

특 허 법 원

제 3 부

판 결

사 건 2018허2335 등록무효(특)

원 고 1. 산텐 세이야꾸 가부시키가이샤(參天製藥株式会社)
일본
2. 머크 샤프 앤드 돔 코포레이션(MERCK SHARP & DOHME
CORP.)
미국

원고들 소송대리인 변호사 강경태, 변리사 김상은, 윤여옥, 이석재

피 고 1. 국제약품 주식회사
2. 삼일제약 주식회사

피고들 소송대리인 특허법인 공간, 담당변리사 백경업, 김은희

변 론 종 결 2018. 12. 5.

판 결 선 고 2019. 2. 1.

주 문

1. 원고들의 청구를 모두 기각한다.
2. 소송비용은 원고들이 부담한다.

청 구 취 지

특허심판원이 2017. 12. 28. 2015당1172, 2015당1901(병합) 사건에 관하여 한 심결을 취소한다.

이 유

1. 기초 사실

가. 원고들의 이 사건 특허발명(갑 제2호증)

1) 발명의 명칭 : 각막 상피 신장 촉진제¹⁾

2) 국제출원일/ 우선권주장일/ 특허번호 : 2001. 5. 30./ 2000. 5. 30./ 제832821호

3) 발명의 개요

① 기술 분야

본 발명은 P2Y 수용체²⁾ 작용물질을 유효 성분으로 하는 각막 상피 신장 촉진제에 관한 것이다.(식별번호 <1>).

② 배경기술

각막 궤양, 각막 상피 박리, 각막염 또는 안구 건조증 등의 여러 가지 질환에 의해 야기된 각막 상피 결손은 혼합 감염의 병발이 없으면 자연스럽게 회복된다. 그러나, 어떠한 이유로 회복이 지연되거나 또는 회복이 이루어지지 않고서 상피 결손이 천연화(遷延化)

1) 각막(角膜, cornea)은 5개의 층으로 구성되어 있고, 이들 층은 외부에서 내부 순으로 각막상피(Corneal epithelium), 보우만층(Bowman's layer), 스트로마(stroma), 데스메막(Descemet's membrane), 각막내피(Corneal endothelium)가 존재한다. 그 중 각막상피는 전체 각막 두께의 약 10%를 차지하고, 각막표면은 결막(술잔세포, goblet cell)과 눈꺼풀(눈물샘, 마이봄샘)에서 분비되는 눈물로 덮여 보호된다.

되면, 상피의 정상적인 구축에 악영향을 미칠 뿐만 아니라, 실질이나 내피의 구조나 기능까지 해치게 된다. 종래부터의 치료법의 원리는 외계의 자극으로부터 각막 표면을 보호함으로써 자연스럽게 상피가 신장하여 결손부의 재피복을 도모한다고 하는 수동적인 원리인 것이다. 최근, 세포 생물학의 발전에 따라, 세포의 분열·이동·접착·신장 등에 관여하는 인자가 해명되고 있고, 각막 상피 결손의 회복에는 각막 상피의 신장을 촉진하는 화합물이 중요한 역할을 담당한다는 것이 보고되고 있다. 문헌[臨眼, 46, 738-743 (1992), 眼科手術, 5, 719-727(1992)](식별번호 <3>).

한편, 본 발명의 유효 성분인 P2Y 수용체 작용물질에 관한 연구도 여러 가지 보고되어 있다. 예컨대, 우리딘 5'-삼인산(UTP)이나 아데노신 삼인산(ATP) 등을 사용하여 점액 분비의 유지에 특징적으로 관여하는 폐 질환을 치료하는 것이 미국 특허 제5,292,498호에, P2Y 수용체 작용물질인 UTP나 다른 인산 뉴클레오시드가 중이염 치료제로서 유효하다는 것이 WO97/29756호에, 또한, UTP 등의 P2Y 수용체 작용물질이 누액 분비 작용을 가지며, 안구 건조증이나 비루관의 장애 치료에 유용하다는 것이 WO98/34593호에 보고되어 있다. 그러나, 이들 P2Y 수용체 작용물질의 각막 상피 신장 작용에 관한 연구는 아직 이루어지지 않고 있다(식별번호 <4>).

③ 해결하려는 과제 및 과제의 해결 수단

상기 P2Y 수용체 작용물질에 관해 새로운 용도를 발견하는 것은 흥미 깊고, 또한, 안과 영역에서 각막 상피 신장 촉진 효과를 발휘하는 화합물을 탐색하는 것은 매우 중요한 과제이다(식별번호 <5>).

본 발명자들은 여러 가지 화합물을 탐색하여 그 약리 작용을 시험한 바, P2Y 수용체 작용물질이 각막 상피 신장 작용을 갖는 것을 발견하여 본 발명에 이르렀다. 본 발명은 예컨대, 하기 화학식 I로 표시되는 화합물 (이하 특별한 기재가 없는 한, 「본 화합물」이라 함) 또는 이의 염류인 P2Y 수용체 작용물질을 유효 성분으로 하는 각막 상피 신장 촉진제를 제공한다. 본 발명은 또한, 유효량의 P2Y 수용체 작용물질 또는 그 약리적 허용염을, 약리적 허용 첨가제와 함께 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 각막 상피의 신장 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 각막 상피 신장 촉진제의 제조를 위한 P2Y 수용체 작용물질의 용도를 제공한다(식별번호 <6> 내지 <8>).

...(중략)...

종래 기술의 항목에서 나타낸 바와 같이, 여러 가지 원인에 의해 장애를 받은 각막의 회복에는 각막 상피 신장이 밀접하게 관여하고 있다. 후술하는 약리 시험에서도 분명한

바와 같이, 본 발명에 따른 P2Y 수용체 작용물질은 우수한 각막 상피 신장 작용을 갖기 때문에, 여러 가지 각막 장애의 치료에 유용하다. 각막 장애의 예로서는, 각막 궤양, 각막 상피 박리, 각막염 등을 들 수 있다. 또한, 상피 신장 작용에 있어서 각막과 결막에서는 실질적인 차이를 확인할 수 없기 때문에, P2Y 수용체 작용물질은 각막 뿐만 아니라, 결막 장애에 대해서도 회복 작용을 발휘하는 것으로, 일반적으로 말하면 P2Y 수용체 작용물질은 각결막 장애의 치료에 유용하다(식별번호 <22>).

4] 효과

P2Y 수용체 작용물질은 우수한 각막 상피 신장 촉진 작용을 발휘하여, 각결막 장애의 치료에 유용하다(식별번호 <51>).

5] 발명의 실시예

○ 약리 시험

각막 상피 신장에 대한 작용

수컷 일본 백색 토끼의 각막을 이용하여, Nishida의 방법 [J. Cell Biol., 97, 1653-1657 (1983)]에 준하여, 각막편의 조직 배양계에서의 각막 상피 신장 길이를 지표로 하여 검토하였다.

실험 방법

토끼 각막편으로부터 잘라낸 각막 블록(1군 6개)을 본 화합물을 포함하는 배양액(TCM-199) 중에서, 37°C, 5% CO₂의 조건하에서 24시간 배양하였다. 배양 후, 각막블록을 에탄올-빙초산(용적비 95:5) 혼합액 중에서 고정하고, 파라핀으로 함몰시켜 절편을 제작하였다. 절편을 탈파라핀한 후, 헤마톡실린- 에오신으로 염색하고, 현미경 하에서 상피 세포층의 신장 길이를 측정하였다. 대조로서는 본 화합물을 포함하지 않는 배양액에서 동일하게 배양한 것을 이용하였다.

결과

하기 표 1에 P¹,P⁴-디(우리딘-5')사인산삼나트륨 [DUTP-Na], 우리딘 5'-이인산이 나트륨 [UDP-Na], 아데노신 5'-이인산이 나트륨 [ADP-Na], 우리딘 5'-삼인산삼나트륨 [UTP-Na] 및 아데노신 5'-삼인산삼나트륨 [ATP-Na]의 각 화합물의 각막 상피 신장률을 대조를 100%로 한 백분율로 나타낸다(식별번호 <28> 내지 <35>).

