그런데, ① 을 제22, 27호증의 해당 기재 부분은 키메라 항체, 쥐 항체, Fab 형태의 항체 등을 모두 포괄하는 의미의 항체에 대한 것으로, 상동성이 매우 높고 그 3차 구조도 거의 차이가 없는 인간 또는 인간화 항체에는 그대로 적용되기 어렵다고 할 것인 점, ② 이 사건 정정발명에서 사용한 2개의 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체들도 모두 상이한 상동성 결정 영역(CDR)의 아미노산 서열을 갖고 있음에도 모두 안정화 효과가 인정되고 있으므로, 통상의 기술자는 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체들 간의 상동성 결정 영역(CDR)의 아미노산 서열의 차이가 안정성에 별다른 영향을 주지 않는다고 이해할 것으로 보이는 점, ③ 을 제13, 22, 26, 27호증의 각 기재는 각 항체마다 특성이 다르기 때문에 구체적인 안정화제 함량 또는 조성비 등의 제형이 각 항체마다 다를 수 있음을 의미하는 것에 불과하고, 이에 더 나아가 이 사건 정정발명의 안정화제 조합이 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체에 안정화 효과를 보이지 않을 것이라는 결론에 까지 이른 것은 아니라는 점 등에 비추어 보면, 을 제13,

22, 26, 27호증의 각 기재에 근거하여 이 사건 정정발명의 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체에 대한 안정화 효과가 이 사건 정정발명에서 구체적으로 실시된 B형 간염 바이러스에 대한 인간화 단클론성 항체 (HBV MAb), L-셀렉틴 인간화 단클론성 항체와 다르다고 볼 수는 없다. 따라서 피고의 위 주장은 이유 없다.

(다) 그러므로 통상의 기술자는 이 사건 정정발명의 실시예에 기재된 2종류의 항체에 관한 제제로부터 이 사건 정정발명에 포함된 모든 항체의 효과를 이해하고 그에 적합한 조건을 정하여 발명을 용이하게 실시하는 데 어떠한 어려움이 없고 그 효과의 발생도 충분히 예측할 수 있다고 할 것이므로, 피고의 이 부분 주장과 관련하여 구 특허법 제42조 제3항의 기재요건을 충족하지 아니한 위반이 있다고 볼 수 없다.

(2) 구 특허법 제42조 제4항 제1호 기재요건 위반 여부

앞서 본 사정들에 의하면 이 사건 정정발명의 우선일 당시의 기술수준을 기준으로 하여 통상의 기술자의 입장에서 이 사건 제1항 정정발명에 기재된 사항과 대응되는 사항이 발명의 상세한 설명에 기재되어 있고, 발명의 상세한 설명에 개시된 내용을 특허청구범위에 기재된 범위까지 확장할 수 있다고 볼 수 있으므로, 피고의 이 부분 주장과 관련하여 구 특허법 제42조 제4항 제1호의 기재요건을 충족하지 아니한 위반이 있다고 볼 수 없다.

라) 특허청구범위의 '안정한' 기재 부분 관련[2. 피고 주장의 요지 중 '3)의 가)①항' 부분]

(1) 구 특허법 제42조 제3항 기재요건 위반 여부

갑 제19, 20호증의 각 기재에 의하면, 의약 품목허가를 받을 정도의 안정성이

인정되는 탁도는 6 이하로서, 탁도 6은 약간 불투명한 정도의 탁도를 의미하는 것이고(갑 제20호증의 237면), 항체 주사제의 경우 재구성 시 투명 내지 약간 불투명한 액상일 것이 요구되므로(갑 제19호증의 3817면 우열의 'characters' 부분), 단클론성 항체 주사제의 경우 재구성 후에 탁도 6 이하의 투명 또는 약간 불투명한 액상이면 의약품 제품으로 적합할 정도로 안정성을 가지는 것으로 이해된다.

