

특 허 법 원

제 4 부

판 결

사 건 2024허13077 권리범위 확인(특)

원 고 A 주식회사

대표이사 B

소송대리인 변호사 손천우, 변리사 조성신, 김정모, 용예진

피 고 1. 주식회사 C

대표이사 D

소송대리인 특허법인 리채 담당변리사 주영식

2. E 주식회사

대표이사 F

3. 주식회사 G

대표이사 H, I

변 론 종 결 2024. 12. 18.

판 결 선 고 2025. 2. 13.

주 문

1. 원고의 피고들에 대한 청구를 모두 기각한다.
2. 소송비용은 원고가 부담한다.

청 구 취 지

특허심판원이 2024. 5. 1. 2023당176(병합), 2023당242(병합), 2023당269(병합) 사건에 관하여 한 심결을 취소한다.

이 유

1. 기초사실

가. 원고의 이 사건 특허발명(갑 제2호증)

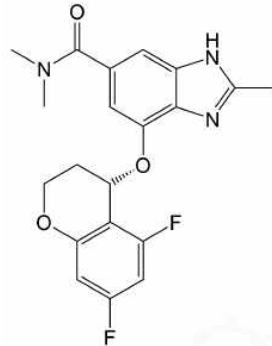
1) 발명의 명칭: 벤즈이미다졸 유도체의 신규 결정형 및 이의 제조방법

2) 출원번호/출원일/등록일/등록번호: 제10-2015-9326/2015. 1. 20./2016. 12. 1./특허 제1684053호

3) 청구범위

【청구항 1】 X-선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)에서 8.1°, 10.0°, 12.6°, 14.9°, 15.6°, 16.5°, 17.2°, 19.6°, 23.1°, 24.2°, 28.1°, 30.2° 및 31.6°의 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 피크를 갖는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 결정형 A.

[화학식 1]



(이하 '이 사건 제1항 발명'이라 하고, 나머지 청구항도 같은 방식으로 부른다).

【청구항 2】 제1항에 있어서, 시차주사열량계로 측정시 220 내지 225°에서 흡열피크를 갖는 것이 특징인 화학식 1로 표시되는 화합물의 결정형 A.

【청구항 3】 제1항에 있어서, IR 스펙트럼 측정시 832 cm^{-1} , 1071 cm^{-1} , 1127 cm^{-1} , 1326 cm^{-1} , 1403 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 2934 cm^{-1} , 3062 cm^{-1} 및 3124 cm^{-1} 에서 특성 흡수피크를 갖는 것이 특징인 화학식 1로 표시되는 화합물의 결정형 A.

【청구항 4 내지 10】 (청구 취지와 무관하므로 기재 생략)

4) 발명의 주요 내용

이 사건 특허발명은 특정 X-선 분말 회절 패턴으로 정의되는 벤즈이미다졸 유도체의 신규 결정형에 관한 것으로 주요 내용은 [별지 1]과 같다.

나. 확인대상발명

확인대상발명은 '무정형 테고프라잔'을 주성분으로 포함하는 의약품에 관한 것으로 구체적인 내용은 [별지 2]와 같다.

다. 이 사건 심결의 경위

1) 피고 주식회사 C(이하 '피고 C'라 한다)는 2023. 1. 6.(2023당176), 피고 E 주식회사는 2023. 1. 9.(2023당242), 피고 주식회사 G은 2023. 1. 9.(2023당269) 특허

심판원에 원고를 상대로, '확인대상발명은 이 사건 제1 내지 3항 발명의 권리범위에 속하지 아니한다.'고 주장하면서, 그 확인을 구하는 소극적 권리범위확인심판을 각 청구(이하 '이 사건 각 심판청구'라 한다)하였다.

2) 특허심판원은 이 사건 각 심판청구를 병합·심리하여 2024. 5. 1. 피고들의 이 사건 심판청구를 인용하는 심결(이하 '이 사건 심결'이라 한다)을 하였다.

【인정 근거】 다툼 없는 사실, 갑 제 1 내지 3호증의 각 기재, 변론 전체의 취지

2. 당사자 주장의 요지

가. 원고

이 사건 심결은 다음과 같은 이유로 위법하므로 취소되어야 한다.

1) 이 사건 각 심판청구는 확인의 이익이 없다.

가) 확인대상발명은 무정형 테고프라잔을 주성분으로 포함하는 의약품에 관한 것이므로 완제의약품 내에서도 무정형 상태가 유지되어야 하는데, 무정형 테고프라잔이 결정형 A로 바뀌는 것이 확인된 이상 확인대상발명은 제대로 특정되지 않았다. 피고들이 이를 확인할 수 있는 XRD 및 DSC¹⁾ 등을 제출하지 않은 이상 확인대상발명이 특허발명과 대비할 수 있을 정도로 충분히 특정된 것으로 볼 수 없고, 같은 이유로 실시도 불가능하다.

나) 확인대상발명은 '의약품'으로 특정되었으므로 의약품 허가-특허 연계제도에 따라 실제 의약품으로 출시 가능해야 하므로 권리범위확인심판에서의 확인의 이익 또한 다른 기술분야 발명과 달리 엄격하게 해석해야 한다. 피고들이 품목허가를 신청한 의약품의 경우 확인대상발명이 동일한지 밝히지 않았고, 품목허가 신청도 하지 않은

1) XRD : X-Ray powder Diffraction, X-선 분말 회절
DSC : Differential Scanning Calorimetry, 시차열량주사계

의약품의 경우도 있어 우선판매품목허가권을 받을 수 없으므로 확인대상발명을 현재 실시하거나 장래 실시할 가능성도 없다.

2) 설명 확인의 이익이 인정되더라도 다음과 같은 이유로 확인대상발명은 이 사건 제1 내지 3항 발명의 권리범위에 속한다.

가) 확인대상발명은 의약품이므로, 제조 시 결정형 A를 포함하지 않더라도 완제 의약품의 제조 이후 보관, 유통되는 과정에서 결정형 A로 전환될 것임이 명백하다. 특히 이 사건 특허발명은 청구범위에 어떠한 수치한정도 없기 때문에 조금이라도 결정형 A로 전환된다면 확인대상발명은 이 사건 특허발명의 권리범위에 속한다고 보아야 한다.

나) 확인대상발명의 설명 중 XRD, DSC, IR²⁾ 값으로 특정된 무정형 테고프라잔(Dasan 무정형)은 선행발명([별지 3])의 비결정질 테고프라잔과는 다르고, 이 사건 특허발명의 출원 당시 확인대상발명의 주성분으로 특정된 무정형 테고프라잔은 만들기 쉽지 않으므로 확인대상발명은 자유실시기술에 해당하지 않는다.

다) 확인대상발명은 이 사건 제1 내지 3항 발명의 권리범위에서 의식적으로 제외되지도 않았다.

나. 피고 C

이 사건 심결은 적법하므로 원고의 주장은 이유 없다.

1) 확인대상발명이 의약품이더라도 그 설명서에 무정형 테고프라잔의 XRD, DSC, IR이 명시된 이상 확인대상발명은 이 사건 특허발명과 대비할 수 있을 정도로 명확히 특정되었고, 장래 실시 가능성도 인정된다.

2) IR : Infrared spectroscopy, 적외선 분광분석

2) 이 사건 각 심판대상은 확인대상발명의 설명서에 기재된 무정형 테고프라잔을 포함하는 의약품이므로, 대비 대상인 결정형 A와 동일하지 않다는 점만 증명하면 되지 의약품의 보관·제조 중 결정형 A로 바뀌는 것까지 고려할 것은 아니다.

3) 확인대상발명의 주성분인 무정형 테고프라잔은 이 사건 특허발명인 결정형 A 테고프라잔과 문언적으로 다르다. 무정형과 결정형으로 결정구조가 다른 이상 이에 기초한 과제 해결원리도 서로 달라 균등관계에 있지도 않다.

4) 확인대상발명의 주성분은 이 사건 특허발명의 명세서 중 비교예 1의 비결정질 테고프라잔에 대응되는 무정형 물질인데, 위 비결정질 테고프라잔은 선행발명(을 제1호증)을 통해 공지된 화합물로 통상의 기술자가 쉽게 만들 수 있다. 따라서 확인대상발명은 자유실시기술에 해당한다.

5) 이 사건 특허발명인 결정형 A는 비결정질 형태에 비해 현저하게 우수한 특성을 나타낸다는 점은 위 발명의 명세서에도 명시적으로 기재되어 있고, 원고가 출원 과정에서 신규한 결정형 A의 현저한 효과를 주장하여 특허받은 점에서, 확인대상발명은 이 사건 제1 내지 3항 발명의 권리범위에서 의식적으로 제외되었다.

3. 이 사건 심결의 위법 여부

가. 이 사건 각 심판청구의 확인의 이익이 있는지

1) 확인대상발명의 특정 여부

가) 관련 법리

권리범위확인심판은 권리의 효력이 미치는 범위를 대상물과의 관계에서 구체적으로 확정하는 것이어서 특허권 권리범위확인심판 청구의 심판대상은 심판 청구인이 그 청구에서 심판의 대상으로 삼은 구체적인 발명이라고 할 것이고(대법원 1991. 3. 27.

선고 90후373 판결 등 참조), 특허발명의 권리범위확인심판을 청구함에 있어 심판청구의 대상이 되는 확인대상발명은 당해 특허발명과 서로 대비할 수 있을 만큼 구체적으로 특정되어야 하는 것인바, 그 특정을 위하여 대상물의 구체적인 구성을 전부 기재할 필요는 없다고 하더라도 특허발명의 구성요건에 대응하는 부분의 구체적인 구성을 기재하여야 하며, 그 구체적인 구성의 기재는 특허발명의 구성요건에 대비하여 그 차이점을 판단함에 필요한 정도는 되어야 한다(대법원 2013. 4. 25. 선고 2012후85 판결 등 참조).

나) 판단

이 사건 제1항 발명은 X-선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)에서 8.1° , 10.0° , 12.6° , 14.9° , 15.6° , 16.5° , 17.2° , 19.6° , 23.1° , 24.2° , 28.1° , 30.2° 및 31.6° 의 회절각($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)에서 피크를 갖는 테고프라잔의 고체 형태인 '결정형 A'이다.

이 사건 제2, 3항 발명은 이 사건 제1항 발명의 종속항으로, 위 결정형 A은 DSC 흡열피크 온도 범위, IR 스펙트럼 흡수 피크 데이터를 통해 추가로 특정되었다.

확인대상발명은 테고프라잔을 주성분으로 포함하는 의약품에 관한 것으로, 주성분으로 사용된 테고프라잔의 고체 형태를 이 사건 제1항 발명과 마찬가지로 XRD, DSC, IR 값으로 특정한다. 다만 확인대상발명의 테고프라잔 XRD 패턴에는 이 사건 제1항 발명의 XRD에서 보이는 특징적인 2 θ 의 피크가 없는 점에서 그 화합물의 고체 형태는 결정형 A와 다른 무정형이다.