[표 1]

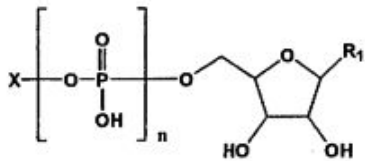
약제 (농도)	각막 상피 신장율(%)
DUTP-Na (100 μ M)	118.9
UDP-Na (100 μ M)	115.3
ADP-Na (10 μ M)	116.1
UTP-Na (100 μ M)	123.1
ATP-Na (10 μ M)	119.3
대조	100.0

4) 청구범위

가) 정정 전 청구범위

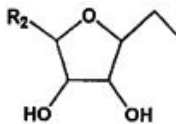
【청구항 1】 P2Y 수용체 작용물질³⁾을 유효 성분으로 하는 각막 상피의 신장을 촉진하는 것에 의한 각막 궤양, 각막 상피 박리, 각막염 또는 안구 건조증 치료제로서, 상기 P2Y 수용체 작용물질이 하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 염류인 것인 각막 궤양, 각막 상피 박리, 각막염 또는 안구 건조증 치료제:

화학식 I



상기 화학식에서, n은 1~4의 정수이고, X는 수소 원자 또는 하기 화학식 II로 표기되는 기를 나타내며,

화학식 II



2) 이 사건 특허발명 유효성분 P¹,P⁴-디(우리딘-5')사인산나트륨(DUTP-Na) 등이 작용하는 P2Y수용체는 눈의 조직에 분포되어 있으며, P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6의 아형(subtype)들 중 특히 P2Y2수용체 아형(subtype)은 각막, 결막, 망막 등에 분포한다.

3) 수용체 작용물질(receptor agonist) : 어떤 물질이 수용체와 결합하여 내인성 리간드와 유사한 생물학적 반응(response)을 나타내는 경우, 그 물질을 수용체 작용물질이라고 한다. 이러한 수용체 작용물질들은 대부분 신경전달물질이나 호르몬 등과 같은 체내분비물질과 비슷한 구조와 기능을 갖는다.

R1 및 R2는 동일하거나 또는 상이하며, 우라실기, 티밀기, 아데닐기, 크산틸기 또는 구아닐기를 각각 나타낸다.

【청구항 2】 제1항에 있어서, P2Y 수용체 작용물질이 P¹,P⁴-디(우리딘-5')사인산, 우리딘 5'-이인산, 아데노신 5'-이인산, 우리딘 5'-삼인산 또는 아데노신 5'-삼인산 또는 이의 염류인 것인 각막 궤양, 각막 상피 박리, 각막염 또는 안구건조증 치료제.

나) 이 사건 정정청구에 따른 청구범위(2017. 9. 5. 정정청구에 따른 것으로, 밑줄 친 부분이 정정청구된 부분이다)

【청구항 1】 위 정정 전 청구항과 동일(이하 '이 사건 제1항 정정발명'이라 하고, 다른 청구항도 같은 방식으로 부르며, 정정 후 청구항들을 통칭하여 '이 사건 정정발명'이라 한다)

【청구항 2】 제1항에 있어서, P2Y 수용체 작용물질이 P¹,P⁴-디(우리딘-5')사인산, 우리딘 5'-이인산, 아데노신 5'-이인산, 우리딘 5'-삼인산 또는 아데노신 5'-삼인산 또는 이의 염류인 것이고, 각막 궤양, 각막 상피 박리, 각막염 또는 안구건조증이 천연화(遷延化)된 각막 상피의 결손을 동반하는 것인 각막 궤양, 각막 상피 박리, 각막염 또는 안구건조증 치료제.

나. 선행발명들 및 그 밖의 문헌

1) 선행발명 1(갑 제5호증의 1)

1998. 8. 13. 공개된 국제특허공보 WO 98/34593호에 게재된 '퓨린 수용체 작용 물질을 이용한 안구건조증의 치료방법'에 관한 것으로서, 그 주요 내용은 아래와 같다.

① 기술 분야

본 발명은 소정의 우리딘, 아데닌 또는 시티딘 트리포스페이트 뿐만 아니라 다른 뉴클레오시드 포스페이트 화합물과 같은 퓨린 수용체 작용물질을 투여하여 환자의 눈 속과 눈 주위의 분비를 조절하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 포유동물의 코눈물관의 점액섬모 청소율을 향상시키는 약리학적 제제를 투여함으로써 눈물관의 배액을 개선시키는 방법에 관한 것이다. 이들 제제는 소정의 우리딘, 아데닌 및 시티딘 트리포스페이트 뿐만 아니라 다른 뉴클레오시드 포스페이트 화합물을 포함한다(1쪽 12-20행).

② 배경기술

안구건조증의 진행은 4개의 주요한 징후 혹은 단계(milestones)에 의해 특징 지워진다. 첫 번째 징후는 눈물발생의 감소이다. 토끼 모델에서, 눈물발생의 감소는 눈물 삼투성의 증가와 연관이 있는 것으로 나타났다. 두 번째 징후는 점액을 함유하는 결막 배상세포(goblet cell)의 손실이다. 배상세포(goblet cell) 밀도의 감소는 눈물발생이 감소하기 시작한 후 몇 주 후에 명백해진다. 안구건조증의 진행에 있어서 세 번째 징후는 1년 후 각막 상피의 박리(desquamation)가 관찰된 때에 나타난다. 안구건조증의 네 번째, 즉 마지막 징후는 각막-눈물 계면의 불안정화이다[J. Gilbard, CLAO Journal 22(2), 141-45(1996)](2쪽 13-21행).

③ 발명의 해결수단

출원인은 기도 상피를 수화하는 것과 유사한 P2Y2 및/또는 P2Y4 퓨린 수용체-매개 기작을 통해 누액 부조직에서 눈물 분비가 촉진될 수 있다는 것을 발견하였다. 출원인은 또한 점액섬모 청소율의 촉진제는 눈에 국부적으로 가해지거나 코눈물 배액기관에 주입될 때 코눈물관을 통한 눈물의 흐름을 증가시키고, 따라서 코눈물관 폐쇄와 관련된 증상들을 경감시킨다는 것을 알았다. 국부적 또는 전체적으로 투여된 UTP 및 다른 퓨린수용체 작용물질들은 안구건조증과 코눈물관폐쇄를 치료하는 새로운 방법을 제공한다(5쪽 3-11행).

④ 발명의 요약

본 발명의 방법은 안구건조증 치료 등의 이유로 눈물 생성을 증가시키기 위해 사용될 수 있지만 여기에 제한되지는 않는다. 안구건조증은 건성각결막염(KCS), 나이에 따른 안구 건조, 스티븐스-존슨 증후군, 쇼그렌 증후군, 안구 반흔 유착포창, 안검염, 각막 손상, 감염, 릴리- 데이 증후군, 선천성 무체증, 영양 장애 또는 결핍(비타민 포함), 약물 부작용, 안구 스트레스와 선(腺) 및 조직 손상, 스모그, 담배, 매우 건조한 공기에서의 환경 노출, 풍매

분진, 자기 면역 및 다른 면역결핍 장애 및 눈을 깜박일 수 없는 혼수상태 환자들을 포함하는 것으로 규정된다. 본 발명은 또한 의식이 있는 대상에게 수술 동안 또는 근육 또는 신경 손상, 신경근 장애 또는 눈꺼풀 손실 때문에 눈을 깜박일 수 없는 혼수상태 환자를 관리하기 위해 세정제 또는 세척제로서 유용할 수 있다(8쪽 1-13행).

