

특 허 법 원

제 2 부

판 결

사	건	2021허6788	거절결정(특)
원	고	A(A)	
		캐나다	
		송달장소	
		대표자 B(B)	
		소송대리인 특허법인(유한) 대아	
		담당변리사 박지은, 이상준	
피	고	특허청장	
		소송수행자 김병숙	
변	론	종	결
			2023. 3. 15.
판	결	선	고
			2023. 4. 14.

주 문

1. 원고의 청구를 기각한다.
2. 소송비용은 원고가 부담한다.

청 구 취 지

특허심판원이 2021. 10. 28. 2020원2624호 사건에 관하여 한 심결을 취소한다.

이 유

1. 기초사실

가. 원고의 이 사건 특허발명(갑 제7호증)¹⁾

1) 발명의 명칭: 성장 인자, 콘드로이틴 및 글루코사민을 포함하는 퇴행성 디스크 재생을 위한 조성물 및 방법

2) 국제출원일/ 우선권주장일/ 번역문제출일/ 출원번호: 2016. 11. 4./ 2015. 11. 6./ 2018. 6. 4./ 제10-2018-7015895호

3) 발명의 개요

① 기술분야

【0002】 본 발명은, 일반적으로 척추 디스크 퇴행에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 디스크 퇴행을 치료 또는 예방하기 위한 방법, 억제제, 용도 및 시스템에 관한 것이다.

② 배경기술

【0003】 퇴행성 디스크 질환(Degenerative disc disease, DDD)은 허리 통증의 원인이 되는 주요 기여자(~40%)이며, 사회에 막대한 사회 경제적 부담과 임상 비용을 부과하는 전 세계 주요 장애 원인이다(참고문헌 1, 2). 건강한 추간판(intervertebral disc, IVD)은 동심 섬유륜(annulus fibrosus, AF)에 둘러싸여 있는 중심부의 프로테이오글리칸(proteoglycan)이 풍부한 수핵(nucleus pulposus, NP)으로 구성되고 얇은 연골성 말단판에 의해 인접한 척추에 부착된다. 인간에서는 유년기에 NP에 존재하는 크고 공백이 많은 척색²⁾ 세포(notochordal cells, NCs)가 초기 사춘기에 서서히 작은 연골세포-유사 세포(chondrocyte-like cells, CLCs)

1) 이 사건 특허발명과 선행발명들의 청구범위, 발명의 내용 등은 맞춤법이나 띄어쓰기 부분은 고려하지 않고 명세서에 기재된 대로 실시함을 원칙으로 한다. 다만 외국어 문헌의 경우 제출된 번역문을 기준으로 하되 일부 표현은 원문에 충실한 표현으로 다시 기재한다.

로 대체된다(참고문헌 3-5). 중요한 것은 NCs의 손상과 사람의 DDD 발병 사이에는 일시적인 관계가 있으며, NP의 퇴행으로 디스크 기능이 손상되고 부하 부담에 문제가 생겨서 관련 통증 및 장애가 유발될 수 있다(참고문헌 3-5). 현재 퇴행성 과정을 개선할 수 있는 해결책이나 회복을 촉진할 수 있는 해결책은 없다. 실제로, 척추 융합과 같은 외과 수술은 인접 분절 퇴행을 촉진시킬 수 있다(참고문헌 6-8). 따라서, 최소 침습 재생 치료법의 개발은 디스크 치료에 대한 매력적인 대안이다(참고문헌 9-15).

【0004】 인간과 달리, 비연골이형성견(non-chondrodystrophic canines)(NCD)은 NPs 내에서 NCs를 보존하며 DDD에 상대적으로 내성이 있다(참고문헌 16,17). 비연골이형성견(NCD)의 수핵으로부터 얻은 척색 세포 유래 배양 배지(notochordal cell derived conditioned medium)(NCCM)는 NP 세포에 동화 특성을 부여한다(참고문헌 18-20). 이와 유사하게, 다른 연구들은 시험관 내에서 NCCM 으로 처리된 NP 세포에서 증가된 프로테오글리칸 합성 및 세포 증식을 입증했다(참고문헌 21-24). 그러나 NCCM 치료에 대한 명백한 유익한 효과에 대한 이유는 지금까지 명확하지 않았으며, NCCM 자체를 치료법으로서 보면, 특히 혼합물의 이질성을 포함하여 여러 단점이 있다.