따라서 확인대상발명은 이 사건 제1 내지 3항 발명의 결정형 A와 구분되는 무정형의 고체 형태를 주성분으로 포함하는 의약품임을 알 수 있으므로, 이 사건 제1 내지 3항 발명과 대비하여 차이점을 판단할 수 있도록 명확히 특정되어 있다고 봄이 타당하

다.

다) 원고의 추가 주장에 대한 판단

(1) 원고는, 확인대상발명의 주성분인 무정형 테고프라잔이 결정형 A로 바뀌는 것이 확인되었으므로 무정형 테고프라잔을 포함한다고 설명된 확인대상발명은 제대로 특정된 것이 아니고, 확인대상발명이 테고프라잔의 고체 형태 자체가 아닌 의약품인 이상 제조된 의약품 내에서 테고프라잔의 무정형이 안정하게 유지되는지 확인할 수 있는 XRD 및 DSC 등의 데이터를 추가로 제출했어야만 제대로 특정된 것이라고 주장한다.

그러나 아래와 같은 이유로 원고의 위 주장은 받아들이기 곤란하다. 이 사건 각 심판대상은 청구인이 심판 청구서에서 특정한 확인대상발명이므로 피고들이 설명서 및 도면으로 특정한 '무정형 테고프라잔을 주성분으로 포함하는 의약품'을 이 사건 제1 내지 3항 발명과 비교하여 권리범위 속부 여부를 판단하면 충분하다. 그 기재의 범위나 정도 또한 이 사건 특허발명의 구성요소와 대비하여 차이점을 판단할 수 있을 정도로 대응 구성이 구체적이기만 하면 족할 뿐 확인대상발명이 무정형 테고프라잔을 주성분으로 포함하는 의약품이라고 하여 그 의약품에 포함되는 모든 구성이나 의약품 제조·유통·보관 과정에서 주성분이 결정형으로 상전환되는지 여부를 확인할 수 있는 데이터까지 기재가 요구되는 것도 아니다. 확인대상발명의 주성분인 무정형 테고프라잔이 이 사건 제1항 발명(결정형 A)과 대비하여 특징적인 피크를 나타내지 않는 XRD 패턴([별지 2]의 도 1)을 보여주는 이상 원고가 주장하는 것과 같은 불특정의 문제는 없다.

또한 이 사건 제2, 3항 발명은 이 사건 제1항 발명의 종속항으로, 확인대상발명이 이 사건 제1항 발명과 대비할 수 있을 정도로 충분히 특정된 이상 이 사건 제2, 3

항과의 관계에서도 불특정의 문제는 없다. 더욱이 확인대상발명의 설명서에는 주성분인 테고프라잔의 DSC 측정결과 및 IR 스펙트럼까지 포함되어 있어서 이 사건 제2, 3항 발명에서 추가로 한정된 DSC 측정결과 및 IR 스펙트럼과도 직접 대비할 수 있다. 따라서 원고가 주장하는 불특정의 문제는 없다.

(2) 원고는, 테고프라잔의 결정형 A가 열역학적으로 안정한 반면 무정형은 상대적으로 불안정하여 시간이 지남에 따라 결정형 A로 전환되고, 무정형 테고프라잔을 주성분으로 하여 제제화해 보니 결정형 A가 존재하는 것이 확인되므로 확인대상발명의 설명에 무정형 테고프라잔을 주성분으로 포함하는 의약품으로 기재되었더라도 완제의약품에 결정형 A가 존재하지 않는다는 점을 피고들이 명확히 하지 않는 한 확인대상발명은 특정된 것이 아니라는 취지로 주장한다. 그러나 다음과 같은 점에서 위 주장도 이유 없다.

(가) 출원 당시 결정다형과 관련하여 널리 알려진 기술 상식은 다음과 같다.

약물 다형성(polymorphism)은 분자 배열 구조에 따라 서로 다른 성질을 나타내는 고체 형태가 두 가지 이상인 경우(polymorph, 다형체)를 의미하는데, 이와 같이 서로 다른 분자 배열 구조를 가진 다형체들은 열역학적 에너지도 서로 다르다. 그 중 무정형(amorphous, 비결정질)은 약물 분자가 규칙적으로 배열되지 않아 고체가 구조적으로 결정성을 나타내지 않으므로 상대적으로 에너지가 높은 형태인 반면, 결정형(Crystalline form)은 약물 분자가 규칙적으로 배열되어 결정질을 띄는 고체 형태(Solid form)로 상대적으로 에너지가 낮다. 한편 동일한 약물 분자로 구성된 결정질이라도 그 배열 형태에 따라 서로 다른 결정 구조를 나타내는 경우도 있어 하나의 결정형만 존재하는 것은 아닌데, 그 중 에너지 준위가 높은 것은 준안정(metastable) 결정형, 에너지

준위가 가장 낮은 형태를 안정 결정형으로 불린다. 특정조건 하에서 서로 다른 안정성을 가진 다형체 사이에서 에너지 준위가 높은 준안정 다형체가 안전한 다형체로 상전이(phase transition)되는 것은 자연스러운 현상이다.³⁾

갑 제6호증

[39면] 다형체의 정의

(전략) Ostwald가 Rule of Stage를 제시함으로써 열역학적으로 다형체의 생성 원리를 이해하는 기초를 마련하였다. (후략)

[44면] 상전이 제어

다형체는 주어진 조건에서 서로 다른 안정성을 가지므로 준안정 다형체는 자발적으로 안정 다형체로 전이되게 된다. 이것은 dimorphic system[그림 5]에서 용질분자가 결정화하는 과정에서 준안정 구조인 다형체 B로 먼저 석출이 된다. 이것은 다형체 B의 임계 자유에너지가 낮아 보다 쉽게 핵생성이 유도되기 때문이다. 안정성이 다른 두 다형체는 용액 내에서 서로 다른 평형농도(용해도)를 가지며 이로 인하여 상전이가 발생되게 된다. 즉, 준안정 다형체의 용해도는 안정 다형체의 용해도보다 높으며 준안정 다형체가 평형상태에 존재하더라도 안정 다형체는 과포화 조건에 놓이게 되는 것이다. 따라서 준안정 다형체의 결정화 현상은 정지된 반면 안정 다형체의 결정화 현상은 지속적으로 진행될 수 있다. 안정 다형체는 과포화 조건에서 핵생성과 결정성장이 진행되며 이로 인하여 감소된 과포화 농도는 준안정 다형체의 용해에 의해 보충된다. 이러한 과정이 지속되어 최종적으로 준안정 다형체의 결정은 완전히 용해되어 사라지며 용액은 안정 다형체 결정과 평형을 이루게 된다.

또한 상전이 현상 이외에도 다형체는 결정구조에 따라 용해도, 용해속도, 화학적 안정성, 융점, 밀도 등의 물리적 특성이 다르다. 이러한 이유로 제제화에 있어서 적합

3) Ostwald가 제시한 Rule of Stage, '단계 규칙' 또는 '단계 법칙'이라고 한다.

한 다형체를 탐색·선별하는 것이 의약품의 개발 과정에서 필수적으로 행해지고 있는데, 특히 제제화 후 상전이로 인한 물성 변화 등의 문제가 발생할 여지를 최대한 차단하기 위해 열역학적으로 안정한 형태를 우선적으로 선택하는 것이 일반적이다. 그러나 안정한 결정형의 용해도가 낮아 유효한 약효를 달성하지 못할 경우 무정형이나 염(salt form)을 대안적 고체 형태로서 탐색하기도 하고, 안정한 다형체가 특허로 먼저 등록된 경우 제3자가 동일한 다형체로는 제품을 제조할 수 없기 때문에 차선택으로 적합한 준안정 다형체를 선택하여 제품화하는 방식도 해당 기술 분야에서 널리 활용되어 왔다.

갑 제2호증

[0002] 동일한 약물에 있어서, 비결정질, 하나 이상의 결정형 등 여러 가지 형태로 존재하는 화합물의 경우, 각각의 형태에 있어서 용해도나 용출 특성 및 생체이용률과 같은 약학적으로 중요한 성질에서 차이를 나타낼 수 있음은 당업계에 자명한 사실이다. (중략) 특히, 결정다형에 있어서도, 제형화 공정이 모두 완료된 후 결정다형에 변화가 발생하여 복수의 결정다형이 혼입되게 되면 최종 약물의 약학적 성질이 변화되면서 약동학적으로 예기치 못한 반응을 초래할 수 있다. 따라서, 순수한 단일 결정형태로 화합물을 수득하는 것은 약물의 재현성을 확보하기 위하여 매우 중요하다.

[0003] 나아가, 서로 다른 결정형 또는 비결정질과 결정형을 선택함에 있어서, 일반적으로 비결정질이 높은 용해도를 나타내므로 약효를 높이고 속효성을 나타내는데 장점이 있지만, 불안정하여 유통기간이 짧고 약물의 방출속도 및 혈중농도를 조절하기 어려운 단점이 있다. 한편, 결정형은 용해도가 낮아 단위 중량 당 생체이용률이 낮으나, 안정성을 확보하고 지속적인 방출이 가능한 제형을 제조하는 데에 장점이 있다. 이와 같이 결정형은 비결정질에 비해 안정하지만 용해도가 낮으므로 안정성을 우선적으로 고려할 경우 용해도를 희생해야 하며, 반대로 용해도를 우선적으로 고려할 경우에는 안정성을 희생해야 하는 딜레마가 있어 안정성과 용해도를 동시에 만족시키는 결정을 선택하는 것은 쉽지 않다.

갑 제6호증

[38면] 서론

다형체(polymorph)란 동일한 물질이 희랍어의 “많음(πολύ)의 모양(μορφή)”의 합성어로서 동일한 분자가 서로 다른 배열을 가지는 결정을 일컫는 말이다. 결정구조에서 다형체를 형성하는 원인은 반데르발스힘, 수소 결합 등의 분자 간 또는 분자 내 상호 작용이 다르게 작용하여 결정이 생성되기 때문이며 이로 인하여 다형체는 용해도, 용해속도, 화학적 안정성, 융점, 밀도 등의 물리적 특성이 달라지게 된다. 이와 같은 다형체의 물성은 활성의약품물질의 제제화에 중요한 고려 특성으로서 신약 및 개량신약 개발에서 가장 중요한 인자이다. (후략)

[41면] 다형체 스크리닝을 통한 **최적의 다형체를⁴⁾ 탐색에는 몇 가지 일반적인 규칙이 있다.** 이 규칙은 다양한 다형체 스크리닝 및 탐색 연구에서 제한적이거나 연구의 방향을 제시해 줌으로써 불필요한 연구낭비를 막아주는 효과를 발휘한다.