본 발명의 방법은 화학식 1의 화합물, 즉 우리딘 트리포스페이트[UTP]와 그의 유사체, 화학식 2의 화합물, 즉 P¹,P⁴-디(우리딘-5') 테트라포스페이트(U2P₄)와 그의 유사체, 화학식 3의 화합물, 즉 시티딘 5'-트리포스페이트[CTP]와 그의 유사체, 및 화학식 4의 화합물, 즉 아데노신 5'-트리포스페이트[ATP]와 그의 유사체로 구성된 그룹에서 선택된 P2Y₂ 및/또는 P2Y₄ 퓨린 수용체 작용물질의 액체 또는 겔 현탁액을 국부적으로 투여하는 것을 포함하고, 화학식 1, 2, 3 또는 4의 입자들은 눈물 분비를 촉진하거나 코눈물관 폐쇄의 청소율을 향상시키는데 유효한 양으로 투여된다(9쪽 13-20행).

5 발명의 실시예

실시예 2

세포내 칼슘의 측정

덮개유리로 덮인 비트로겐(vitrogen)에서 성장한 쥐의 결막 세포를 37°C에서 30분 동안 최종 농도 3μM Fura-2/AM에 담군다. 그 후 상기 세포를 NaCl 링거액에서 세척하고, 형광 물질을 측정하기 위한 챔버 내에 둔다. 세포에서 세포외 공간으로의 Fura-2 누출 속도를 감소시키고, 프로브의 시간- 의존성 구획화를 피하기 위해, 모든 [Ca²⁺]_i 측정은 25°C에서 진행한다. 상기 온도에서, 프로브의 구분을 표시하는 소낭의 밝은부분은 관찰되지 않는다. 싱글 생쥐 결막의 상피 세포에서, [Ca²⁺]_i의 측정치는, Zeiss Axiovert IM 35 현미경에 부착된 모듈 현미분광형광분석기(SPEX Industries, Inc., Edison, NJ)로 얻어진다. 상기 시스템은 크세논 램프, 빔 스플리터, 두 개의 단색화 장치 및, 340nm와 380nm(방출 > 450nm)의 교대 파장에서 세포형광이 여기 되도록 하는 회전 초퍼 거울을 포함한다. ...(중략)... 340nm/380nm의 비율은, 이중 파장 측정식: [Ca²⁺]_i=K[(Rx-Ro)/(-Rs-Rx)](여기에서, Ro와 Rs가 각각 제로 Ca²⁺에서의 비율과 포화 Ca²⁺를 나타냄)을 이용한, G. Gryniewicz외 다수(J. Biol. Chem. 260, 3440-3450(1985))에 의해 유도되는 공식과 외부 보정 스탠다드를 이용하여 실제 [Ca²⁺]_i 측정치로 전환된다. Rx는 실험 비율이다. K는 Kd/(Fo/Fs)이며, 여기에서 Kd는 Fura-2를 위한 유효분리상수로써 25°C에서 Kd=1.57× 10⁻⁷M이고, Fo와 Fs는 각각 380nm

에서 제로Ca²⁺ 및 포화 Ca²⁺의 형광강도를 나타낸다. 본 실시예의 방법은 이후에 참조로 통합된 R. Boucher와 다수의 미국특허 제5,292,498호에서 번안된다.

실시예 3

누선 방출관을 외부에서 폐쇄하고, 순막, 닥티탄 샘 및 하더씨 샘을 제거하여 8마리의 뉴질랜드산 백색 토끼의 우측 눈에서 건성각결막염 (KSC)을 발병시킨다. 모든 토끼를 8주동안 치료하지 않은 채 두었고, KCS는 상술된(J. Gilbard와 다수, Ophthalmol 96, 677(1978)) 바와 같이 0.1-0.4 μ L의 눈물 샘플을 취하여 상승된 눈물막 몰랄삼투압농도를 측정하여 확인한다. UTP 또는 그의 유사체의 3.0mmol 용액은 보존된 등장성 버퍼 용액에서 제조된다. 토끼중 4마리는 주말을 제외하고 하루에 4회 UTP 또는 유사체 용액 1점적(10 μ L)으로 처리한다. 나머지 처리되지 않은 4마리는 대조군이다. 치료를 시작한 후, 월요일 아침, 투여하기 전에 몰랄삼투압농도를 측정하기 위해 모든 토끼로부터 0.1-0.4 μ L의 눈물 샘플을 취한다. 20주째에 그 동물들은 희생되고, 알시안 블루 및 페리오드 산- 시프 시약으로 염색하여 배상세포 밀도를 측정한다 (D. Dartt와 다수, Exp. Eye Res. 67, 27(1996)). 상기 연구는 UTP와 유사체가 높은 눈물막 몰랄삼투압농도와 증가된 결막 배상세포 밀도를 감소시키고, 따라서 KCS용 토끼 모델에서 안구 표면 질병의 발현이 반전된다는 것을 입증하기 위해 설계된다. 본 실시예의 방법은 이후에 참조로 통합된 J.P. Gilbard. Arch. Ophthalmol. 112, 1614(1994)로부터 번안된다(22쪽 20행-23쪽 10행).

2) 선행발명 2(갑 제5호증의 2와 을 제4호증)

선행발명 1의 한국 대응 등록특허공보(제378443호)로서 미국 특허출원 08/797,472를 우선권으로 주장해서 1998. 2. 6. PCT/US1998/02701로 국제출원되고, 1999. 8. 6. 한국에서 출원된 후 2000. 11. 25. 공개되고 2003. 3. 29. 공고된 후 등록된 것이다.

3) 선행발명 3(을 제6호증)

2000. 5. 발간된 Jpn. J. Pharmacol. 82, 181-187쪽에 실린 '배양된 소 각막내피 세포에서의 퓨린수용체-매개 칼슘 이동 및 세포 증식'에 관한 것으로, 그 내용은 아래

와 같다.

① 초록

본 연구에서, 우리는 배양된 소 각막 내피세포(BCEC)에서 아데노신 트리포스페이트(ATP)의 세포내기질 유리 칼슘 이동(cytosolic free calcium mobilization) 및 유사분열 촉진활성(mitogenic activity)에 관한 영향을 조사하였다. $[Ca^{2+}]_i$ 은 Ca^{2+} 이온에 민감한 물질인 Fura-2/AM을 이용하여 측정하였고, 세포 증식은 세포 수를 세어 평가하였다. ATP와, 그 대사산물 및 유사체(analog)는 농도- 의존적($10^{-7}M$ - $10^{-3}M$)으로 $[Ca^{2+}]_i$ 의 일시적 증가를 야기하였고, 작용제(agonist)의 효능은 다음과 같은 순이 었다: 2-메틸티오- ATP(2-methylthio-ATP) > 우리딘 트리포스페이트(uridine triphosphate) > 아데노신 디포스페이트(adenosine diphosphate). 아데노신 모노포스페이트(adenosine monophosphate) 및 아데노신은 $[Ca^{2+}]_i$ 에 영향을 주지 않았다. 또한 ATP($10^{-4}M$)는 이노시톨 트리포스페이트(IP3)의 축적을 촉진하였다. ATP-유도 일시적 $[Ca^{2+}]_i$ 증가 및 IP3의 축적은 포스포리파제 C 억제제(phospholipase C inhibitor)인 U- 73122($5\mu M$)을 30분 동안 사전 처리한 것에 의해 억제되었다. ATP($10^{-5}M$)는 BCEC의 증식을 현저하게 증가시켰다. ATP-유도 $[Ca^{2+}]_i$ 증가 및 세포 증식은 퓨린수용체 길항제인 수라민(suramin, $10^{-4}M$)에 의해 억제되었다. 따라서, 본 연구는 BCEC가 그들의 증식을 조절하는 P2 퓨린수용체를 포함하고 있음을 보여준다 (181쪽 초록).

② 연구목적

본 연구는 세포외 ATP가 배양된 소각막 내피세포(BCEC)에 미치는 영향을 규명하기 위하여 수행되었다. 이 보고서는 배양된 각막내피세포에서 발생하는 세포내 칼슘이동 및 세포 증식에 있어 ATP가 갖는 약물학적 혹은 물리학적 중요성에 관한 지식으로부터 확장된다 (181쪽 우컬럼 7-12행).