이 사건 정정발명의 명세서(갑 제2호증)에는 아르기닌, 오르니틴, 류신 또는 아스파르트산; 트윈 20 또는 플루로닉 F-68; 및 수크로스, 말토스 또는 N-메틸 글루코사민을 함유하는 항체 제제를 동결건조한 후 25℃ 또는 50℃에서 13주간 보관한 후 재구성하였을 때, 단백질 함량이 98% 이상이고, 응집율이 0.5% 이하이며, 탁도가 6 이하로 나타낸 실시예들이 기재되어 있는바(실시예 2, 4, 5, 6, 9, 10 및 11 참조), 비록 그 입자크기와 탁도나 응집물 %와의 구체적인 관련성까지 구체적으로 밝히지는 않았다고 하더라도 위 실시예의 제제예들이 의약품 제품으로 적용하기에 적합할 정도로 우수한 안정성을 가지고 있음은 충분히 알 수 있다. 그리고 위 실시예들은 4주 또는 13주의 기간 동안 가속화된 조건에서 안정성을 검토하고 있는데, 이러한 가속화 조건은 장기간의 안정성을 담보할 수 있는 조건으로 널리 사용되는 것이므로, 비록 1년 또는 2년의 장기간 동안 안정성 시험결과가 기재되어 있지 않더라도 통상의 기술자라면 위와 같은 가속화 조건으로부터 장기간의 안정성을 충분히 예측할 수 있다고 봄이 상당하다.

따라서 통상의 기술자는 이 사건 정정발명의 실시예들로부터 '안정한'이라는 표현의 의미를 이해하고 그에 적합한 조건을 정하여 발명을 용이하게 실시하는 데 어떠한 어려움이 없고 그 효과의 발생도 충분히 예측할 수 있다고 할 것이므로,

피고의 이 부분 주장과 관련하여 구 특허법 제42조 제3항의 기재요건을 충족하지 아니한 위반이 있다고 볼 수 없다.

(2) 구 특허법 제42조 제4항 제1호 기재요건 위반 여부

앞서 본 사정들에 의하면 이 사건 정정발명의 우선일 당시의 기술수준을 기준으로 하여 통상의 기술자의 입장에서 이 사건 제1항 정정발명에 기재된 사항과 대응되는 사항이 발명의 상세한 설명에 기재되어 있고, 발명의 상세한 설명에 개시된 내용을 특허청구범위에 기재된 범위까지 확장할 수 있다고 볼 수 있으므로, 피고의 이 부분 주장과 관련하여 구 특허법 제42조 제4항 제1호의 기재요건을 충족하지 아니한 위반이 있다고 볼 수 없다.

3) 검토 결과

이상과 같은 제반 사정을 종합하여 보면, 이 사건 정정발명의 명세서에는 구 특허법 제42조 제3항 및 제4항 제1호의 기재요건을 위반한 기재불비 사유가 있다고 볼 수 없다.

나. 구 특허법 제42조 제4항 제2호 위배 여부[2. 피고 주장의 요지 중 '3)의 나)항' 부분]

이 사건 정정발명과 같은 항체의 동결건조 제제의 경우, 의약 품목허가를 위해 재구성 후에 탁도 6 이하의 투명 또는 약간 불투명한 액상일 것이 요구된다는 점은 앞서 본 바와 같고, 동결건조 제제는 제조된 후 통상 수개월 내지 수년간 저장된 후에 투여되므로 위 기간 동안 제제가 위와 같은 요건을 만족시킬 정도로 안정성을 유지하여야만 안정한 제제라고 인식된다는 점은 통상의 기술자에게 자명하다고 할 것이다. 따라서 이 사건 제1항 정정발명에 기재된 "안정한"이라는 용어로 인해서 보호받고자 하는

사항이 불명확하다고 볼 수 없다.

따라서 이 사건 정정발명의 명세서에는 구 특허법 제42조 제4항 및 제2호의 명세서 기재불비 사유가 존재한다고 볼 수 없다.