- ① 안정한 다형체의 **용해도가 지나치게 낮을 경우 salt form**을 탐색한다. 의약품물질이 salt form을 형성하기에 부적합할 경우 고체제제가 아닌 액체제제화를 선택한다.
- ② 다형체가 열역학적 안정보다 **용해도가 매우 중요한 인자인 경우 준안정 다형체보다 무정형 고체로 약물을 제조하는 것이 좋다.** 여기서 무정형의 유리전이온도가 약물제제에 충분할 만큼 높아야한다.
- ③ 약물의 빠른 작용이 중요한 경우 준안정 다형체가 선호될 수 있다. 이 경우 준안정 다형체의 빠른 용해속도가 약물의 빠른 흡수 및 작용을 하기에 매우 적합한 다형체라고 간주된다.
- ④ 약물의 제제화 물성도 매우 다형체 탐색의 중요한 인자이다. 즉, 다른 다형체는 다른 기계적 물성(hardness, powder flow property, compressibility 등)을 가진다. 이러한 기계적 물성의 차이가 제제화 과정에 매우 상이한 결과를 야기할 수 있다. 따라서 제제화에 적합한 물성을 가진 다형체를 탐색 선택하여야 한다. 예로서 paracetamol 열역학적

으로 안정한 form-I의 경우 경도가 높아 압축이 되지 않아 일정한 알약 제제화에 많은 어려움이 있다. 이런 이유로 준안정 다형체인 form-II가 제제화에 사용된다.

- ⑤ 특허권 문제로 인하여 특수한 경우에 준안정 다형체가 제제화에 적용될 수 있다. 기존의 안정한 다형체가 특허로 이미 등록되어 있는 경우 다른 제약회사에서는 동일한 다형체로는 제품을 제조할 수 없다. 이 경우 차선택으로 적합한 준안정 다형체를 개발하여 제품화할 수도 있다.
-

(나) 위와 같은 기술상식에 비추어 보면, 무정형 테고프라잔이 열역학적으로 안정한 결정형으로 상전이되는 것은 노출 환경에 따른 시간적 차이만 있을 뿐 기술적으로 예정된 것으로 보인다. 그리고 원고가 제출한 무정형 테고프라잔이 결정형 A의 테고프라잔으로 전환 여부를 실험한 자료는 자연적으로 발생하는 현상을 가속 실험에 의해 확인한 것에 불과하다. 여기에 상대적으로 불안정한 무정형의 특성상 저장방법은 '차광 기밀용기, 냉장(2-8℃) 보관'하고, 사용기간도 '제조일로부터 36개월'인 사양의 원료의 약품으로 등록된 사정까지 더해 보면(을 제4호증), 갑 제5호증의 기재만으로는 확인대상발명이 결정형 A를 포함하고 있어서 특징에 문제가 있다고 단정하기 부족하고, 달리 이를 인정할 증거도 없다.

(다) 그밖에 다형체에서 안정 결정형과 무정형은 물성이 다르므로 각 다형체를 주성분으로 포함하는 의약품을 얻기 위한 최적의 체제설계는 다르게 구현될 수 있는 점에서 최종 의약품에 무정형이 상전이 되지 않음을 피고들이 증명한 경우에만 확인대상발명이 특정되었다고 볼 것은 아니다. 위와 같은 논리라면 결정다형성을 나타내는 화합물을 주성분으로 포함하는 의약품은 '가장 안정한 결정형'만 특정 가능한 것으로 봐

4) '다형체'의 오기로 보인다.

야 하는 점에서 역시 부당하다.

2) 확인대상발명의 실시가 불가능한지 여부

가) 관련 법리

소극적 권리범위확인심판에서는 심판청구인이 현실적으로 실시하는 기술이 심판 청구에서 심판의 대상으로 삼은 구체적인 발명과 다르다고 하더라도 청구인이 특정한 발명이 실시가능성이 없을 경우 그 청구의 적법 여부가 문제로 될 수 있을 뿐이고, 여전히 심판의 대상은 청구인이 특정한 확인대상발명을 기준으로 특허발명과 그 권리범위에 속하는지 여부를 판단하여야 하며(대법원 2010. 8. 19. 선고 2007후2735 판결 등 참조), 소극적 권리범위확인심판에서는 청구인이 실제로 실시하고 있는 발명뿐만 아니라 현재 실시하고 있지는 않더라도 실시가 불가능하거나 전혀 실시할 가능성이 없지 않은 이상, 장래 실시하고자 하는 발명을 확인대상발명으로 특정하여 청구한 경우에는 확인의 이익이 인정된다 할 것이다(대법원 2016. 9. 30. 선고 2014후2849 판결, 특허법원 2017. 4. 14. 선고 2016허4818 판결 참조).

나) 판단

확인대상발명은 무정형의 테고프라잔을 주성분으로 포함하는 의약품으로서, 열역학적으로 불안정한 무정형이 안정한 다형체로 상전이되는 현상이 있더라도 다형체 별로 상이한 물리화학적 특성을 나타내어 각 다형체마다 적합한 제제설계가 요구되는 것이 일반적이고, 무정형 물질의 안정성을 제고하는 제제화 기술을 적용하여 의약품을 제조할 가능성을 배제할 수 없다. 앞서 확인대상발명의 특정에서 살핀 바와 같이 피고들이 완제의약품 내에서 무정형이 안정한 상태로 유지되는 점을 밝힌 경우에만 실시가 가능하다고 볼 것도 아니다.

3) 의약품의 확인대상발명은 확인의 이익을 엄격히 보아야 하는지 여부

원고는, 이 사건 심판이 허가-특허 연계제도 하에서 의약품을 확인대상발명으로 하여 청구되었으므로 심판청구의 이익은 규제기관에서의 품목허가 가능성, 확인대상발명과 품목허가 신청 의약품과의 동일성, 우선판매품목허가권 확보 가능성 등의 관점에서 보다 엄격히 판단되어야 한다고 주장한다.

그러나 다음과 같은 이유로 원고의 위 주장은 이유 없다.

가) 소극적 권리범위확인심판은 확인대상발명이 특허권의 객관적인 효력범위에 포함되는지를 판단함으로써 당사자 사이의 분쟁을 사전에 예방하기 위한 것이다. 따라서 장래 실시하고자 하는 발명을 대상으로 삼을 수 있으므로 품목 허가를 얻거나 얻을 가능성이 반드시 요구되는 것은 아니다.

나) 특허법 제2조 제3호 가목에서 규정하고 있는 물건 발명의 실시는 그 물건을 생산·사용·양도·대여 또는 수입하거나 그 물건의 양도 또는 대여의 청약(양도 또는 대여를 위한 전시를 포함한다. 이하 같다)을 하는 행위를 의미하는데, 이러한 실시 행위는 각각 독립된 것으로 생산 행위만을 한 경우에도 발명의 실시가 되며, 사용이나 양도만을 한 경우에도 실시 행위가 된다. 따라서 의약발명의 경우에만 위 특허법 규정 이외에 추가로 '품목 허가'까지 받아야만 발명의 실시가 가능하다고 볼 근거는 없다. 특허발명은 특허법에 의해서, 품목허가는 약사법에 의해 운용되는 별개의 제도이므로 특허법상 발명의 실시 여부를 약사법상 품목허가에 근거하여 판단할 수도 없다.

다) 의약품 허가-특허연계제도는 후속 의약품의 품목 허가절차에서 기(既) 허가 의약품의 안전성·유효성 자료를 원용하는 경우 후속 의약품이 기(既) 허가 의약품과 관련하여 등재된 특허권을 침해하는지 여부를 살펴 특허권을 보호하기 위한 취지로 도입

되었다. 권리범위확인심판은 간이하고 신속하게 확인대상발명이 특허권의 객관적인 효력범위에 포함되는지를 판단하여 당사자 사이의 분쟁을 사전에 예방하거나 조속히 종결시키는데 의의가 있다. 두 제도의 취지와 목적이 일부 공통되기는 하나 전자가 의약품만을 대상으로 하되 수익적 행정행위에 부수하는 절차인 반면 후자는 발명 전반에 적용되는 분쟁해결 절차의 일환으로 서로 다르고, 의약품 허가-특허 연계제도를 이유로 소극적 권리범위확인심판의 청구의 대상을 후속 의약품과 관련된 발명의 실시를 품목허가를 받을 수 있는 경우로만 한정할 만한 근거도 없다.

더욱이 확인대상발명이 특허권의 권리범위에 속하지 아니한다는 심결을 받았더라도 허가-특허연계제도에 의해 우선판매품목허가권을 받으려면 심판대상으로 삼은 확인대상발명이 품목허가 신청 의약품과 동일해야 한다. 그런데 그 동일성은 해당 의약품에 대한 허가심사 주무부처인 식품의약품안전처에서 판단할 일이고, 의약품 품목허가는 최초 허가 후 변경 허가도 가능하다. 따라서 현재 확인대상발명을 실시하고 있지 않거나 품목허가를 받지 못하였더라도 장래 품목허가를 받을 수 있거나 품목허가 후 이 사건 확인대상발명과 동일하도록 변경허가를 받을 수도 있다.

라) 그러므로 특허발명의 권리의 효력이 미치는 범위를 확인대상발명과의 관계에서 구체적으로 확정하기 위한 소극적 권리범위확인심판 단계에서 확인대상발명과 품목허가 신청 의약품의 동일성 여부를 판단하여 확인의 이익 여부를 가릴 것은 아니다.

나. 확인대상발명이 자유실시기술에 해당하는지 여부(피고 C에 대하여)

1) 관련 법리

권리범위확인심판에서 특허발명과 대비되는 확인대상발명이 공지기술만으로 이루어진 경우뿐 아니라 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자(이하 '통상의 기술자'

라 한다)가 공지기술로부터 확인대상발명을 쉽게 실시할 수 있는 경우에는, 확인대상발명은 이른바 자유실시기술에 해당하여 특허발명과 대비할 필요도 없이 특허발명의 권리범위에 속하지 아니한다(대법원 2017. 11. 14. 선고 2016후366 판결 참조).

2) 판단

가) 선행발명(을 제1호증, [별지 3])

선행발명은 2010. 6. 16. 일본등록특허 제4481344호로 공개된 산 펌프 억제제에 관한 것으로, 화학식(I)의 크로만 치환된 벤즈이미다졸 화합물 및 의약품도에 관한 발명이다. 위 화학식 (I)의 화합물은 결정형 또는 비결정형으로 존재할 수 있고(식별번호 [0039]), 담체 또는 부형제와 결합하여 의약 조성물 또는 제품으로 인체에 투여될 수 있다(식별번호 [0202]). 또한 선행발명의 명세서에는 화학식 (I)에 속하는 화합물로서 4-(((4S)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르복사미드 화합물(라세미 테고프라잔 화합물에 해당한다, 실시예 1), chiral column으로 실시예 1의 라세미 테고프라잔을 좌선성 거울상 이성질체(실시예 2, 분획-1, 케이캡정에 사용된 거울상 이성질체이다)와 우선성 거울상 이성질체(실시예 3, 분획-2)로 광학 분할하는 내용과, 위 좌선성 거울상 이성질체 테고프라잔을 실시예 2의 제조 방법 이외에 다른 방법으로 제조하면서 최종적으로 백색 고체로 수득하였다는 내용이 기재되어 있다(식별번호 [0283] 내지 [0307]).

을 제1호증

[0039] 식(I)의 화합물은 1개 또는 그 이상의 결정형으로 존재할 수 있다. 이들의 다형(그러한 혼합물을 포함한다)도 본 발명의 범위 내에 포함된다.