③ 실험방법

세포내 칼슘농도의 측정

우리의 연구결과는 $[Ca^{2+}]_i$ 을 측정하는 방법은 이전에 기술된 바와 같다. 실험을 수행하기 전에 5일이 되는 때에 트립신을 처리한 후 2 번째와 4번째 세포사이의 세포를 수확하고 10^4 cells/dish의 농도로 22X22mm사이즈의 커버글래스에 시딩하였다. 커버 글라스를 35mm 플라스틱 배양접시 바닥에 붙였다. 이어서 세포를 127mM NaCl, 0.8 mM MgSO, 0.33m

M Na₂HPO₄, 0.44mM KHPO₄로 이루어진 Hanks용액으로 세척하였다(182쪽 좌컬럼 3번째 문단). ...(중략)...

4) 토의

우리의 연구 결과는 세포외 ATP에서 배양된 소각막내피세포(BCEC)가 세포내 칼슘 이동 및 분열촉진 활성을 나타냄을 보여주고 있다. 각막 내피는 방수(房水, aqueous humor)에 의해 잠긴 각막의 내면에 배열한 세포의 단일층이다. 내피는 물과 이온의 활발한 펌핑을 통해 각막의 투명성을 유지하는 데에 중요한 역할을 한다. 이러한 세포층은 인간에서 한정된 재생 능력을 갖기 때문에, 만일 내피가 노화, 염증, 외상 또는 수술에 의해 손상되면, 인접하는 세포들이 이동해서 손상된 부위를 덮는다(183쪽 우컬럼 'Discussion'문단 1행-185쪽 좌컬럼 2행).

4) 선행발명 4(을 제7호증)

1999. 5. 발간된 Archive Histology and Cytology Vol. 62, No 2. 129-138쪽에 실린 '토끼 각막 상피에서 [Ca²⁺]_i의 동역학에 대한 ATP와 그 유사체의 영향'에 관한 것으로, 그 내용은 아래와 같다.

1) 목적

본 연구는 처음에 세포 외 ATP와 그 유사체(analogues)가 토끼 각막으로부터 준비된 상피 시트 상에서 [Ca²⁺]_i를 유도하는지를 검사하였다. [Ca²⁺]_i동역학은 형광현미경을 이용한 디지털 이미징을 통해 분석되었다. 우리는 ATP-유도[Ca²⁺]_i 동역학의 지역적 차이(regional diff.)를 조사하였으며, 여기서 각막상피의 세포 간 커뮤니케이션의 가능성에 대해 논의한다(130쪽 좌컬럼 4단락).

2) 배경기술

세포 내 칼슘이온 농도 ([Ca²⁺]_i) 동역학은 유비쿼터스 세포 내 신호 시스템을 구성하고(B ERRIDGE et al, 1998), 세포 외 ATP는 다양한 조직에서 [Ca²⁺]_i동역학을 유도하는데,이를테면 각막 내피 세포들(CRAWFORD et al.,1993; SRINIVAS et al.,1998), 수정체 상피 세포들(RIACH et al.1995; DUNCAN et al.,1996; CHURCHILL and LOUIS,1997), 섬모 상피 세포

들(Suzuki et al., 1997), 및 **망막**(KIRISKIRIS et al., 1995; SAKAKI et al., 1996; SUGIOKA et al., 1996; LIU and WAKAKURA, 1998)과 같은 **안구조직 등을 포함한다.** ...(중략)... ATP는 물리적으로 자극된 세포들(ENOMOTO et al.,1994) 및 또는 다양한 조직들과 세포들의 신경 말단(BURNSTOCK, 1996) 으로부터 분비된다. 그러므로, 상기에 기술된 작용제 이외에, 세포 외 ATP는 외부 상처에 대한 취약성과 각막 상피에 대한 충분한 신경공급의 활성화에 의한 결과로, 각막 상피 세포들의 $[Ca^{2+}]_i$ 동역학에 영향을 줄 수 있다(MACIVER and TANELIAN, 1993). 그러나, 각막상피세포들에 대한 ATP 효과는 아직까지 연구되지 않았다(129쪽 우컬럼 2단락-130쪽 좌컬럼 1단락).

③ 해결과제 및 효과

각막 상피의 표면 층에서의 $[Ca^{2+}]_i$ 동역학

표면 층으로부터 방출된 형광의 양은 이미지 습득을 위해 충분히 강하고 안정적이었다따라서, 우리는 처음에 표면 세포 층에서의 ATP-유도 $[Ca^{2+}]_i$ 동역학을 검사했다. 휴식 조건에서, $[Ca^{2+}]_i$ 는 대략 $48.6 \pm 7.5 nM$ (분석된 독립적인 챔버의 수, $n=11$)이었고, 뚜렷한 변동이 없었다. 세포 외 ATP($10 \mu M$)는 두 개의 상을 갖는 반응을 일으켰으며, 첫 번째 상은 $[Ca^{2+}]_i$ 의 급격한 증가(spike phase, 스파이크 단계)로 구성되고, 두 번째 상은 지속된 $[Ca^{2+}]_i$ 증가(plateau phase, 고조기)로 구성된다. 남은 ATP를 씻어낸 후, $[Ca^{2+}]_i$ 는 기준으로 급격히 감소했다($n=11$)(도 4)(132쪽 좌컬럼 2단락-우컬럼 1단락).

④ 고찰

P2 수용체 군은 ATP-유사체에 대해 다른 포텐셜을 갖으며, 작용제의 효능 순서에 따라 수용체의 하위 유형이 결정될 수 있다(BURNSTOCK, 1996). 본 연구에서, P2 수용체 작용제의 순위는 $ATP=UTP \gg ADP$ 이었던 반면, α, β -meATP, 2-MeSATP 및 BzATP는 효과가 없었다. 효능의 순서는 각막 상피에서 P2Y 수용체가 ATP-유도 $[Ca^{2+}]_i$ 동역학에서 역할을 한다는 것을 나타낸다.(135쪽 우컬럼).

...(중략)...

결론적으로, 세포외 ATP는 P2Y 수용체를 보유하는, 각막 상피의 $[Ca^{2+}]_i$ 역동학과 연결된 세포내 신호전달에 영향을 줄 수 있고, ATP-유도 반응은 인접한 세포로 세포간 전달된다. ATP는 각막 상피의 완전성(integrity)을 유지하는 데 필수적일 것이다. 추가 연구에서 공간 해상도가 높은 공초점 현미경을 이용하여 ATP가 각막 상피세포의 신경 말단에 영향을 주

는지를 보여줄 것이다(137쪽 좌컬럼 마지막단락-우컬럼 1단락).

5) 갑 제4호증

1995. 3. 6. 발간된 「안과 New Insight 5(각막질환의 세포생물학)」에 실린 '제2장 각막 상피 창상 치유와 천연성 각막 상피결손'에 관한 것으로, 그 내용은 아래와 같다.

① 목적

본고에서는, 각막 창상 치유에 있어서의 이들 인자의 작용과 상호 관계, 및 실제 임상에서 보여지는 천연성 각막 상피 결손(persistent corneal epithelial defects; PED)의 병태 및 치료법에 대해 설명한다(35쪽 맨아래로부터 4-1행).

② 주요내용

각막 상피의 창상 치유를 생각할 때, 각막 상피에만 한정된 창상 치유와 결막 상피를 포함시킨 안구 표면(ocular surface) 전체로서의 창상 치유의 기서를 나누어 고찰할 필요가 있다. 안구표면 전체로서 고려한 경우에는, 각막륵부의 줄기세포(stem cells)의 역할이 매우 중요하다. 각막륵부가 정상적인 경우에는, 각막 상피의 결손이 발생해도 결손부 주변의 상피 세포는 증식을 개시하지 않고, 먼저 세포의 신장이나 이동이 발생해서 1층의 세포로 결손부를 피복하고, 계속해서 세포가 증식을 개시하여 재생·수복된다. 이와 같이 각막 상피에만 한정된 창상 치유 과정은 이하의 3상으로 나뉜다.

- ① 상피 세포의 신장·이동(제1상)
- ② 상피 세포의 증식(제2상)
- ③ 상피 세포의 분화(제3상)

이러한 치유 기전이 원활하게 행해짐으로써 정상적인 각막 상피가 재생된다(36쪽 1-14행).
...(중략)...

