

공지약물의 지속적 방출을 위한 매트릭스 정제 - 진보성 흡결 특허무효: 특허법원 2020.

7. 10. 선고 2019허5591 판결



특허청구범위 제1항: 트리메트아지딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 지속적 방출을 위한 매트릭스 정제에 있어서, 지속적 방출이 매트릭스 기재로서 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 및 히드록시프로필메틸 셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택된 셀룰로오스 유도체 중합체를 사용함으로써 조절됨을 특징으로 하는 경구 투여용 매트릭스 정제

구성요소	이 사건 제1항 정정발명	선행발명 1
1	트리메트아지딘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염	트리메트아지딘 디히드로클로라이드
2	지속적 방출을 위한 매트릭스 정제에 있어서,	지속 방출형 정제
3	지속적 방출이 매트릭스 기재로서 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 및 히드록시프로필메틸 셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택된 셀룰로오스 유도체 중합체를 사용함으로써 조절됨을 특징으로 하는	에틸 셀룰로오스, 메타크릴산 유도체와 같은 수불용성 고분자
4	경구 투여용 매트릭스 정제	코팅 정제 또는 코팅 과립을 함유하는 캡슐제

특허심판원 심결 - 정정발명 진보성 흠결, 특허무효

특허법원 판결 - 진보성 흠결, 특허무효, 심결유지, 청구기각

특허법원 판결이유

구성요소 3과 4는 활성성분의 지속 방출을 위한 기재로서 '히드록시프로필 셀룰로오스 (Hydroxypropyl cellulose, 이하 'HPC'라 한다), 히드록시에틸 셀룰로오스(Hydroxyethyl

cellulose, 이하 'HEC'라 한다), 히드록시메틸 셀룰로오스(Hydroxymethyl cellulose, 이하 'HMC'라 한다), 메틸 셀룰로오스(Methyl cellulose, 이하 'MC'라 한다) 및 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(Hydroxypropylmethyl cellulose, 이하 'HPMC'라 한다)와 같은 셀룰로오스 유도체 내에 분산시킴으로서 방출을 제어하는 '매트릭스 정제'에 관한 것이다.

이에 대하여 선행발명 1의 대응구성은 활성성분을 '셀룰로오스 유도체인 에틸 셀룰로오스(Ethyl cellulose, 이하 'EC'라 한다) 또는 메타크릴산 유도체(수불용성 고분자)로 코팅함으로써 방출을 제어하는 '코팅 정제'에 관한 것이다. 양 구성은 모두 활성성분인 트리메타아지딘을 지속적으로 방출시키기 위한 셀룰로오스 유도체를 사용한 정제라는 점에서 동일하나, 구체적으로 지속 방출을 위해 사용된 '셀룰로오스 유도체의 종류' 및 '이를 이용한 지속 방출 시스템의 종류'에서 차이가 있다(차이점).

다음과 같은 사실 및 이로부터 알 수 있는 아래 각 사정들에 비추어 보면, '활성성분의 지속 방출(또는 서방출)을 위해 제어방출 첨가제로서 다양한 셀룰로오스 유도체들을 이용하여 코팅하거나 매트릭스 물질 내에 분산시키는 시스템을 사용하는 것'은 이 발명이 속하는 기술분야의 기본적인 기술상식에 해당하므로 위 차이점은 통상의 기술자가 선행 발명들로부터 쉽게 도출할 수 있다.

① 이 사건 특허발명의 목적은 트리메트아지딘의 신속한 흡수 및 짧은 반감기 때문에 낮은 혈장 수준을 초래하는 '1일 3회 투여 즉시 방출형 제제'의 문제점을 해결하기 위해, 1일 2회 투여만으로도 지속적인 활성성분의 방출을 달성할 수 있는 동시에 각 투여 시 높은 혈장 수준이 유지되는 정제를 제공하고자 하는 것이다. 선행발명 1 또한 트리메트아지딘의 신속한 흡수 및 짧은 반감기 때문에 낮은 혈장 수준을 초래하는 '1일 2회 또는 3회 투여 즉시 방출형 제제'의 문제점을 해결하기 위해, 1일 1회 투여만으로도 균일하고 일정한 혈중 수준을 유지함으로써 혈중피크를 감소시키는 이점을 갖는 정제를 제공하고자 하는 것이다. 따라서 이 사건 특허발명의 기술 분야 및 목적은 선행발명 1과 실질적으로 동일하다. 한편, 선행발명 2의 목적은 복용 횟수 및 부작용을 감소시키고 트리메트아지딘의 효과적인 혈중농도를 유지시키기 위해 위와 장에서 지속적인 흡수가 가능하도록 트리메트아지딘이 일정한 속도로 용출되도록 하는 지속성 정제를 제공하고자 하는 것이다. 따라서 선행발명 2의 기술 분야 및 목적 또한 이 사건 특허발명 및 선행발명 1과 실질적으로 동일한 것으로 볼 수 있다.