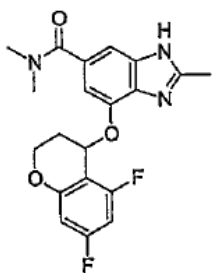
[0202] 이들은 단독으로, 또는 본 발명의 하나 이상의 다른 화합물과 함께, 또는 하나 이상의 다른 약물과 함께(또는 이들의 임의의 조합으로서) 투여될 수 있다. 일반적으로, 하나 이상의

약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 함께 의약 조성물 또는 제제로 투여될 수 있다.
본 명세서에서 용어 「담체」 또는 「부형제」는 본 발명의 화합물 이외의 임의의 성분을 기재하
는 데 사용된다. 담체 또는 부형제의 선택은 특정한 투여 방식, 용해성 및 안정성에 대한 부
형제의 영향, 및 제형의 성질과 같은 요인에 크게 의존한다.

[0283] 실시예 1

4-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미
다졸-6-카복스아마이드

[화학식 7]



[0293] (전략) 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄으로부터 에틸 아세테이트
: 메탄올 10:1의 gradient 용출)로 정제시켜 **표제 화합물을 백색 고체로서** 수득하였다(74mg,
2 공정에 대해 65%).

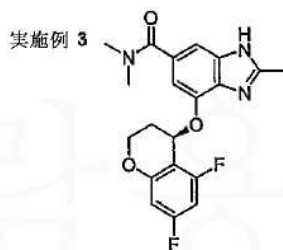
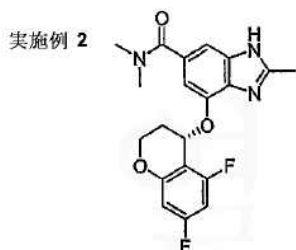
[0294] 실시예 2

(-)-4-[(4S)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-
벤즈이미다졸-6-카복스아마이드 및

실시예 3

(+)-4-[(4R)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-
벤즈이미다졸-6-카복스아마이드

[화학식 8]



하기와 같은 HPLC에 의해 라세미 4-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)

옥시]-N,1,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복스아마이드(1.63g, 실시예 1의 단계 9)로부터 분획-1(582mg) 및 분획-2(562mg)를 제조하였다:

단리 조건

칼럼: 키랄셀(CHIRALCEL) OJ-H(20mm×250mm, 다이셀(DAICEL))

이동상: n-헥세인/에탄올/다이에틸아민(95/5/0.1)

유량: 18.9mL/분

[0307] 공정 10: (-)-4-[(4S)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일]옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복스아마이드

(전략) 잔류물을 아미노겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트 : 메탄올 50:1 내지 20:1 의 gradient 용출)로 정제시켜 표제화합물을 백색 고체로서 수득하였다(15.2g, 87%, >99%).

나) 확인대상발명과 선행발명의 기술분야 및 목적 대비

확인대상발명은 무정형 테고프라잔을 주성분으로 포함하는 의약품이고, 선행발명은 산 펌프 억제제로 사용되는 테고프라잔 화합물 및 이의 의약용도에 관한 발명이다. 두 발명은 테고프라잔을 주성분으로 포함하는 의약 조성물을 제공한다는 점에서 기술분야가 동일하고, 발명의 목적이 공통된다.

다) 구성요소 대비

구성	확인대상발명	선행발명
1	무정형의	- 테고프라잔은 백색 고체임(실시예 2 및 3) - 화학식 (I)의 화합물은 결정형 또는 비결정질로 존재할 수 있음
2	테고프라잔을 주성분으로 포함하는	테고프라잔을 유효성분으로 포함하는
3	의약품	의약 조성물 또는 제품

(1) 공통점 및 차이점

확인대상발명의 구성 2 및 3은 위 구성대비표에서 살펴 본 바와 같이 선행발명의

대응구성과 실질적으로 동일하다. 다만, 확인대상발명의 구성 1(무정형)에 대응되는 선행발명의 구성은 '백색 고체'로 수득된 것으로, 그 명세서에는 화학식 (I)의 화합물이 결정형 또는 비결정형으로 '존재할 수 있다'고만 기재되어 있을 뿐, 테고프라잔이 '결정성 고체'인지 또는 '무정형 고체'인지 여부에 관하여 명시적으로 개시하지 않은 차이가 있다(이하 '차이점'이라 한다).

(2) 차이점에 대한 검토

다음과 같은 이유로 위 차이점은 통상의 기술자가 선행발명으로부터 쉽게 극복할 수 있다.

(가) 선행발명은 화학식 (I)에 속하는 화합물을 구체적으로 개시한 후 그 화합물들의 약리활성을 검토하고 있고, 그 중 테고프라잔의 유효성분에 대응되는 실시예 2의 화합물이 우수한 약리효과를 나타내었음을 명시적으로 개시하고 있어(실시예, 표 1, 식별번호 [0255] 등) 통상의 기술자라면 테고프라잔을 우수한 약물 후보물질로 충분히 인식할 수 있을 것으로 보인다.

또한 선행발명은 테고프라잔 화합물이 백색 고체인 점도 명확히 개시하는데(식별번호 [0293], [0307]), 의약분야에서 고체 상태의 약물의 제제화를 위해 다형체를 탐색하는 과정이 통상적으로 행해지고 있는 점에 비추어 보면, 통상의 기술자에게는 약물 후보물질로 유망한 테고프라잔에 대해 다형체 스크리닝을 행할 동기도 있다고 봄이 타당하다.

(나) 선행발명은 화학식 (I)의 화합물이 다형체로 존재할 수 있고(식별번호 [0039]), 상기 화합물이 침전, 결정화, 동결 건조, 분무 건조, 또는 증발 건조와 같은 방법을 통해 제조된 결정질 또는 비정질('무정형'에 대응된다) 제품으로 투여될 수 있음

(식별번호 [0199], [0202])을 명시적으로 개시한다. 이는 통상의 기술자에게 다형체의 존재를 암시할 뿐 아니라 무정형 테고프라잔을 포함하는 의약품을 제조할 수 있는 방법까지 제안하는 것으로 판단된다.

(다) 공지된 물건의 내재된 구성 또는 속성을 파악하기 위하여 출원일 이후 공지된 자료도 증거로 사용할 수 있는바(대법원 2021. 12. 30. 선고 2017후1304 판결), 선행발명의 출원일(2006. 12. 6.) 이후 공지된 이 사건 특허발명의 명세서(갑 제2호증, 2016. 12. 8. 공고)에는 "선행발명의 실시예 2에 개시된 방법으로 제조한 테고프라잔이 비결정질"이라고 명시하고 있다.

[0031] 비교예 1: 비결정질 화합물의 제조

[0032] 일본등록특허 제4481344호의 실시예 2에 개시된 방법으로 비결정질의 화합물 1을 제조하였다.

이에 의하면 선행발명에서 백색 고체로 개시된 테고프라잔의 물리적 성상은 '무정형'으로 보이고, 비록 선행발명에서 실시예 2의 테고프라잔을 '무정형'으로 직접 개시하지는 않으나 통상의 기술자가 선행발명에 개시된 제조방법으로 테고프라잔을 제조할 경우 화합물의 고체 상태가 무정형임은 쉽게 확인할 수 있을 것으로 판단된다.

(라) 이에 대해 원고는, 무정형을 개시한 선행발명에 의하더라도 확인대상발명에서 특정한 것과 같은 XRD, DSC, IR 패턴을 가지는 무정형 테고프라잔을 쉽게 만들 수 없으므로 확인대상발명은 자유실시기술이 아니라고 주장한다.

다형성을 띄는 물질 중 결정형은 분자가 규칙적으로 배열된 것인 점, 이러한 분자 배열의 규칙성에 근거하여 XRD, DSC, IR 등과 같은 다양한 특성화 방법으로 다른 결정형과 구별할 수 있도록 결정의 내부구조를 파악하여 결정형들을 식별하는 점, 이에 반하여 무정형은 약물 분자가 규칙적으로 배열되지 않아 특정한 결정 구조를 띄지

않고 다형체 특성화에 쓰이는 XRD, DSC, IR에 의하더라도 결정형 특유의 고유 피크를 나타내지 않는다는 점은 출원 당시 해당 기술 분야의 기술 상식이다. 따라서 '동일 화합물에 대한 무정형마다 특성화 방법을 적용하였을 때 지문(fingerprint)과 같은 고유한 패턴을 나타내고 그것이 일치하는 것만을 약물 분자의 무질서한 배열이 일치하는 동일한 무정형이라고 봐야 한다.'는 주장은 무정형의 정의에 반하는 것이므로, 이에 대한 원고의 주장에 대해서는 더 나아가 살펴볼 필요 없이 이유 없다.

(3) 검토결과

확인대상발명은 통상의 기술자가 선행발명에 공지된 테고프라잔과 동일한 속성을 가지거나 그 개시 내용으로부터 통상의 기술자가 쉽게 실시할 수 있는 것으로 판단된다. 확인대상발명은 자유실시기술에 해당되어 이 사건 제1 내지 3항 발명과 대비할 필요 없이 이 사건 특허발명의 권리범위에 속하지 않는다.

다. 확인대상발명이 이 사건 제1항 발명의 권리범위에 속하지 않는지

1) 관련 법리

청구범위의 청구항이 복수의 구성요소로 되어 있는 경우에는 그 각 구성요소가 유기적으로 결합된 전체로서의 기술사상이 보호되는 것이지, 각 구성요소가 독립하여 보호되는 것은 아니므로, 특허발명과 대비되는 확인대상발명이 특허발명의 청구범위의 청구항에 기재된 구성요소들 중의 일부만을 갖추고 있고 나머지 구성요소가 결여된 경우에는 원칙적으로 그 확인대상발명은 특허발명의 권리범위에 속하지 아니한다(대법원 2001. 9. 7. 선고 99후1584 판결, 대법원 2001. 6. 15. 선고 2000후617 판결 참조).

확인대상발명과 특허발명의 '과제 해결원리가 동일'한지를 가릴 때에는 청구범위에 기재된 구성의 일부를 형식적으로 추출할 것이 아니라, 명세서에 적힌 발명의 상세

한 설명의 기재와 출원 당시의 공지기술 등을 참작하여 선행기술과 대비하여 볼 때 특허발명에 특유한 해결수단이 기초하고 있는 기술사상의 핵심이 무엇인가를 실질적으로 탐구하여 판단하여야 한다(대법원 2014. 7. 24. 선고 2012후1132 판결 참조).

특허발명과 대비대상이 되는 확인대상발명이 특허발명과 균등관계에 있어서 특허발명의 보호범위에 속하는지 여부를 판단함에 있어서, 특허출원인 내지 특허권자가 그 출원과정 등에서 확인대상발명을 청구범위로부터 의식적으로 제외하였다고 볼 수 있는 경우에 확인대상발명이 특허발명의 보호범위에 속한다고 주장하는 것은 금반언의 원칙에 위배되므로 허용되지 아니한다. 특허발명의 출원과정에서 확인대상발명이 청구범위로부터 의식적으로 제외된 것에 해당하는지 여부는 명세서뿐만 아니라 출원에서부터 특허될 때까지 특허청 심사관이 제시한 견해 및 특허출원인이 심사과정에서 제출한 보정서와 의견서 등에 나타난 출원인의 의도 등을 참작하여 판단하여야 한다. 따라서 출원과정에서 청구범위의 감축이 이루어졌다는 사정만으로 감축 전의 구성과 감축 후의 구성을 비교하여 그 사이에 존재하는 모든 구성이 청구범위에서 의식적으로 제외되었다고 단정할 것은 아니고, 거절이유통지에 제시된 선행기술을 회피하기 위한 의도로 그 선행기술에 나타난 구성을 배제하는 감축을 한 경우 등과 같이 보정이유를 포함하여 출원 과정에 드러난 여러 사정을 종합하여 볼 때 출원인이 어떤 구성을 권리범위에서 제외하려는 의사가 존재한다고 볼 수 있을 때에 이를 인정할 수 있다. 그리고 이러한 법리는 청구범위의 감축 없이 의견서 제출 등을 통한 의견진술이 있었던 경우에도 마찬가지로 적용된다(대법원 2017. 4. 26. 선고 2014후638 판결 등 참조).