다. 기타 피고의 주장 등에 대한 판단

1) 한편, 피고가 제출한 전문가 의견서(을 제25호증)에는 '이 사건 제1항 정정발명의 당 중 트레할로스 또는 말토스는 수크로스와 특성이 매우 상이하고, 아미노산 중 히스티딘의 화학구조 등이 아르기닌과 차이가 있으므로, 이 사건 정정발명의 명세서에 기재된 실시예에 사용된 제제와는 다른 당, 아미노산, 계면활성제의 적절한 함량을 찾기 위해서는 실험예에 나타난 조건을 그대로 적용할 수는 없으므로 각각의 성분의 조합에 있어서 함량을 변경한 과도한 반복적 실험이 요구되어 통상의 기술자가 발명을 용이하게 실시할 수 있다고 보기 어렵다.'는 등의 내용이 기재되어 있다.

살피건대, 명세서의 발명의 상세한 설명에는 통상의 기술자가 용이하게 실시할 수 있을 정도로 그 발명의 목적·구성·효과를 기재하면 된다고 할 것인데, 앞서 본 바와 같이 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 이 사건 제1항 정정발명의 조합으로 인하여 안정화 효과가 나타나지 않을 것이라는 부정적 교시가 있다고 볼 만한 자료가 전혀 없고, 당류, 아미노산류, 계면활성제류의 각각의 그룹 내의 성분들이 모두 동일·유사한 안정한 효과가 나타날 것으로 보이는 사정이 존재한다면, 그 명세서에 조합이 가능한 모든 실험예가 기재되어 있지 않더라도, 통상의 기술자는 그 효과를 예측할 수 있다고 할 것이다(이 사건 정정발명에서 실험예가 제시되지 않은 각 성분들에서도 실험예가 제시된 성분들과 동일·유사한 안정화 효과가 나타날 것으로 예측될 수 있는 사정이 있다는 점은 앞서 본 바와 같다). 그리고 항체나 단백질의 안정화 제제 기술은 이 사건

정정발명 우선일 이전부터 통상의 기술자가 오랫동안 실시해 온 분야로서, 실시예의 나타난 여러 조건들을 참고하여 해당 조합의 가장 적합한 함량과 조건을 찾는 것이 과도한 반복적 실험을 요한다고 볼 수는 없으므로, 을 제25호증의 위 기재 부분은 이를 그대로 믿기 어렵거나 그 기재만으로는 위와 같은 판단에 방해가 된다고 볼 수 없다.

2) 피고는, 이 사건 정정발명에 대한 미국(US8758747), 캐나다(CA2272245), 일본(JP5153532) 등 해외 대응 특허들은 기재불비의 거절이유를 극복하기 위하여 그 특허 청구범위에 각 구성성분들의 함량, 농도 등을 한정하여 등록된 바 있고, 유럽 대응 특허(EP0941121)의 경우는 유럽 특허청의 항소심판부(board of appeal)가 '히스티딘은 다른 염기성 아미노산과 상이하고, 히스티딘의 조합을 뒷받침할 근거가 명세서에 기재되어 있지 않으므로 청구항 제1항은 명세서의 범위를 벗어난다.'라는 이유로 특허 취소 결정을 한 점에 비추어 보더라도, 이 사건 정정발명도 명세서의 기재요건을 갖추지 못한 무효 사유가 있다고 주장한다.

살피건대, 위 미국, 캐나다, 일본 등 대응 특허의 특허청구범위에는 각 성분들의 함량, 농도 등이 한정되어 있고, 유럽 대응 특허의 경우 명세서에 4가지 성분 조합이 바람직한 예로 기재되어 있지 않아 신규사항 추가에 해당한다는 등의 이유로 특허취소 결정된 사실은 당사자 사이에 다툼이 없거나 을 제28 내지 32호증의 각 기재에 의하여 이를 인정할 수 있다.