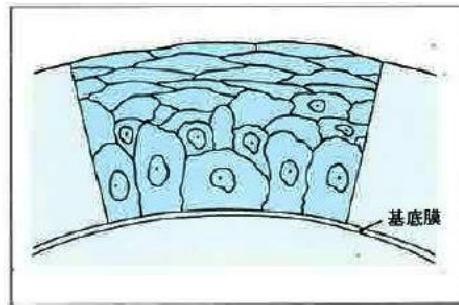
재생 상피에 의한 결손부의 재피복(제1상)이 완료되면, 피복한 상피 세포의 증식이 시작된다[도 3]. 상피 세포의 증식은 상해 12 내지 24시간 후부터 개시되고, 결손부의 상피세포의 배열에 혼란은 있지만 세포수가 증가해서 원래의 두께로 되돌아가는 것이 각막 상피 창상 치유의 제2상이다. 재생 상피의 최선단부에서 신장 이동이 행해지고 있을 때, 상피 결손부의 피복이 종료된 그 후방에서는 동시에 증식이 시작되고 있는 셈이다(38쪽 1-7행).

...(중략)...

배열에 혼란을 남기고는 있지만 세포수가 증가해서 원래의 두께로 되돌아간 후, 1 내지 4 주일에 걸쳐 상피 세포의 분화가 진행되어 정연한 층 구조를 갖는 상피로 되돌아간다. 그리고, 상피의 기저 세포와 실질 사이에 일단 소실된 반접착반-anchoring fibril에 의한 기계적 접착이 재형성되어 각막 상피와 실질이 고정된다[도 4](38쪽 11-16행).

[표 3] 재생 상피세포의 증식

상피 세포의 배열에 혼란을 남기고 있지만 각막 상피는 거의 원래 두께로 되돌아가고 있다.



다. 이 사건 심결의 경위

1) 피고들은 각각 원고들을 상대로 "정정 전 이 사건 특허발명은 선행발명 1과 유효성분이 P¹,P⁴-디(우리딘-5')사인산염으로 동일하고 의약용도가 각막 궤양, 각막 상피 박리, 각막염 또는 안구 건조증 치료제로서 동일하다. 위 용도를 수식하는 '각막 상피 신장 촉진에 의한'은 단지 유효성분이 갖는 약리기전의 내재된 불가분적인 속성에 불과한데, 이러한 문언은 특정물질이 가지고 있는 의약용도를 특정하는 한도 내에서만 발명의 구성요소로서 의미를 가질 뿐 그 자체가 특허청구범위를 한정하는 구성요소라고 볼 수 없는 것이어서 양 발명은 동일한 의약 용도를 가지므로, 이 사건 특허발명은 선행발명 1 또는 선행발명 1, 3, 4의 조합에 의하여 신규성 및 진보성이 부정된다. 또

한 선행발명 2의 청구항 제27항 및 제29항은 유효성분이 동일하고 의약용도 역시 '안구건조증 치료' 및 '각막손상 치료'로서 특허법 제36조 제1항의 선원주의 규정에 위배되어 등록된 것이다."라고 주장하면서 이 사건 특허발명에 대하여 등록무효심판은 청구하였다.

2) 이에 원고는 2017. 9. 5. 위 특허무효심판절차에서 이 사건 특허발명의 청구항 2를 위 1.가.4).나)의 청구범위와 같이 정정하는 내용의 정정청구를 하였다.

3) 특허심판원은 피고들의 위 무효심판청구를 병합하여 2015당1172, 2015당1901(병합)호로 심리한 후, 2017. 12. 28. 이 사건 정정청구를 적법하다고 보아 이를 인정하고, '이 사건 제1, 2항 정정발명은 선행발명 1에 의해서 신규성이 부정된다.'는 이유로 피고들의 위 무효심판청구를 인용하는 심결(이하 '이 사건 심결'이라 한다)을 하였다.

【인정 근거】 다툼 없는 사실, 갑 제1 내지 5호증(가지번호 포함), 을 제6, 제7호증의 각 기재, 변론 전체의 취지

2. 당사자들의 주장 요지

가. 원고들 주장의 요지

1) 이 사건 정정발명의 청구범위에서 '각막 상피의 신장을 촉진하는 것에 의한'이란 기재는 'P2Y 수용체 작용제'의 '약리기전'이 아닌 '약물의 효과'에 관한 것이므로 청구범위 해석에서 제외될 수 없고 의약용도를 명확히 하고 구체화하는 기재에 해당한다.

2) 선행발명 1에서 치료 가능한 증상은 '안구 건조증의 눈물 분비 부족 증상'임에도 이 사건 심결에서는 선행발명 1이 안구 건조증의 단계적 진행 과정에서 발생하는 모든 증상(예 : 각막상피의 결손 증상)까지도 치료할 수 있다고 확장해석한 잘못이 있

다. 또한 선행발명 1의 명세서에 P2Y 수용체 효능작용을 갖는 물질이 (천연화된) 각막 상피 결손 증상을 치료할 수 있다고 명시적으로 기재되어 있지 않고, 출원 시의 기술 상식을 참작하여도 그 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 사람(이하 '통상의 기술자'라 한다)이 선행발명 1의 기재로부터 P2Y 수용체 효능작용을 갖는 물질이 (천연화된) 각막 상피 결손 증상을 치료할 수 있다는 의약용도를 자명하게 파악할 수 없다. 그럼에도 이 사건 심결에는 신규성에 관한 법리를 오해하여 이 사건 정정발명의 신규성을 부정한 잘못이 있다.

3) 이 사건 정정발명의 출원 시의 기술수준에서 통상의 기술자가 선행발명 1, 3, 4로부터 P2Y 수용체 작용제가 각막상피 신장 축진을 통해 (천연화된) 각막 상피 결손 증상을 치료할 수 있다는 것을 용이하게 도출할 수 없으므로, 선행발명들에 의하여 이 사건 정정발명의 진보성이 부정되지 않는다.

4) 이 사건 정정발명은 선행발명 2(선행발명 1의 한국 대응 특허발명)와 비교하여 '안구 건조증'이나 '각막 손상'을 의약 용도로 한다는 점에서 상위개념으로는 공통점이 있기는 하나, 치료대상으로 하는 구체적인 증상은 전혀 별개로서 상이한 발명이므로, 선원규정에 위배되지 않는다.

나. 피고들 주장의 요지

1) 이 사건 정정발명의 청구범위에서 '각막 상피의 신장을 촉진하는 것에 의한'이란 기재는 'P2Y 수용체 작용제'의 불가분적으로 내재된 속성으로서 각막 상피 결손 치유기전의 일부에 해당하므로 특허청구범위를 한정하는 요소로 볼 수 없다.

2) 선행발명 1의 명세서에 안구건조증의 4개 주요 이정표(milestones)로 각막 박리를 포함한 각각의 진행단계가 표시되어 있고, 안구건조증의 범주에 '각막 손상'을 포함

하고 있으며, 선행발명 1의 한국 대응 특허의 청구항에 '각막 손상 치료용' 약학조성물이 청구되고 있으므로(갑 제5호증의 1의 8면 6행, 갑 제5호증의 2의 청구항 29항 내지 31항), 선행발명 1에 이 사건 정정발명과 동일한 유효성분이 '각막 손상 치료' 효과를 나타낸다는 것이 기재되어 있다. 또한 선행발명 1에 기재된 '건성각결막염'은 '만성 병변'을 야기하는 것으로 알려져 있어 이 사건 제2항 정정발명의 '천연화된 각막 상피의 결손을 동반하는 안구건조증'과 치료용도가 동일하다. 따라서 이 사건 정정발명과 선행발명 1은 동일한 P2Y 수용체 작용물질인 [P¹,P⁴-디(우리딘-5')사인산] 염을 유효성분으로 하는 '각막 상피의 손상이나 결손을 동반하는 안구 건조증 치료제'라는 점에서 동일한 것이어서, 선행발명 1에 의하여 이 사건 정정발명은 신규성은 부정된다.