【0005】 따라서, 디스크 퇴행 치료를 위한 개선된 치료법이 필요하다.

③ 발명의 내용

【0008】 일반적으로, 일 양태에서, 적어도 하나의 글리코스아미노글리칸 또는 이의 유도체 또는 전구체, 결합 조직 성장 인자 및 형질 전환 성장 인자 베타 1을 포함하는; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물이 제공된다. 구현은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 글리코스 아미노 글리칸은 콘드로이틴이다. 글리코스 아미노 글리칸은 글루코사민이다.

【0009】 일반적으로, 일 양태에서, 척추 디스크로부터 방출되는 환자의 통증을 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료 유효량의 전술한 조성물 중 하나의 치료 유효량을 상기 디스크 또는 인접한 디스크에 주입하는 것을 포함한다. 구현은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 디스크가 퇴화하고 있다. 디스크가 이전에 손상되었다.

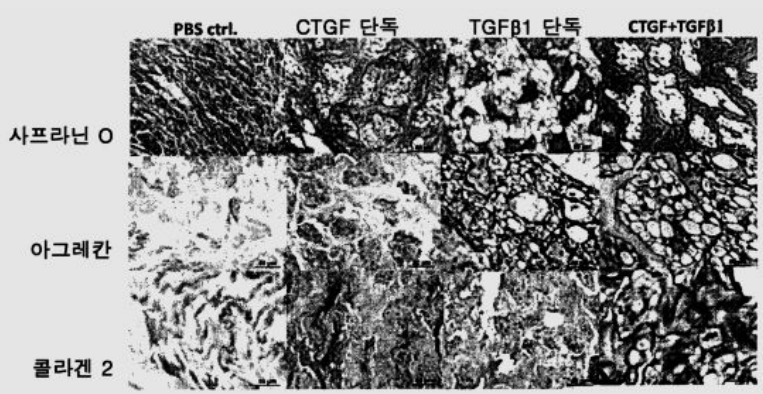
【0010】 일반적으로, 일 양태에서, 환자에서 퇴행성 디스크 질환(DDD) 또는 디스크 손상을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기 조성물 중 하나의 치료 유효량을 디스크 또는 인접한 디스크에 주사하는 단계를 포함한다.

【0011】일반적으로, 일 양태에서, 환자의 신체 부위에서 통증, 관절염 또는 의심되는 관절염을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기 조성물 중 하나의 치료 유효량을 신체 부위에 주사하는 단계를 포함한다. 구현은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 신체 부위는 척추이고; 신체 부위는 다리이고; 신체 부위는 관절이고; 신체 부위는 무릎이고; 신체 부위는 어깨이고; 신체 부위는 팔이고; 신체 부위는 팔꿈치이고; 또는 신체 부위는 손목이다.

4) 도면의 간단한 설명

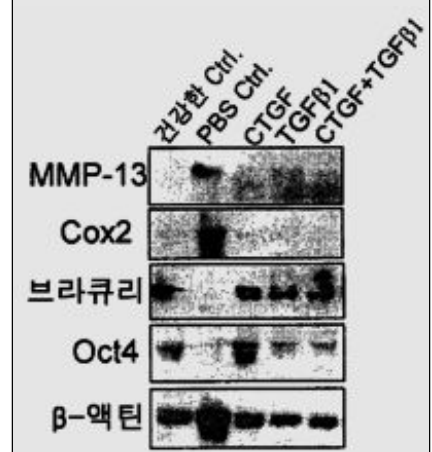
【0013】(전략) 도 6은 DDD의 전임상 생체 내 설치류 디스크 손상 모델에서 CTGF 및 TGFβ1의 재생 잠재력 평가를 나타낸다. (a) 인산염 완충 식염수(PBS, 대조군으로 사용), CTGF, TGFβ1 또는 CTGF and TGFβ1 조합으로 처리된 랫트 테일 손상

[도 6a]