② 약학대학에서 사용되는 제제학 교과서인 을 제1호증에는 아래 표 기재와 같이 흔히 사용되는 제어방출 첨가제로서 이 사건 제1항 정정발명의 HPC, HEC, HMC, MC 및 HPMC

뿐만 아니라 선행발명 1의 EC, 선행발명 2의 HPMCP가 기재되어 있다. 따라서 통상의 기술자라면 누구나 트리메트아지딘의 지속적 방출이 가능한 정제를 제조하기 위해 제형 분야에서 흔히 사용되는 제어방출 첨가제를 상호 변경하여 사용하여 볼 수 있을 것으로 판단된다.

③ 또한, 을 제1호증에는 약물의 방출을 지속시키는 방법이 구체적으로 개시되어 있는데, 구체적으로는 4가지 방법, 즉 i) 약물을 수불용성인 물질로 코팅하거나, ii) 약물을 수불용성이면서 수분 투과성이 있는 매트릭스 물질 내에 분산시키거나, iii) 약물을 물에 서서히 용해(또는 물과 접촉하여 가수분해) 하는 물질로 코팅하거나, iv) 약물을 물에 서서히 용해되는 매트릭스 물질 내에 분산시키는 방법이 개시되어 있다. 이로부터 약물의 방출을 지연시키는 가장 대표적인 방법은 '약물을 첨가제로 코팅하는 시스템'과 '첨가제, 즉 매트릭스 물질 내에 분산시키는 시스템' 2가지가 있음을 알 수 있고, 따라서 통상의 기술자는 트리메트아지딘의 지속 방출을 위한 정제를 제조할 경우, 위 두 가지 방법 중 하나를 채택하고자 할 것임은 자명하다고 보아야 한다.

④ 아래와 같이 약물의 첨가제(excipients)에 관한 핸드북인 을 제2호증에는 선행발명 1의 EC를 비롯한 다양한 셀룰로오스 유도체들은 정제의 '코팅' 또는 '매트릭스' 기제로 사

용될 수 있다고 기재되어 있다. 이로부터 약물의 지연 방출을 위해 동일한 셀룰로오스 유도체라 하더라도 필요에 따라 이 사건 제1항 발명이나 선행발명 2와 같이 '매트릭스 기제'로 사용될 수도 있고, 선행발명 1과 같이 '코팅 기제'로 사용될 수도 있다는 것은 이 사건 특허발명의 출원 당시 이 발명이 속하는 기술분야에 널리 알려진 사실임을 알 수 있다.

⑤ 또한, 을 제3호증에서는 종래 기술로서 선행발명 1의 EC가 오래 전부터 불활성의 소수성 폴리머로서 여러 가지 제형에 널리 사용되고 있는데, 특히 약물의 지속 방출을 위한 필름 형성 기제뿐만 아니라 매트릭스 기제로도 사용되어 왔다는 것을 소개하고 있고, 을 제4호증에서는 HPMC가 경구 전달의 조절 방출을 위한 친수성 매트릭스의 모델 고분자로서 오래 전부터 사용되어 왔음이 기재되어 있다. ⑥ 그렇다면 통상의 기술자가 트리메타지딘의 방출 제어를 위해 i) 흔히 사용되는 셀룰로오스 유도체 중 선행발명 1의 EC 대신 이 사건 제1항 발명의 HPC, HEC, HPMC 등을 선택하고, ii) 약물의 방출을 지연시키는 2가지의 구체적인 방법 중 이 사건 선행발명 1의 '필름코팅 정제' 대신에 선행발명 2의 '매트릭스 정제'를 적용하는 것은 쉽다고 볼 수 있다.

아래와 같은 사실 및 사정들을 고려하여 보면, 이 사건 제1항 정정발명의 효과는 선행발

명 1과 2로부터 예측 가능한 효과에 불과하고, 나아가 선행발명 1의 코팅 정제에 비해서 오히려 열등하므로, 이 사건 제1항 정정발명은 선행발명들에 비해 현저한 효과가 있다고 볼 수 없다.