3) 선행발명 3 및 4에 각막 세포의 상처 치유과정에서 ATP 및 UTP와 같은 P2Y 수용체 작용물질이 Ca²⁺이온의 농도를 증가시키는 P2Y수용체 매개 반응을 통해 각막 세포의 이동 및 증식을 함께 유도하는 점이 개시되어 있어, 선행발명 1과 선행발명 3 또는 4의 결합에 의해서도 이 사건 정정발명의 진보성이 부정된다.

4) 이 사건 정정발명은 선행발명 2의 청구항 제27 내지 28항(안구건조증 치료) 및 청구항 제30 내지 31항(각막 손상치료)와 실질적으로 동일하여 선원주의 규정에 위배된다.

3. 이 사건 정정발명의 신규성이 부정되는지 여부

가. 이 사건 제1항 정정발명

1) 선행발명 1과의 구성요소별 대비표

순번	이 사건 제1항 정정발명(갑 제2, 3호증)	선행발명 1(갑 제5호증의 1)
----	--------------------------	-------------------

1	P2Y 수용체 작용물질을 유효 성분으로 하는(DUTP, UTP 등),	P2Y2 및 P2Y4의 퓨린 수용체 작용물질(UTP, U2P4) [9쪽, 13-20행]
2	<p>각막 상피의 신장을 촉진하는 것에 의한 각막궤양, 각막상피박리, 각막염 또는 안구 건조증 치료제로서,</p> <p>상기 P2Y 수용체 작용물질이 하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 염류인 것인 각막 궤양, 각막 상피 박리, 각막염 또는 안구 건조증 치료제: 화학식 I(그림 생략)상기 화학식에서,n은 1~4의 정수이고,X는 수소 원자 또는 하기 화학식 II로 표시되는 기를 나타내며, 화학식 II(그림생략) R1 및 R2는 동일하거나 또는 상이하며, 우라실기, 티밀기, 아데닐기, 크산틸기 또는 구아닐기를 각각 나타낸다.</p>	<p>안구건조증의 진행은 4개의 주요한 "징후"에 의해 특징 지워진다. ...(중략)... 두 번째 징후는 점액을 함유하는 결막 배상세포의 손실이다. <u>배상세포 밀도의 감소는 눈물발생이 감소하기 시작한 후 몇 주 후에 명백해진다.</u> 안구건조증의 진행에 있어서 세 번째 징후는 <u>약 1년 후에 각막상피의 박리가 관찰된 때에 나타난다.</u> 안구건조증의 네 번째, 즉 마지막 징후는 각막-눈물 계면의 불안정화이다. [2쪽, 13-21행]</p> <p>본 발명의 방법은 안구건조증 치료 등의 이유로 눈물 생성을 증가시키기 위해 사용될 수 있지만 여기에 제한되지는 않는다. 안구건조증은 건성각결막염(KCS), 나이에 따른 안구 건조, 스티븐스-존슨 증후군, 쇼그렌 증후군, 안구 반흔 유착포창, 안검염, 각막 손상, ...(중략)... <u>안구 스트레스와 선(腺) 및 조직 손상, ...(중략)... 자기 면역 및 다른 면역결핍 장애 및 눈을 깜박일 수 없는 혼수상태 환자들을 포함하는 것으로 규정된다.</u> [8쪽 1-10행]</p>

- 2) 이 사건 제1항 정정발명의 '각막 상피의 신장을 촉진하는 것에 의한'이란 기재가 약리기전에 해당하는지 여부
- 가) 관련 법리

의약용도발명에서는 특정 물질과 그것이 가지고 있는 의약용도가 발명을 구성하는 것이다. 약리기전은 특정 물질에 불가분적으로 내재된 속성으로서 특정 물질과 의약용도와의 결합을 도출해내는 계기에 불과하다. 따라서 의약용도발명의 특허청구범위에 기재되어 있는 약리기전은 특정 물질이 가지고 있는 의약용도를 특정하는 한도 내에서만 발명의 구성요소로서 의미를 가질 뿐 약리기전 자체가 특허청구범위를 한정하는 구성요소라고 보아서는 안 된다(대법원 2014. 5. 16. 선고 2012후3664 판결, 대법원 2014. 5. 16. 선고 2012후238,245 판결 등 참조).

나) 약리기전의 의미

의약의 '약리기전'은 '작용기전'이라고도 하고, 활성성분이 특정 의약용도로 사용될 수 있도록 해주는 내재된 속성을 말한다. 학술지 발행기관인 내이처(Nature.com)의 정의에 따르면, 작용기전(mechanism of action)은 '의약 등의 분자가 기능하여 약리학적 효과를 나타내는 과정을 기술한 것이다. 의약의 작용기전은 세포 성장(cell growth)과 같이 생물학적 관독 값(biological readout)에 대한 효과, 또는 직접적 생체 분자의 대상(예를 들어 단백질 또는 핵산)과의 상호작용(interaction) 및 조절(modulation)을 가리킬 수 있다.'고 설명되고 있다.⁴⁾

다) 검토

다음과 같은 사정들을 종합해 보면, 이 사건 제1항 정정발명에서 '각막 상피의 신장을 촉진하는 것'은 '약리기전'에 해당하는 것으로 봄이 타당하다. 따라서 '각막 상피의 신장을 촉진하는 것에 의한'이라는 기재는 이 사건 제1항 정정발명의 의약용도인 '각막 케양, 각막 상피박리, 각막염 또는 안구 건조증 치료제'를 특정하는 한도 내에서

4) <https://www.nature.com/subjects/mechanism-of-action>

만 발명의 구성요소로서 의미를 가질 뿐 그 자체가 특허청구범위를 한정하는 구성요소에 해당한다고 볼 수 없다.

(1) 이 사건 제1항 정정발명에서 '각막 상피의 신장을 촉진하는 것'은 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 염류인 P2Y 수용체 작용물질의 분자가 어떻게 '각막 궤양, 각막 상피박리, 각막염 또는 안구 건조증'에 대해 치료 효과를 나타내는지에 관한 과정을 표현하는 기재에 해당한다. 이는 '각막 상피 창상(創傷) 치유의 메커니즘'이 ① 상피 세포의 신장·이동(제1상), ② 상피 세포의 증식(제2상), 및 ③ 상피 세포의 분화(제3상)로 이루어진다는 기재에 의해서도 뒷받침된다(갑 제4호증의 36면 2행 내지 15행).

(2) 의약 용도 표시는 원칙적으로 질병의 진단, 치료, 경감, 처치 및 예방에 해당하는 약효로써 표현해야 한다. '각막 상피의 신장을 촉진하는 것' 자체가 '질병'이나 '약효'에 해당한다고 보기 어렵고, 이 사건 제1항 정정발명의 청구범위 기재 내용을 보더라도, 의약용도는 '안구건조증 등의 치료'이고, '이 사건 제1항 정정발명의 '각막 상피의 신장을 촉진하는 것에 의한'이라는 기재는 문구의 형식과 내용을 볼 때 '안구건조증 등의 치료'를 위한 수단임을 알 수 있다.

3) 유효성분 물질의 동일 여부

이 사건 제1항 정정발명과 선행발명 1에 모두 P¹,P⁴-디(우리딘-5')사인산 및 이의 염을 유효성분으로 하는 동일한 P2Y 수용체 작용물질이 개시되어 동일하다는 점에 대해서는 당사자 사이에 별다른 다툼이 없다.

4) 의약 용도의 동일 여부⁵⁾

5) 이 사건 정정발명의 청구항의 의약 용도는 '안구건조증 등의 치료제'임에 비해 우선권 대상인 일본 특허에서는 청구항 1과 2에서 의약 용도를 '상피 신장 촉진제'로 기재하고 있고(갑 제9호증), 미국 대응 특허에서는 청구항 2, 3에서 방법 발명의 목적을 '상피 손상 회복 목적(to repair epithelial defects)'이라고 기재하고 있는 점(갑 제8호증)에서 구별된다.