2) 판단

가) 문언적 권리범위에 속하지 않는지

이 사건 제1항 발명은 도 1의 X-선 분말 회절 패턴에서 8.1° , 10.0° , 12.6° , 14.9° , 15.6° , 16.5° , 17.2° , 19.6° , 23.1° , 24.2° , 28.1° , 30.2° 및 31.6° 의 회절각($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)에서 피크를 갖는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물(테고프라잔)의 결정형 A에 관한 것이다.

이에 대응되는 확인대상발명은 X-선 분말 회절 패턴에서 회절각($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)이 특징적 피크를 갖지 않는 테고프라잔, 즉 무정형의 테고프라잔을 주성분으로 포함하는 의약품에 관한 것이다.

약물의 종류는 테고프라잔으로 같더라도 확인대상발명은 이 사건 제1항 발명의 결정형 A의 X-선 분말 회절 패턴의 특징적인 피크를 전혀 나타내지 않는 무정형 고체 형태에 관한 것이므로 문언적으로 동일하지 않다.

나) 균등 범위에 속하지 않는지

(1) 과제 해결원리의 동일 여부

(가) 아래와 같은 이 사건 특허발명의 명세서 기재에 의하면, 이 사건 특허발명은 기술분야가 '특정 X-선 분말 회절 패턴으로 정의되는 벤즈이미다졸 유도체의 결정 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 다형성인 의약활성물질 중 제제화에 유리한 장기간 안정성 및 산업화 적용이 가능한 신규한 결정형을 제공하는 것을 해결 과제로 삼고 있다 (식별번호 [0004], [0007]). 이러한 과제를 해결하기 위해 청구범위에 기재된 고유한 X-선 분말 회절 패턴에서 피크를 가지는 화학식 1로 표시되는 화합물의 결정형 A를 제공하는 것을 수단으로 한다. 그리고 결정형 연구를 수행한 결과, 이 사건 제1항 발명의 X-선 분말 회절 패턴에서 특유의 20 피크를 갖는 결정형 A의 테고프라잔이 공지된 비결정질(무정형) 테고프라잔에 비해 우수한 광안정성(실험예 4), 흡습성(실험예 5), 낮

은 정전기 유발 및 그에 따른 흐름성과 함량 균일성이 개선되는 효과(실험예 6)를 나타내고, 결정형 A가 그 자체로 안정하게 유지되는 점이 확인되었다(실험예 7).

다. 기술분야

[0001] 본 발명은 특정 X-선 분말 회절 패턴으로 정의되는 벤즈이미다졸 유도체의 **신규 결정형** 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

라. 배경기술

[0004] 이에 본 발명자들은 산 펌프 억제 활성을 갖는 것으로 알려진 벤즈이미다졸 유도체 중 하나인 4-[[[(4S)-5,7-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사미드(이하, 화학식 1 화합물)를 제제학적으로 사용하기 위하여 장기간 안정성을 가지며 산업화 적용이 가능한 형태를 발굴하고자 예의 연구 노력한 결과 특정 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 상기 화합물의 결정형 A가 장기간의 광가속 조건에서도 변성되지 않고, 흡습성이 낮으며, 정전기 유발능이 현저히 낮아 제제화에 유리하고 결정형 자체의 안정성도 매우 우수하여 장기간 보관에 유용함을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

마. 발명의 개요

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 제조하기 편리하며 우수한 안정성을 갖는 화학식 1 화합물의 신규한 결정형을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 X-선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)에서 8.1°, 10.0°, 12.6°, 14.9°, 15.6°, 16.5°, 17.2°, 19.6°, 23.1°, 24.2°, 28.1°, 30.2° 및 31.6°의 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 피크를 갖는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 결정형 A를 제공한다:

발명의 효과

[0020] 본 발명에 따른 화학식 1 화합물의 결정형 A는 비결정질에 비해 장기간의 광가속 조건에서도 변성되지 않고, 흡습성이 낮으며, 정전기 유발능이 현저히 낮아 제제화에 유리하고 결정형 자체의 안정성도 매우 우수하여 장기간 보관에 유용하다.

[0045] 결론적으로, 이러한 결과는 본 발명에 따른 4-[[[(4S)-5,7-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사미드 결정형 A는 **비교예 1의 비결정질의 동일한 화합물에 비해 우수한 광학적 안정성을** 가짐을 나타내는 것이다.

[0046] 실험예 5: 결정형 A의 흡습성 시험

[0050] 실험예 6: 결정형 A의 정전기 유발 시험

[0057] 실험예 7: 결정형 A의 결정 안정성 시험

(나) 이 사건 특허발명의 출원일 이전부터 동일한 약물에 있어서 비결정질, 하나 이상의 결정형 등 다양한 고체 형태가 존재할 수 있는 점, 서로 다른 다형체는 제제화에서 중요하게 고려하는 특성인 용해도, 용해속도, 화학적 안정성, 용점 밀도 등이 다른 점, 이에 따른 예상치 못한 생체 내 약물 작용을 방지하기 위해 의약품 개발 초기부터 다형체 스크리닝 과정을 통해 원료의약품에 적합한 결정형을 선택하는 공정을 필수적으로 진행하는 점 등은 출원 당시 해당 기술 분야에서 널리 알려진 기술 상식에 해당한다.

또한 이 사건 특허발명의 명세서에서 비교예 1의 비결정질 화합물을 개시하고 있는 것으로 인용하고 있는 선행발명(을 제1호증, [별지 3])에도 의약활성성분인 테고프라잔은 백색 고체 상태의 화합물로, 무정형 또는 결정형으로 존재하여 생체에 투여될 수 있다고 기재되어 있다.

(다) 이와 같은 이 사건 특허발명의 명세서와 출원 당시 공지기술을 종합해 보면, 이 사건 특허발명의 기술사상의 핵심은 위산분비 억제제로 사용될 수 있는 우수한 물리화학적 특성을 가지는 제제화에 적합한 테고프라잔의 신규한 결정형 A를 제공하는 데 있다. 그러나 확인대상발명은 이 사건 제1항 발명의 결정형 A의 테고프라잔과 구별되는 무정형 테고프라잔을 주성분으로 포함하는 의약품에 관한 것이므로, 비결정질(무정형)에 비해 흡습성, 안정성 등에서 우수한 효과를 가지는 이 사건 제1항 발명과는 그 과제 해결원리가 다르다.

(2) 의식적 제외 여부

을 제3, 4호증의 각 기재에 변론 전체의 취지를 종합하여 인정되는 다음 각 사실과 사정을 종합해 보면, 확인대상발명은 이 사건 제1항 발명의 권리범위에서 의식적으로 제외된 것으로 봄이 타당하다.

(가) 특허청 심사관은 심사 절차에서 이 사건 소송의 선행발명(을 제1호증)의 국내 대응특허를 선행문헌으로 하여 진보성이 부정된다는 거절이유를 통지하였다. 원고는 거절이유를 극복하기 위하여 "이 사건 특허발명의 결정형 A가 공지된 무정형에 비해 광안정성, 흡습성, 정전기 유발능과 같은 다양한 측면에서 우수한 효과를 나타낸다."라고 주장하며 이 사건 특허발명의 진보성이 선행발명의 무정형 테고프라잔에 의해 부정되지 않는다는 취지의 아래와 같은 의견서를 제출하였다. 이후 최종적으로 특허등록이 되었다.

을 제4호증
<p>(1) 본원 제1항 발명의 결정형 A는 통상의 기술자가 단순한 반복실험을 통해 도출할 수 있는 것이 아닙니다 (구성의 곤란성). (중략) 본 출원인은 본원발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 결정형 탐색 연구에서 약 1,000여 가지의 결정화 조건을 비롯하여 다양한 API 합성경로와 안정성 실험을 시도하였음에도 불구하고 그의 결정형을 전혀 발견하지 못했으며, 따라서 본원 발명이 완성되기까지 상당히 오랜 기간 동안 해당 화합물은 무정형(비결정형) 화합물로만 존재하는 것으로 인식하고 있었습니다. 그러나 본 출원인의 각고의 노력 끝에 해당 화합물이 안정성과 용해도가 모두 우수한 결정형 상태로 존재할 수 있음을 최초로 규명하여 본원발명을 완성하였습니다.</p> <p>이렇듯 본원 청구항 제1항에 기재된 결정형 A는 종래에는 전혀 연구된 바 없는 신규한 결정형을 최초로 규명한 것으로서, 이는 통상적인 반복실험을 통해서는 전혀 용이하게 도출될 수 없는 것이며, 나아가 인용발명 1에서는 비결정형 화합물의 합성과정을 기재하고 있을 뿐, 비결정형 화합물로부터 결정형을 제조하는 것에 대하여도 기재하고 있지 않은바, 본원발명의 결정형 A는 구성의 곤란성이 인정되어야 합니다.</p> <p>(2) 본원 제1항 발명의 결정형 A는 인용발명 1의 비결정질 화합물에 비해 현저히 우수한 효과를 갖습니다 (효과의 현저성).</p> <p>(중략) 다시 말해, 가사 본원 제1항 발명의 화합물이 공지된 화합물이라도, 특허 심사기준에</p>

따라 본원 제1항 발명의 결정형 A가 인용발명 1에 **공지된 비결정질 화합물에 비해 양적으로 현저한 효과를 갖는다면 진보성이 인정되어야 할 것입니다.** 이에 대하여 본원발명의 실시예에서는 본원의 결정형 A의 효과의 현저성을 구체적으로 확인하였습니다. (중략)

이렇듯, 본원발명의 **결정형 A는 광학적 안정성, 흡습성, 정전기 유도능과 같은 다양한 측면에서 비결정질 화합물에 비해** 적게는 2배 이상, 많게는 20배까지 우수한 효과를 나타내는 바, 이는 통상적인 결정화 실험 등을 반복하여 예측할 수 있는 것이 아닙니다.

(나) 위 인정사실에 의하면, 이 사건 특허발명은 신규한 결정형 A를 제공하는 것으로, 테고프라잔의 공지된 고체 형태인 '무정형'을 근거로 한 출원거절이유를 극복하고 이를 회피하기 위하여 이 사건 특허발명의 비교물질로 채택한 후 종래 무정형 테고프라잔에 비해 이 사건 제1항 발명의 '결정형 A'가 제제학적으로 우수한 효과를 가진다는 원고의 의견이 받아들여져 등록결정된 것으로 보인다.