그런데 앞서 인정한 사실관계 및 앞서 든 각 증거에 비추어 알 수 있는 다음과 같은 사정들 즉, ① 위 각 해외의 대응 특허가 출원되기 이전에 국제특허출원(WO97/04801)이 선출원된 바 있으므로 이러한 선출원에 의한 거절사유를 극복하기 위하여 각 성분들의 함량, 농도 등을 한정하였을 가능성을 배제하기 어려운 점, ② 위 국

제특허출원(WO97/04801)은 이 사건 특허의 대응 국제특허출원(WO1998/22136)보다 앞서 출원되었지만 오히려 더 늦게 공개되어 이 사건 정정발명과 관련하여서는 선출원의 지위를 갖고 있지 않은 점, ③ 이 사건 정정발명은 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체에 대한 당, 아미노산, 계면활성제의 각각의 성분을 특정하여 안정화제의 조합을 이룬 것에 그 특징이 있는 발명인 것이지, 각 구성의 구체적인 조성비 또는 완충물질 등을 조절하여 최적화된 안정화 조건에 특징이 있는 발명은 아닌 점, ④ 특허발명의 등록무효 여부는 법제와 심사관행을 달리하는 외국에서의 특허등록예에 반드시 구속되어야 하는 것은 아닌 점 등에 비추어 보면, 피고가 들고 있는 위와 사정만으로는 이 사건 정정발명에 명세서 기재불비의 무효사유가 있다고 단정하기 어렵다.

6. 결론

그렇다면, 이 사건 정정발명은 선행발명들에 의하여 신규성 내지 진보성이 부정된다고 볼 수 없고, 나아가 구 특허법 제42조 제3항, 제4항 제1호, 제2호의 기재불비 사유가 존재한다고 볼 수도 없다. 따라서 이와 결론을 달리한 이 사건 심결은 위법하므로, 그 취소를 구하는 원고의 이 사건 청구는 이유 있어 이를 인용하기로 하여 주문과 같이 판결한다.

재판장	판사	박형준
	판사	이혜진

판사 진현섭

[별지]

이 사건 제2항, 제3항, 제8항 내지 제11항 정정발명의 특허청구범위

【청구항 2】 제1항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 통상적인 제약학적 단백질 유사 보조 물질이 본질적으로 없는 제제.

【청구항 3】 제1항 또는 제2항에 있어서, 하기로 본질적으로 이루어진 제제:

- a) 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체
- b) 수크로스, 말토스, 트레할로스로 이루어진 균으로부터 선택되는 당
- c) 아르기닌, 라이신, 히스티딘, 오르니틴으로 이루어진 균으로부터 선택되는 아미노산
- d) 완충 물질로서 작용하는 무기산 및
- e) 폴리소르베이트 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 중합체로 이루어진 균으로부터 선택되는 계면활성제.

【청구항 8】 제1항 또는 제2항에 있어서, 산, 염기, 완충제 및/또는 등장화제를 포함하는 균으로부터의 생리학적으로 관용되는 보조 물질을 함유한 제제.

【청구항 9】 제1항 또는 제2항에 기재된 동결건조제를 채용해서킴으로써 수득될 수 있는 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체의 수성 제약학적 제제.

【청구항 10】 제9항에 있어서, 용액의 pH 값이 5~8인 수성 제약학적 제제

【청구항 11】 제1항 또는 제2항에 기재된 동결건조 제약학적 제제의 제조방법에 있어서, 인간 또는 인간화 단클론성 IgG 항체를 활성 성분으로; 및 수크로스, 말토스, 트레할로스로 이루어진 균으로부터 선택되는 당, 아르기닌, 라이신, 히스티딘, 오르니틴으로 이루어진 균으로부터 선택되는 아미노산, 및 폴리소르베이트 또는

폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 계면활성제를 첨가제로서 함유하며, 약제학적 보조 물질을 선택적으로 더 함유하는 수성 제제를 제조한 다음, 이 용액을 동결건조하는 방법.

[끝]