아래와 같은 사정을 종합하면, 선행발명 1의 명세서에는 '안구건조증'의 치료 용도가 공지되어 있고, 이는 이 사건 제1항 정정발명의 '안구건조증 등'의 치료 용도와 실질적으로 동일한 것으로 판단된다.

가) 선행발명 1의 발명의 명칭은 '퓨린 수용체 작용물질을 이용한 안구건조증의 치료방법(Method of treating dry eye disease with purinergic receptor agonist)'로서, 그 용도가 '안구건조증의 치료'임을 명시적으로 밝히고 있다. 선행발명 1의 명세서에는 "안구건조증의 진행은 4개의 주요한 '징후'(main milestones)에 의해 특징지워진다. 첫 번째 징후는 눈물발생의 감소이다. ...(중략)... 두 번째 징후는 점액을 함유하는 결막 배상세포의 손실이다. 배상세포 밀도의 감소는 눈물발생이 감소하기 시작한 후 몇 주 후에 명백해진다. 안구건조증의 진행에 있어서 세 번째 징후는 약 1년 후에 각막상피의 박리(desquamation of the corneal epithelium)가 관찰된 때에 나타난다. 안구건조증의 네 번째, 즉 마지막 징후는 각막-눈물 계면의 불안정화이다."라고 기재되어 있다(갑 제5호증의 1의 2면 13 내지 21행).

나) 선행발명 1의 명세서에는 P2Y2 및/또는 P2Y4 퓨린 수용체의 사용 방법과 관련하여, '안구건조증 치료 등의 이유로 눈물 생성을 증가시키기 위해 사용될 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 안구건조증은 건성각결막염(keratoconjunctivitis, KCS), 나이에 따른 안구 건조, 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome), 쇼그렌 증후군(Sjogren syndrome), 안구 반흔 유착포창, 안검염, 각막 손상(corneal injury), 감염, ...(중략)... 안구 스트레스 및 선(腺)과 조직 손상(eye stress and glandular and tissue destruction) ...(중략)...을 포함하는 것으로 규정된다.'(갑 제5호증의 1, 8쪽 1-10행)고 기재되어 있다.

다) 선행발명 1의 명세서에 기재된 유효성분이 갖는 약리효과는 '눈물 분비 감소로 인한 안구건조증'에 관한 것일 뿐 안구건조증의 모든 증상이 모두 치료 가능한 것으로 기재되어 있는 것은 아니라는 취지의 원고들의 주장은 받아들일 수 없다.

5) 정리

따라서 이 사건 제1항 정정발명의 유효성분과 의약용도는 선행발명 1에 의해 공지되었다고 할 것이므로 이 사건 제1항 정정발명은 신규성이 부정된다.

나. 이 사건 제2항 정정발명

1) 선행발명 1과의 구성요소별 대비

순번	이 사건 제2항 정정발명(갑 제2, 3호증)	선행발명 1(갑 제5호증의 1)
1	제1항에 있어서, P2Y 수용체 작용물질이 P ¹ ,P ⁴ -디(우리딘-5')사인산, 우리딘 5'-이인산, 아데노신 5'-이인산, 우리딘 5'-삼인산 또는 아데노신 5'-삼인산 또는 이의 염류이고,	P2Y2 및 P2Y4의 퓨린 수용체 작용물질(UTP, U2P4) [9쪽, 13-20행]
2	각막 궤양, 각막 상피 박리, 각막염 또는 안구 건조증이 천연화(遷延化)된 각막 상피의 결손을 동반하는 것인 각막 궤양, 각막 상피 박리, 각막염 또는 안구 건조증 치료제	안구건조증 의 진행은 4개의 주요한 "징후"에 의해 특징 지워진다. ...(중략)... 두 번째 징후는 점액을 함유하는 결막 배상세포의 손실이다. <u>배상세포 밀도의 감소는 눈물발생이 감소하기 시작한 후 몇 주 후에 명백해진다.</u> 안구건조증의 진행에 있어서 세 번째 징후는 <u>약 1년 후에 각막상피의 박리가 관찰된 때에 나타난다.</u> 안구건조증의 네 번째, 즉 마지막 징후는 각막-눈물 계면의 불안정화이다. [2쪽, 13-21행]

		<p>본 발명의 방법은 <u>안구건조증 치료 등의 이유로 눈물 생성을 증가시키기 위해 사용될 수 있지만 여기에 제한되지는 않는다.</u> 안구건조증은 <u>건성각결막염(KCS)</u>, 나이에 따른 안구 건조, 스티븐스-존슨 증후군, 쇼그렌 증후군, 안구 반흔 유착포창, 안검염, <u>각막 손상</u>, ...(중략)... <u>안구 스트레스와 선(腺) 및 조직 손상</u>, ...(중략)... 자기 면역 및 다른 면역결핍 장애 및 눈을 압박할 수 없는 혼수상태 환자들을 포함하는 것으로 규정된다. [8쪽 1-10행]</p>
--	--	---

2) 유효성분 물질의 동일 여부

이 사건 제2항 정정발명과 선행발명 1의 유효성분 물질이 동일하다는 점에 대해서는 앞서 본 바와 같다.

3) 의약 용도의 동일 여부

위 3.가.4)에서 살펴본 사정에 더하여 아래와 같은 사정을 종합하면, 선행발명 1의 명세서에는 '각막 손상'⁶⁾과 만성 병변을 야기하는 것으로 알려진 '건성각결막염' 등을 포함하는 '안구건조증'의 치료 용도가 공지되어 있고, 통상의 기술자는 이로부터 '천연화된 각막 상피 결손' 증상을 치료할 수 있다는 의약 용도를 자명하게 파악할 수 있다. 따라서 선행발명 1의 치료 용도는 이 사건 제2항 정정발명의 '천연화된 각막 상피의 결손'을 동반하는 '안구건조증 등'의 치료 용도와 실질적으로 동일한 것으로 판단된

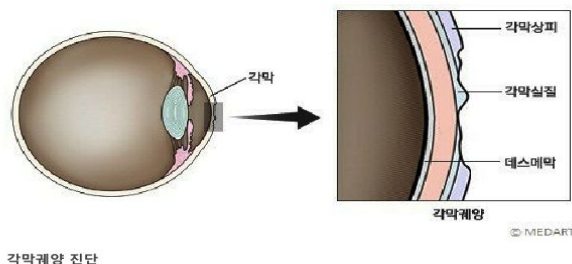
6) 당해 기술분야에서 각막 상피 손상은 (i) 각막 상피 표층 세포만이 박리된 것[예: 미만성 각막미란(점상표층 각막염)]과 (ii) 각막 상피 전층이 박리된 것[예: 각막미란, 천연성 각막 상피 결손 등]으로 크게 나누어진다(갑 제14호증 '표 1' 및 갑 제15호증 제52면 1-11행 참조). 따라서 당해 기술분야에서 '각막 손상'의 의미는 '각막 상피 전층의 결손'보다 넓은 의미로 파악되고, 원고들의 주장과 같이 선행발명 1의 '각막 손상'의 의미를 '눈물 생성을 증가시킴으로써 치료 가능한 수준의 각막 손상'으로 제한해서 해석해야 한다고 보기 어렵다.

다.

가) 선행발명 1의 P2Y 수용체 작용제의 용도에 '각막 손상(corneal injury)' 등이 치료(treatment) 용도에 포함되어 있다고 기재되어 있을 뿐만 아니라, 안구건조증의 하나로 기재된 건성각결막염(keratoconjunctivitis)의 주요 증상 중의 하나로 '각막의 궤양⁷⁾, 미란'이 기재되어 있고, 진단방법 중의 하나로 '각막의 결손 유무'가 기재되어 있다(을 제2호증의 2). 또한 선행발명 1에서 안구건조증의 4개 주요 징후(main milestones) 중 어느 것은 치료할 수 없다고 배제하지 않고 있으므로, 3번째 단계적 징후인 '각막상피의 박리'가 발생한 상태의 안구건조증도 치료 대상에서 배제된다고 보기 어렵다. 이 사건 특허발명의 명세서에는 '각막 상피 결손은 각막 궤양, 각막 상피 박리, 각막염 또는 안구건조증 등의 여러 가지 질환에 의해 야기된다'고 기재되어 있다(이 사건 특허발명의 명세서 식별번호 <3>). 따라서 선행발명 1의 '치료 용도'에는 '각막의 손상이나 결손'을 동반한 안구건조증이 포함되어 있다고 볼 수 있다.