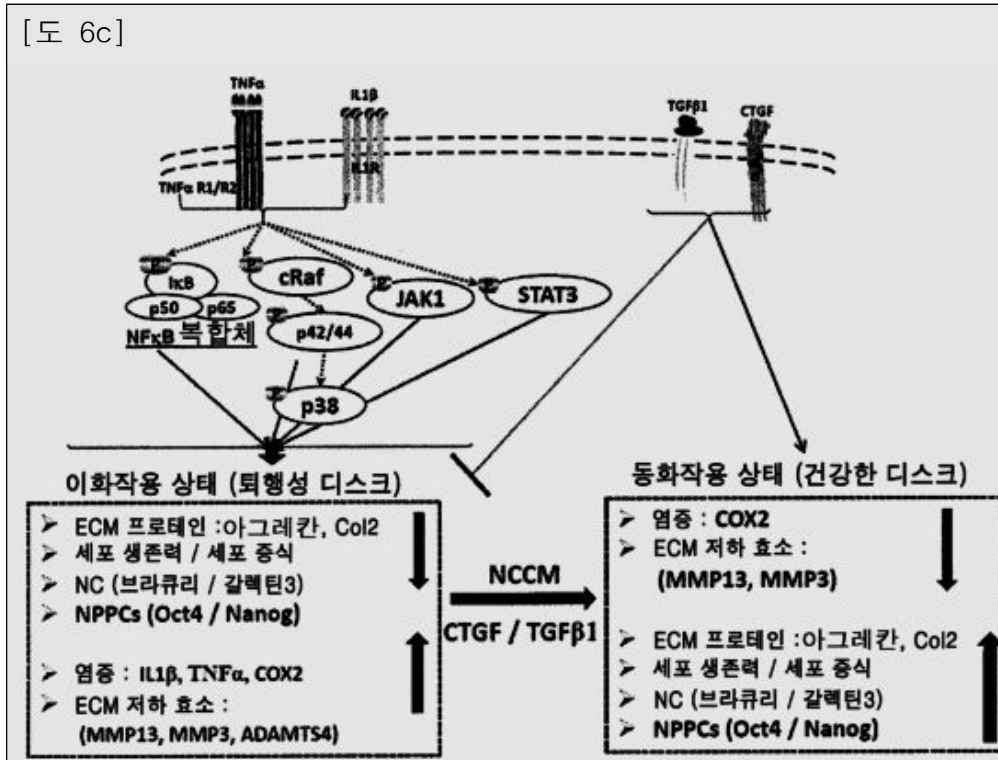
IVD-NPs의 파라핀포매 절편에서 ECM 단백질, 아그리칸 및 콜라겐 2의 대표적인 사프란인-O 및 면역조직화학 염색(스케일 바 50μ). (b) CTGF, TGFβ1 또는 CTGF 및 TGFβ1의 조합으로 처리된 랫트 테일 손상 디스크로부터 수득된 NP 조직 용해액에서 MMP-13 및 Cox2의 발현 감소 및 NC 마커, 브라큐리 및 줄기 세포 마커의 복원을 나타내는 웨스턴 블랏. (c) 전염증성 사이토카인(IL-1β 및 TNFα)의 존재하에서 점진적인 디스크 퇴행의 기전 및 IVD-NP의 재생을 위한 잠재적인 치료제(CTGF / TGFβ1)에 의한 중재의 효과를 입증하는 제안된 모델. (중략)

[도 6b]