따라서 원고에게는 이 사건 제1항 발명의 권리범위에서 '무정형 테고프라잔'을 제외하려는 의사가 명백히 있었다고 봄이 타당하다.

3) 검토결과

확인대상발명은 이 사건 제1항 발명과 문언적으로 상이하고, 이 사건 제1항 발명과 과제 해결원리가 다를 뿐 아니라 이 사건 제1항 발명의 권리범위에서 의식적으로 제외되어 균등관계에 있지도 않다. 따라서 확인대상발명은 이 사건 제1항 발명의 권리범위에 속하지 않는다.

라. 확인대상발명이 이 사건 제2, 3항 발명의 권리범위에 속하지 않는지

이 사건 제2, 3항 발명은 이 사건 제1항 발명의 종속항으로서 이 사건 제1항 발명의 기술적 특징을 그대로 포함하면서 이를 더욱 한정하는 발명이다. 앞서 살펴본 바와 같이 확인대상발명이 이 사건 제1항 발명의 권리범위에 속한다고 볼 수 없는 이상, 이와 기술특징을 공유하는 이 사건 제2, 3항 발명의 권리범위에도 당연히 속한다고 볼

수 없다.

4. 결론

이 사건 심결에는 원고가 주장하는 것과 같은 위법이 없다. 이 사건 심결의 취소를 구하는 원고의 피고들에 대한 청구는 이유 없으므로 이를 모두 기각하기로 하여 주문과 같이 판결한다.

재판장 판사 우성엽

판사 이지영

판사 안지열

[별지 1] 이 사건 특허발명의 주요 내용

① 기술분야

[0001] 본 발명은 특정 X-선 분말 회절 패턴으로 정의되는 벤즈이미다졸 유도체의 신규 결정형 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

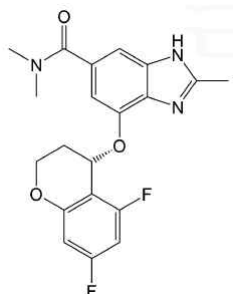
② 배경기술

[0002] 동일한 약물에 있어서, 비결정질, 하나 이상의 결정형 등 여러 가지 형태로 존재하는 화합물의 경우, 각각의 형태에 있어서 용해도나 용출 특성 및 생체이용률과 같은 약학적으로 중요한 성질에서 차이를 나타낼 수 있음은 당업계에 자명한 사실이다. 특히 광학 이성질체가 존재할 수 있는 화합물에서 각 이성질체는 물리화학적 특성뿐만 아니라 약리활성 및 독성 측면에서도 다른 결과를 나타낼 수 있으므로, 약리활성이 높고 독성이 낮은 광학 이성질체를 고순도로 제조 및/또는 분리하는 것은 중요하다. 특히, 결정다형에 있어서도, 제형화 공정이 모두 완료된 후 결정다형에 변화가 발생하여 복수의 결정다형이 혼입되게 되면 최종 약물의 약학적 성질이 변화되면서 약동학적으로 예기치 못한 반응을 초래할 수 있다. 따라서, 순수한 단일 결정형태로 화합물을 수득하는 것은 약물의 재현성을 확보하기 위하여 매우 중요하다.

[0003] 나아가, 서로 다른 결정형 또는 비결정질과 결정형을 선택함에 있어서, 일반적으로 비결정질이 높은 용해도를 나타내므로 약효를 높이고 속효성을 나타내는데 장점이 있지만, 불안정하여 유통기간이 짧고 약물의 방출속도 및 혈중농도를 조절하기 어려운 단점이 있다. 한편, 결정형은 용해도가 낮아 단위 중량 당 생체이용률이 낮으나, 안정성을 확보하고 지속적인 방출이 가능한 제형을 제조하는 데에 장점이 있다. 이와 같이 결정형은 비결정질에 비해 안정하지만 용해도가 낮으므로 안정성을 우선적으로 고려할 경우 용해도를 희생해야 하며, 반대로 용해도를 우선적으로 고려할 경우에는 안정성을 희생해야하는 딜레마가 있어 안정성과 용해도를 동시에 만족시키는 결정을 선택하는 것은 쉽지 않다.

[0004] 이에 본 발명자들은 산 펌프 억제 활성을 갖는 것으로 알려진 벤즈이미다졸 유도체 중 하나인 4-(((4S)-5,7-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시)-N,N,2-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사미드(이하, 화학식 1 화합물)를 제제학적으로 사용하기 위하여 장기간 안정성을 가지며 산업화 적용이 가능한 형태를 발굴하고자 예의 연구 노력한 결과 특정 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 상기 화합물의 결정형 A가 장기간의 광가속 조건에서도 변성되지 않고, 흡습성이 낮으며, 정전기 유발능이 현저히 낮아 제제화에 유리하고 결정형 자체의 안정성도 매우 우수하여 장기간 보관에 유용함을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[0005] [화학식 1]



[0006]

[3] 발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 제조하기 편리하며 우수한 안정성을 갖는 화학식 1 화합물의 신규한 결정형을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 X-선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)에서 8.1° , 10.0° , 12.6° , 14.9° , 15.6° , 16.5° , 17.2° , 19.6° , 23.1° , 24.2° , 28.1° , 30.2° 및 31.6° 의 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 피크를 갖는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 결정형 A를 제공한다:

[0011] 본 발명에 의해 제공되는 신규 결정형을 보다 구체적으로 특정하면 다음의 특성을 갖는다.

[0012] 예컨대, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 결정형 A는 시차주사열량계로 측정시 220 내지 225°C 에서 흡열피크를 갖는 것이 특징이다.

[0013] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 결정형 A는 IR 스펙트럼 측정시 832 cm^{-1} , 1071 cm^{-1} , 1127 cm^{-1} , 1326 cm^{-1} , 1403 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 2934 cm^{-1} , 3062 cm^{-1} 및 3124 cm^{-1} 에서 특성 흡수피크를 갖는 것이 특징이다.

발명의 효과

[0020] 본 발명에 따른 화학식 1 화합물의 결정형 A는 비결정질에 비해 장기간의 광가속 조건에서도 변성되지 않고, 흡습성이 낮으며, 정전기 유발능이 현저히 낮아 제제화에 유리하고 결정형 자체의 안정성도 매우 우수하여 장기간 보관에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 실시예 1: 아세토니트릴을 이용한 결정형 A의 제조

[0024] 아세토니트릴 400 ml에 (-)-4-[[[(4S)-5,7-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]옥시]-N,N,2-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사미드 50 g을 투입하여 혼합한 용액의 내부 온도를 60°C로 승온시켰다. 같은 온도에서 3시간 동안 교반하고 혼합액을 상온으로 서서히 냉각시키고 3시간 동안 더 교반하여 결정을 숙성시킨 후 고체를 여과하였다. 40°C에서 진공 건조하여 표제화합물 화학식 1 화합물의 결정형 A 45 g을 수득하였다(수율 90%, m.p. 223±3°C).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 비교예 1: 비결정질 화합물의 제조

[0032] 일본등록특허 제4481344호의 실시예 2에 개시된 방법으로 비결정질의 화합물 1을 제조하였다.

[0033] 실험예 1: 결정형 A의 X-선 회절분광도 분석

[0034] 상기 실시예 1 내지 4에 따라 제조한 4-[[[(4S)-5,7-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]옥시]-N,N,2-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사미드 결정형 A에 대한 X-선 분말 회절 분석을 위하여 stoe 투사 회절 측정기(X-선 파장: 0.01~100 Å, 초당 스캔 속도: 0.02)를 이용하여 스펙트럼을 측정하고 분석하였으며, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

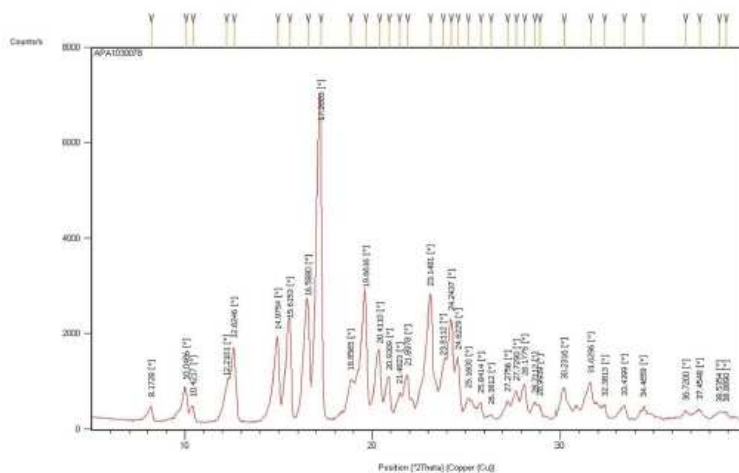
[0035] 구체적으로 실시예 1 내지 4에 따라 제조한 본 발명의 4-[[[(4S)-5,7-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]옥시]-N,N,2-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사미드 결정형 A는 모두 X-선 회절도에서 적어도 8.1°, 10.0°, 12.6°, 14.9°, 15.6°, 16.5°, 17.2°, 19.6°, 23.1°, 24.2°, 28.1°, 30.2° 및 31.6°의 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 특징적인 피크를 갖는 것으로 확인되었다(도 1).

[0036] 실험예 2: 결정형 A의 IR 스펙트럼 분석

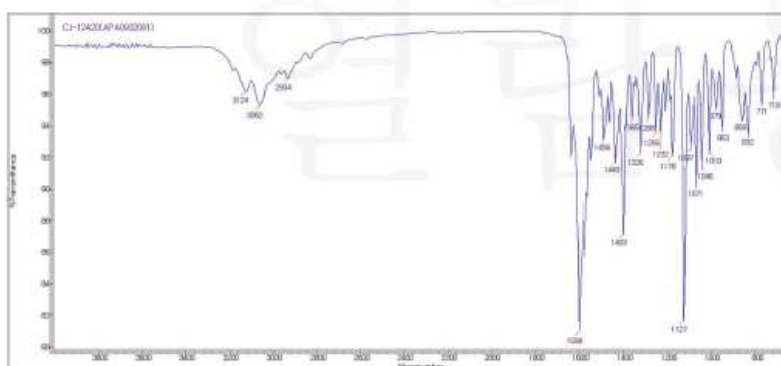
[0037] 상기 실시예 1 내지 4에 따라 제조한 화학식 1 화합물의 결정형 A를 대상으로 IR 분광분석을 실시하였다. 스펙트럼의 측정 및 분석은 Bruker 사의 Fourier-IR 분광기를 이용하여 수행하였으며, 그 결과를 도 2에 나타내었다.

상기 도 2로부터 상기 실시예 1 내지 4에 따라 제조한 본 발명의 화학식 1 화합물의 결정형 A 모두는 IR 스펙트럼에 있어서 832 cm^{-1} , 1071 cm^{-1} , 1127 cm^{-1} , 1326 cm^{-1} , 1403 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 2934 cm^{-1} , 3062 cm^{-1} 및 3124 cm^{-1} 에서 특성 흡수피크를 갖는 것을 확인하였다.