나) 원고들은 선행발명 1의 명세서에 'P2Y 수용체 작용제(P2Y receptor agonist)'가 각막 상피 결손을 회복하는 것에 관해 약리데이터나 시험예 등이 개시되어 있지 아니하므로, 선행발명 1에 이 사건 제1항 정정발명의 '각막 상피 결손'을 동반하

7) 각막궤양은 눈 앞부분의 투명한 조직인 각막에 손상이 있을 때 세균이나 바이러스, 진균 또는 여러 가지 원인 등에 의해서 염증이 발생하고 이에 따라 각막의 일부가 움푹 파이는 것이다(네이버 지식백과, <https://terms.naver.com/entry.nhn?docId=2119750&cid=51007&categoryId=51007> 참조). 아래 그림에서 볼 수 있는 바와 같이, 각막궤양은 각막 상피의 전층이 손상되는 경우도 포함하는 것으로 보이고, 각막궤양으로 천공이 생기는 경우도 있다고 알려져 있으므로(을 제2호증의 1), 각막 궤양이 각막 상피의 결손을 야기할 수 있다는 것은 이 사건 특허발명의 명세서에 의해서도 통상의 기술자에게 자명한 것으로 보인다.



는 '안구건조증'에 대한 치료 용도가 공지되었다고 볼 수 없고 통상의 기술자가 이를 자명하게 파악할 수 없다는 취지로 주장한다.

그러나 발명의 신규성 또는 진보성 판단에 제공되는 선행발명은 기술 구성 전체가 명확하게 표현된 것뿐만 아니라, 표현이 불충분하더라도 그 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 사람이 그 선행발명을 공개할 당시의 기술상식이나 경험칙에 의하여 쉽게 기술 내용을 파악할 수 있다면 대비 대상이 될 수 있다(대법원 2000. 12. 8. 선고 98후 270 판결, 대법원 2003. 12. 26. 선고 2001후2702 판결 등 참조).

따라서 신규성 판단에 제공되는 선행발명의 명세서에 기재된 의약 용도는 반드시 구체적인 데이터나 수치 또는 실시예에 의해 뒷받침되는 것에 한정되는 것이 아니고, 통상의 기술자는 이 사건 선행발명과 관련 공지 자료나 기술 상식에 의해 선행발명 1에 기재된 'P2Y 수용체 물질' 유효성분이 '각막의 손상이나 결손'을 동반하는 안구건조증의 '치료 용도'로도 사용될 수 있음을 파악할 수 있었을 것으로 보이므로 선행발명 1에 따라 이와 같은 의약 용도는 공지되었다고 봄이 타당하다.

다) 이 사건 특허발명의 명세서의 '각막 궤양, 각막 상피 박리, 각막염 또는 안구건조증 등의 여러 가지 질환에 의해 야기된 각막 상피 결손은 혼합 감염의 병발이 없으면 자연스럽게 회복된다. 그러나 어떠한 이유로 회복이 지연되거나 또는 회복이 이루어지지 않고서 상피 결손이 천연화(遷延化)되면, 상피의 정상적인 구축에 악영향을 미칠 뿐만 아니라, 실질이나 내피의 구조나 기능까지 해치게 된다.'고 기재되어 있다(식별번호 <3>). 이와 같이 각막궤양, 각막 상피 박리, 각막염 또는 안구건조증 등에 의해 야기된 각막 상피 결손의 회복이 어떠한 이유로 지연되거나 회복이 이루어지지 않으면 각막 상피 결손이 '천연화'되고 이는 '만성(慢性)화'와 실질적으로 차이가 없다⁸⁾.

선행발명 1에 안구 건조증은 '만성 병변'을 야기하는 것으로 알려진 건성각결막염⁹⁾을 포함하고 있다고 기재되어 있으므로 위와 같은 안구 건조증 등의 질환에 천연화된 각막 상피 결손이 '동반'될 수 있다는 것은 통상의 기술자가 특별한 지식의 부가 없이도 자명하게 인식할 수 있다고 판단된다.

라) 이 사건 제2항 정정발명은 이 사건 제1항 정정발명의 의약용도인 '각막궤양, 각막 상피 박리, 각막염 또는 안구 건조증' 중에서도 '천연화된 각막 상피의 결손을 동반하는 것인'으로 의약용도의 범위를 더욱 한정하고 있다. 그런데 이 사건 제1항 정정발명과 비교하여 동일한 유효성분 물질이 이 사건 제2항 발명에서 한정된 바와 같은 '천연화된 각막 상피의 결손'이 동반되는 안구건조증 등의 치료 용도에 사용되는 경우에 그 효과가 이질적이거나 현저하다고 볼만한 아무런 기재나 데이터 등의 자료가 없으므로,¹⁰⁾ 이 사건 제2항 정정발명이 이 사건 제1항 정정발명의 경우와 비교하여 실질적인 차이가 있다고 보기도 어렵다.

마) 따라서 선행발명 1에 의해 위 '천연화된 각막 상피 손상 또는 결손'을 동반하는 증상에 의한 치료용도가 개시된 것으로 볼 수 있다.¹¹⁾

4) 정리

따라서 이 사건 제2항 정정발명의 유효성분과 의약용도 역시 선행발명 1에 의해

8) '천연화된'에 대응되는 영문 용어로 'persistent'가 사용되고 있다(갑 제4호증의 제40면).

9) 건성각결막염(Keratoconjunctivitis Sicca) : 눈물의 분비가 불충분하거나, 지나치게 안검열이 길거나 안검외반에 의한 안검 폐쇄 곤란 때문에 각막과 결막이 누액으로 적시어지지 않게 되어 가결막에 진행성의 만성 병변을 야기하는 질환(을 제2호증의 2 참조)

10) 이 사건 특허발명의 실시예를 살펴보면, 수컷 일본 백색 토끼의 각막편으로부터 잘라낸 각막 블록을 이용하여 배양하는 실험을 실시한 것을 알 수 있는데(식별번호 <28> 내지 <32>), 이때의 각막편은 천연화(遷延化)의 정의에 맞추어 각막손상 회복이 지연되거나 회복이 이루어지지 않도록 할 만한 어떠한 조작도 하지 않고 단지 각막조각을 적출한데 불과하므로, 여기서 천연화(遷延化)된 각막의 결손이 발생하였다고 보기 어렵다.

11) 선행발명 1에 대응되는 한국등록특허인 선행발명 2(갑 제5호증의 2, 을 제4호증)의 등록특허공보에 의하면, 청구항 27, 28에 '안구건조증을 치료하기 위한 약학적 조성물이, 청구항 29 내지 31에 '각막 손상'을 치료하기 위한 약학적 조성물이 청구범위로 기재되어 있는데, 이는 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 이미 P2Y 수용체 작용제의 '안구건조증'과 '각막손상' 치료 용도가 인식되고 있었음을 나타내고 있다.

공지되었다고 할 것이므로 이 사건 제2항 정정발명의 신규성도 부정된다.

다. 검토 결과의 정리

앞에서 살펴본 바와 같이, 이 사건 제1항 및 제2항 정정발명은 신규성이 부정되어 그 등록이 무효로 되어야 하므로 당사자들의 나머지 주장에 대해 더 나아가 살필 필요 없이, 이와 결론을 같이 한 이 사건 심결은 적법하다.

4. 결 론

그렇다면 이 사건 심결의 취소를 구하는 원고들의 청구는 이유 없으므로 이를 모두 기각하기로 하여 주문과 같이 판결한다.

재판장 판사 이규홍

 판사 우성엽

 판사 이진희