(1) 을 제1호증에는 흔히 사용되는 제어방출 첨가제로서 선행발명 1의 EC와 선행발명 2의 HPMCP가 개시되어 있고, 약물 작용의 지속화를 위한 방출제어의 원리는 대표적으로 '고분자 물질을 이용한 코팅 또는 매트릭스 물질 내에 분산시키는 것이다'라는 취지의 기재가 있다. 을 제2호증에는 EC, HPC, HPMC 등이 필름 코팅제뿐만 아니라 매트릭스 형성 기제로 사용될 수 있음이 기재되어 있다. 을 제3호증에도 선행발명 1의 EC가 코팅 기제뿐만 아니라 매트릭스 형성을 위한 기제로서 사용된다고 기재되어 있다. 이로부터 통상의 기술자라면 활성성분인 트리메트아지딘을 선행발명 1의 'EC' 또는 선행발명 2의 'HPMCP' 대신 이 사건 제1항 발명의 셀룰로오스 유도체로 대체하거나, 선행발명 1의 '코팅 정제'를 '매트릭스 정제'로 대체할 경우, 기존의 즉시 방출 제형에 비해 지연 방출이 가능하고 투여 횟수도 줄어들 것이라는 것을 쉽게 예측할 수 있을 것으로 보인다.

(2) 선행발명 1의 상세한 설명에는 "지금까지의 트리메트아지딘은 즉시 방출형 제형으로 투여되었는데, 이와 같은 즉시 방출 제형은 트리메트아지딘이 신체에 신속하게 흡수되어

제거되므로 투여 직후 큰 혈장 피크를 나타내고 다음 투여 시에는 매우 낮은 혈중 수준을 나타내므로 충분한 혈장 수준을 보장하기 위해서는 활성성분의 투여가 1일 2회 또는 3회로 분할 투여되어야 했었는데, 트리메트아지딘의 지속 방출 제형은 균일하고 일정한 혈중 수준을 제공함으로써 이들의 혈중피크를 감소시키는 이점을 가진다. 이는 환자 치료 순응에 바람직한 1일 1회 투여를 가능하게 한다.”라는 취지의 기재가 있고, 실시예 3에서는 지속 방출 첨가제로서 EC를 사용하여 트리메트아지딘 정제(PR3)를 제조하고, 이를 4일간 1일 1회 투여한 경우 및 즉시 방출형 제제(IR)를 4일간 1일 3회 투여한 경우를 비교한 결과, 지속 방출 제제(PR3)는 1일 1회 투여만으로도 투여 후 약 $100\mu\text{g}/\text{l}$ 의 최고 혈장 수준을 나타냈고, 투여 24시간(4일째, 96시간)째 혈장 수준이 약 $40\mu\text{g}/\text{l}$ 를 나타낸다는 것을 확인하였다. 이는 1일 2회 투여로 투여 직후 약 $90\mu\text{g}/\text{l}$, 투여 24시간 후 약 $40\mu\text{g}/\text{l}$ 의 혈장 수준을 나타내는 이 사건 특허발명의 매트릭스 정제보다 더 우수한 효과라는 것을 알 수 있다. 따라서 이와 같은 1일 투여 횟수 및 투여 24시간 후 혈장 수준을 감안하여 볼 때, 이 사건 제1항 정정발명의 효과는 선행발명 1에 비해 오히려 열등하다는 것을 알 수 있다.

(3) 이 사건 특허발명의 상세한 설명에는 이 사건 제1항 정정발명의 셀룰로오스 유도체 중 HPMC를 사용한 정제의 혈장 수준 자료만 구체적으로 개시되어 있을 뿐, 나머지 다양한 셀룰로오스 유도체를 사용하여 혈장 수준을 확인한 결과에 대해서는 전혀 개시되어

있지 않으므로 다른 셀룰로오스 유도체를 사용한 경우에도 HPMC를 사용한 매트릭스 정제와 동등한 정도의 효과를 갖는지 알 수 없고, 나아가 선행발명 1의 정제에 비해 우수한 효과를 갖는지의 여부도 알 수 없다.

이 사건 제1항 정정발명은 선행발명들에 비해 구성의 곤란성을 인정하기 어렵고, 이 사건 제1항 정정발명의 효과 또한 통상의 기술자가 선행발명들로부터 예측가능한 수준이거나 오히려 열등하므로 이 사건 제1항 정정발명은 선행발명 1과 2의 결합에 의해 쉽게 발명할 수 있어 그 진보성이 부정된다.

첨부: 특허법원 2020. 7. 10. 선고 2019허5591 판결

지재권분쟁, 침해대응/감정, 형사/민사소송, 손해배상, One-Stop 대응, A~Z 수행

T. 02-591-0657 E. kkh@kasanlaw.com H. www.kasanlaw.com