도면1



도면2

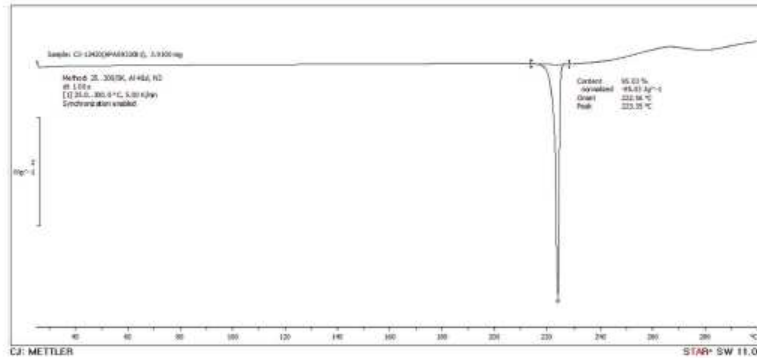


[0038] 실험예 3: 결정형 A의 시차주사열량분석

[0039] 상기 실시예 1 내지 4에 따라 제조한 화학식 1 화합물의 결정형 A를 대상으로 시차주사열량분석(differential scanning calorimetry; DSC)을 수행하였다. DSC 열분석도는 TA Instruments 사의 열분석기를 사용하여 분석하였으며, 그 결과를 도 3에 나타내었다. 이로부터 상기 실시예 1 내지 4에 따라 제조한 본 발명의 화학식 1 화합물의 결정형 A 모두는 220 내지 225°C에서 흡열 피크를 가짐을 확인하였다.

[0040] A는 모두 동일한 특성을 갖는 것을 확인하였다. 이에 이하의 실험예에서는 대표적으로 실시예 1에 따른 화학식 1 화합물의 결정형 A를 사용하여 추가적인 실험을 진행하였다.

도면3



[0041] 실험예 4: 결정형 A의 광가속 안정성 시험

[0043]

표 1

결정형	비결정질		결정형 A	
기간	초기	4주	초기	4주
성상	흰색 분말	노란색 분말	흰색 분말	흰색 분말
광학이성질체 함량	0.04%	0.47%	N.D.	N.D.
유연물질 함량	0.16%	0.49%	0.10	0.10

[0044] 표 1에 나타난 바와 같이, 화학식 1의 화합물의 결정형 A는 비결정질에 비해 월등한 광학순도를 가짐을 확인하였다. 뿐만 아니라, 광가속 조건 하에서 4주 동안 처리한 후에도 결정형 A에서는 광학이성질체가 검출되지 않았으나, 즉, 100%의 광학순도를 유지하였으나, 비결정질의 경우 광학이성질체의 함량이 10배 이상 증가하여 광학 순도는 현저히 감소하였다. 또한, 육안으로 확인하였을 때에도 비결정질의 경우 순수한 화합물은 흰색을 나타내었으나, 광노출에 의해 점차 노란색으로 변화하였으나, 결정형 A의 경우 감지할 수 있을만한 색상변화는 없었다. 아울러 유연물질의 함량에 있어서도 결정형 A 자체뿐만 아니라 광가속 조건에서 4주 동안 처리한 후에도 의약품 허가시 기준이 되는 수치인 0.1% 이하로 유지되는 한편, 비결정질의 경우 화합물 자체의 유연물질함량도 0.16%로 상기 조건을 상회할 뿐만 아니라 4주의 광노출 후 그 수치는 3배 이상으로 더 증가하였다. 이는 통상적으로 의약품이 제조되어 소비자에 유통되기까지의 시간 즉, 보존기간이 1년 이상 소요되는 점을 감안할 때, 이러한 광학순도 및 유연물질함량 변화에서의 차이는 더욱 현저해질 것임은 자명하다.

[0045] 결론적으로, 이러한 결과는 본 발명에 따른 4-(((4S)-5,7-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사미드 결정형 A는 비교예 1의 비결정질의 동일한 화합물에 비해 우수한 광학적 안정성을 가짐을 나타내는 것이다.

[0046] 실험예 5: 결정형 A의 흡습성 시험

[0048]

표 2

결정형	비결정질		결정형 A	
기간	초기	4주	초기	4주
33% RH	1.32	1.90	N.D.	0.17
75% RH		4.09		0.20
93% RH		5.25		0.28

[0049] 표 2에 나타난 바와 같이, 초기 비결정질 화합물은 1.32의 흡습성을 나타내었으며, 상대습도가 증가함에 따라 4주 후 측정값이 현저히 증가하였다. 반면, 결정형 A는 자체로서는 흡습성을 나타내지 않았으나, 33%, 75% 및 93%의 상대습도에 4주 동안 보관한 후 흡습성이 다소 증가하였으나, 여전히 0.3 미만의 낮은 수치를 나타내었으며, 비결정질과 비교하여 5 내지 9% 수준의 낮은 수치를 나타내었다. 이로부터, 본 발명에 따른 결정형 A 화합물은 비결정질의 동일한 화합물에 비해 현저히 낮은 흡습성을 가지므로 제제화 및 보관에 용이함을 확인하였다.

[0050] 실험예 6: 결정형 A의 정전기 유발 시험

[0051] 정전기 유발이 심한 물질은 제약기술, 특히 통상적인 공업적 생약 약리학적 조건 하에서 처리가 용이하지 않으며 균일한 함량의 약물을 구현하기 어렵다는 점에 착안하여, 본 발명에 따른 화학식 1 화합물의 결정형 A의 정전기 유발 정도를 확인하고, 그 결과를 비결정질의 동일한 화합물과 비교하여 하기 표 3에 나타내었다.

[0052]

표 3

API Form	BD (g/ml)	TD (g/ml)	CI* (%)
비결정질	0.23	0.39	41.02
	0.22	0.38	42.11
결정형 A	0.34	0.45	24.44
	0.32	0.45	28.89

[0054] (전략) 이들로부터 하기 식을 통해 도출되는 CI값은 24 내지 29%로 41 내지 42% 값을 갖는 비결정질에 비해 월등히 낮은 정전기 유도능 및 우수한 흐름성을 가짐을 확인하였다:

[0056] (전략) 본 발명의 화학식 1 화합물의 결정형 A는 정전기 유도능이 낮아지고⁵⁾ 흐름성이 개선되어 제제화하는 경우 제조의 편의성이 향상되고 함량 균일성이 개선되는 유리한 물리화학적 성질을 가짐을 확인하였다.

[0057] 실험예 7: 결정형 A의 결정 안정성 시험

[0059]

표 4

API Form	결정형	DSC (°C)
초기	결정형 A	223
4주	결정형 A	223

[0060] 표 4에 나타난 바와 같이, 화학식 1 화합물의 결정형 A는 가혹한 안정성 실험 조건($60 \pm 2^{\circ}\text{C}$, $80 \pm 5\%$ RH)에서 4주 동안 처리한 후에도 초기와 동일하게 활성 약학적 성분(active Pharmaceutical Ingredient; API) 형태로서 결정형 A의 결정형을 유지함을 확인하였다. 이는 오랜 기간 보관하여도 결정의 특성이 변하지 않고 물리화학적 성질을 유지함을 나타내는 것이며, 따라서 장기 보관이 가능한 보관상 이점을 가짐을 나타내는 것이다.

5) '낮아지고'의 오타로 보인다.

[별지 2] 확인대상발명의 설명서

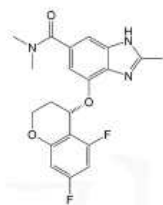
1. 확인대상발명의 명칭

의약품.

2. 확인대상발명의 구성

하기 화학식 1로 표시되는 테고프라잔을 주성분으로 하는 의약품으로서;

[화학식 1]



테고프라잔은 분말 X선 회절 패턴의 회절각(2θ , Cu- $K_{\alpha 1}$)에 있어서 특징적인 회절 피크를 나타내지 않는 무정형인 것을 특징으로 한다.

3. 확인대상발명의 설명

확인대상발명은 테고프라잔을 주성분으로 하는 의약품이다.

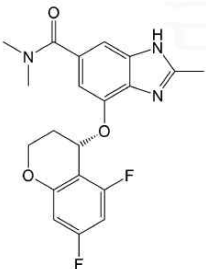
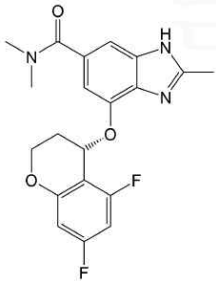
확인대상발명의 주성분은 Bruker D8 Advance (Cu- $K_{\alpha 1}$ 방사선)으로 X-선 분말 회절 패턴을 기록했을 때 첨부 도 1과 같으며, 특징적인 회절 피크를 갖지 않는 무정형이다.

확인대상발명의 주성분은 DSC 측정했을 때 첨부 도 2와 같다. 확인대상발명의 주성분은 IR 측정했을 때 첨부 도 3과 같다.

4. 확인대상발명과 이 사건 특허발명의 구체적인 대비표

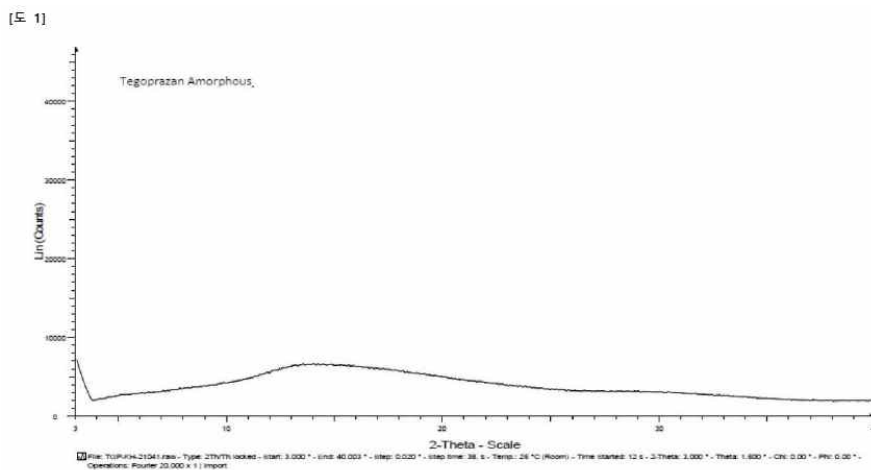
[표 2] 독립항 중심 대비

청구항	이 사건 특허발명	확인대상발명
1	X선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)에서 8.1° , 10.0° ,	X선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)에서 특징적인

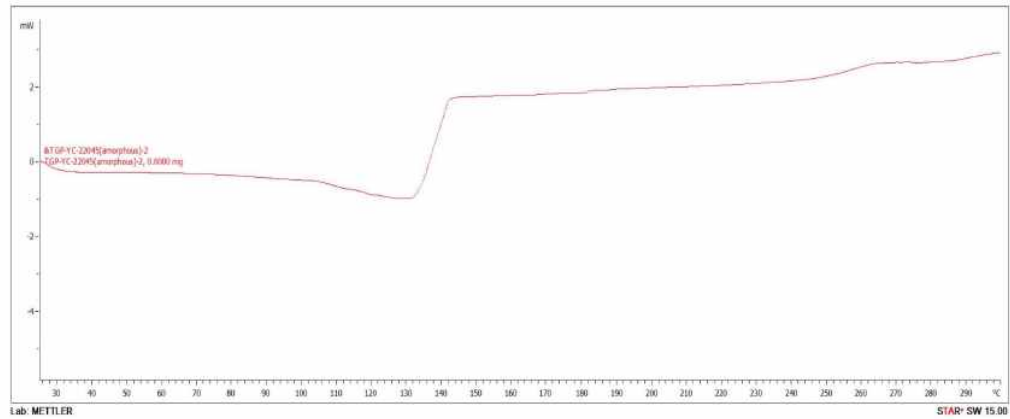
<p>12.6°, 14.9°, 15.6°, 16.5°, 17.2°, 19.6°, 23.1°, 24.2°, 28.1°, 30.2° 및 31.6° 의 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 피크를 갖는 하기 화학식 1 로 표시되는 화합물의 결정형 A:</p> <p>[화학식 1]</p> 	<p>피크를 갖지 않는 하기 화학식 1 로 표시되는 화합물(테고프라잔)의 무정형을 주성분으로 하는 의약품:</p> <p>[화학식 1]</p> 
---	--

확인대상발명은 결정형 A의 테고프라잔이 아닌 무정형의 테고프라잔을 주성분으로 한다는 점에서 이 사건 특허발명과 차이점이 있다. 종속항 제2항 및 제3항과의 관계도 마찬가지다.

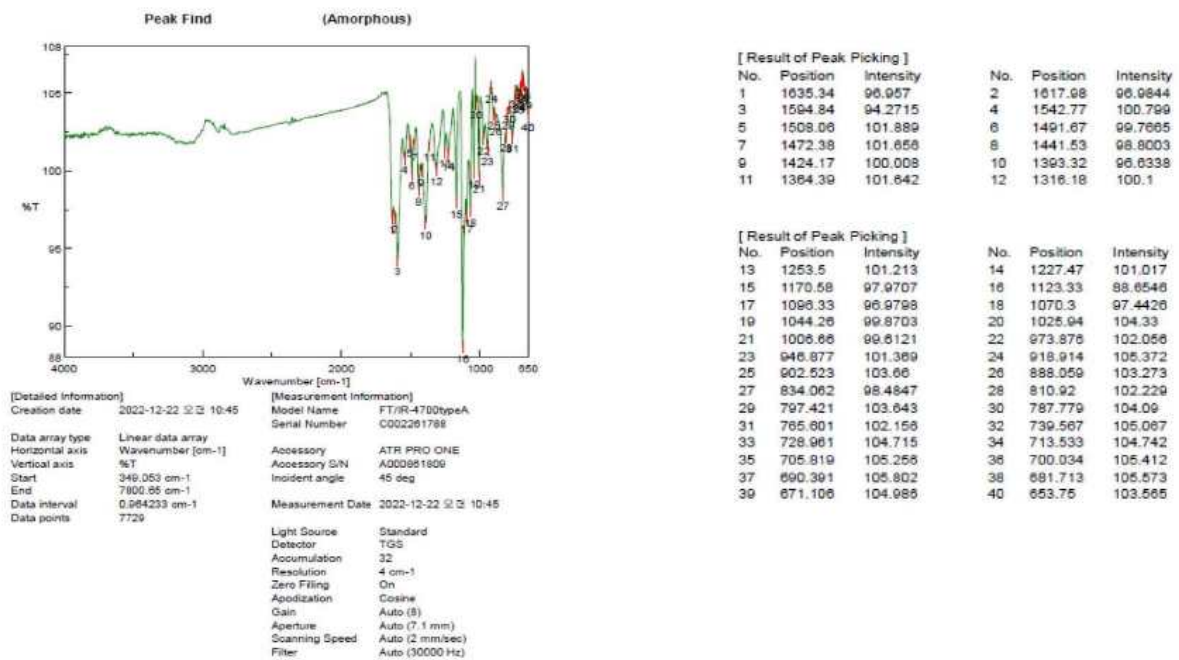
5. 도면에 의한 설명



[도 2]



[도 3]



[별지 3] 선행발명(을 제1호증)의 주요 내용

① 발명의 명칭

크로만 치환 벤조이미다졸 유도체 및 산 펌프 억제제로서의 이들의 사용

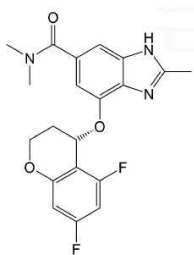
② 발명이 해결하고자 하는 과제

[0004] 뛰어난 약물 후보이고 질환을 치료하기 위한 PPI에 의해 충족되지 않은 요구를 다루는 새로운 산 펌프 안타고니스트를 제공할 필요성이 존재한다. 특히 바람직한 화합물은 다른 수용체에 대한 친화성을 거의 나타내지 않으면서 산 펌프에 강하게 결합해야 하는 것이며, 그리고 위에서의 산 분비의 저해제로서 기능적 활성을 나타내야 하는 것이다. 그것들은 위장관으로부터 충분히 흡수되고 대사적으로 안정한 한편 유리한 약물 동태 특성을 가져야 하는 것이다. 그것들은 비독성이어야 한다. 게다가 이상적인 약물 후보는 안정하고 비흡습성인 한편 용이하게 제제화되는 물리적 형태로 존재한다.

[0005] 본 발명에서 크로만 잔기에서 치환된 벤조이미다졸 구조를 가지는 새로운 클래스의 화합물이 산 펌프 저해 활성 및 약물 후보로서 바람직한 특성을 나타내고, 그러므로 APA 질환과 같은 산 펌프 저해 활성에 매개되는 질환 상태의 치료를 위해서 유용하다는 점을 밝혀내었다.

[0006] 본 발명은 이하의 식(I) :

[화학식 1]



[0039] 식(I)의 화합물은 1개 또는 그 이상의 결정형으로 존재할 수 있다. 이들의 다형(그러한 혼합물을 포함한다)도 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0199] 의약 용도가 의도된 본 발명의 화합물은 결정질 또는 비정질 제품으로서 투여할 수 있다. 그것들은 침전, 결정화, 동결 건조, 분무 건조, 또는 증발 건조와 같은 방법에 의해서, 예를 들면 고체 플러그, 분말, 또는 필름으로서 얻을 수 있다. 이 목적을 위해서 마이크로파 또는 고주파 건조를 사용할 수 있다.

[0200] 개개의 거울상 이성질체의 제조/단리를 위한 종래의 기술에는 적절한 광학적으로 순수한 전구체로부터 키랄 합성 또는 라세미 화합물(또는 염 혹은 유도체의 라세미 화합물)의, 예를 들면 키랄 고속 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하는 분할이 포함된다.

[0201] 다르게는, 라세미 화합물(또는 라세미 전구체)의 광학분할 방법은 종래의 절차, 예를 들어 우선정출법(優先晶出法, preferential crystallization), 또는 식(I)의 화합물의 염기성 잔기와 적합한 광학 활성 산(예를 들어, 주석산) 사이의 디아스테레오머 염의 분할로부터 적절하게 선택될 수 있다.

[0202] 이들은 단독으로, 또는 본 발명의 하나 이상의 다른 화합물과 함께, 또는 하나 이상의 다른 약물과 함께(또는 이들의 임의의 조합으로서) 투여될 수 있다. 일반적으로, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 함께 의약 조성물 또는 제제로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 용어 「담체」 또는 「부형제」는 본 발명의 화합물 이외의 임의의 성분을 기재하는 데 사용된다. 담체 또는 부형제의 선택은 특정한 투여 방식, 용해성 및 안정성에 대한 부형제의 영향, 및 제형의 성질과 같은 요인에 크게 의존한다.

[0203] 본 발명의 화합물을 송달하는데 적합한 의약 조성물 및 이들의 제조방법은, 당업자가 용이하게 알 수 있다. 이러한 조성물 및 이의의 제조방법은, 예를 들어 「Remington's Pharmaceutical Sciences」, 19th(Mack Publishing Company, 1995)에서 찾아볼 수 있다.

[0251] [표 1]

[0252] 개 신장 Na^+/K^+ -ATP아제 저해

[0253] 위강-관류된 랫트에서의 산 분비의 억제

와타나베(Watanabe) 등의 방법[와타나베 등, J. Physiol. (파리) 2000; 94: 111-116]에 따라 위강-관류된 랫트에서의 산 분비를 측정하였다.

[0254] 하이덴하인(Heidenhain) 파우치 개에서의 위산 분비의 억제

하이덴하인 파우치[하이덴하인: Arch Ges Physiol. 1879; 19: 148-167]를 갖는 체중 7 내지 15kg의 수컷 비글개를 이용하였다.

[0255] 실시예 2의 화합물은 우수한 억제 활성을 나타내었다.

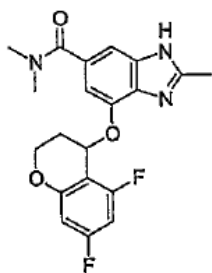
[0283]

실시예 1

실시예 번호	IC ₅₀ (μM)
1	0.19
2	0.086
3	0.098
4	0.058
5	0.032
6	0.030
7	1.1
8	0.61
9	0.13
10	0.14
11	0.12
12	0.23
13	0.13
14	0.22
15	0.21
16	0.068
17	0.099
18	0.13
19	0.24
20	0.071
21	0.082
22	0.57
23	0.11
24	0.37
25	0.16

4-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복스아마이드

[화학식 7]



[0293] (전략) 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄으로부터 에틸 아세테이트 : 메탄올 10:1의 gradient 용출)로 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(74mg, 2 공정에 대해 65%).

[0294]

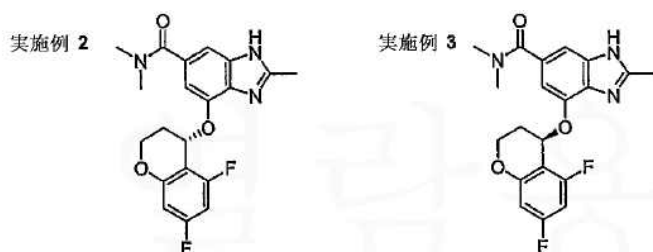
실시예 2

(-)-4-[[[(4S)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복스아마이드 및

실시예 3

(+)-4-[[[(4R)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일]옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사마이드

[화학식 8]



하기와 같은 HPLC에 의해 라세미 4-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)옥시]-N,1,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사마이드(1.63g, 실시예 1의 단계 9)로부터 **분획-1(582mg)** 및 **분획-2(562mg)**를 제조하였다:

단리 조건

칼럼: 키랄셀(CHIRALCEL) OJ-H(20mm×250mm, 다이셀(DAICEL))

이동상: n-헥세인/에탄올/다이에틸아민(95/5/0.1)

유량: 18.9mL/분

[0307] 공정 10: (-)-4-[[[(4S)-5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일]옥시]-N,N,2-트라이메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사마이드

(전략) 잔류물을 아미노겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트 : 메탄올 50:1 내지 20:1 의 gradient 용출)로 정제시켜 **표제화합물을 백색 고체로서** 수득하였다(15.2g, 87%, >99%).