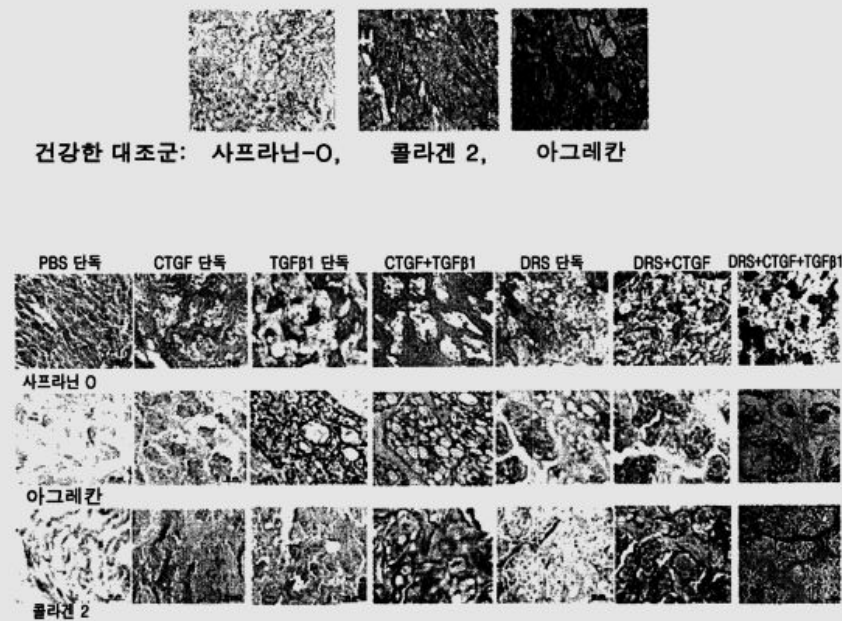
2) 일반적으로 '척삭'이라고 표기한다.

[도 6c]

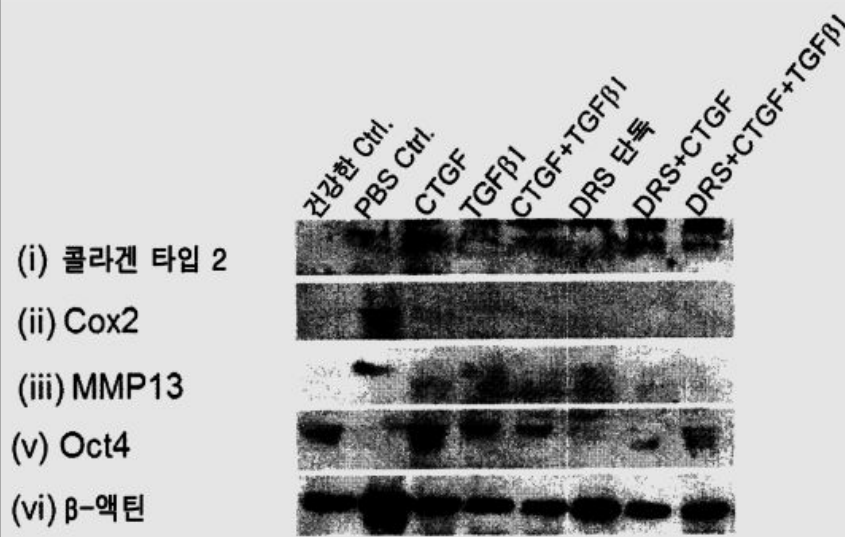


도 12는 DDD의 전임상 생체내 설치류 디스크 손상 모델에서 CTGF 및 TGFβ1의 재생 잠재력 및 DRS(글루코사민 염화염 및 황산콘드로이틴을 포함하는 용액)의 조합에 대한 평가를 나타낸 것으로, (a) 사프라닌-O 및 인산염 완충 식염수(PBS, 대조군으로 사용)로 랫트 테일 손상 IVD-NP의 파라핀포매 절편에서 ECM 단백질, 아그레칸 및 콜라겐 2의 면역 조직 화학 염색(스케일 바 50μ). (b) CTGF, TGFβ1, CTGF와 TGFβ1의 조합, DRS, DRS와 CTGF 또는 DRS, CTGF 및 TGFβ1의 조합으로 처리한 랫트 테일 손상된 디스크로부터 획득한 NP 조직 용해질에서의 MMP-13 및 Cox2의 발현 감소 및 줄기 세포 표지자 Oct4의 복원을 나타내는 웨스턴 블랏을 나타낸다.

[도 12a]



[도 12b]



도 13은 랫트 테일 디스크 손상 모델에서
손상 후 20 주 PBS 주사와 비교한 TGFβ1 +

[도 13]

CTGF + DRS의 효과를 나타낸다. PBS를 주입한 디스크는 섬유 고리의 닳은/ 찢어짐, 디스크 높이의 손실 및 NP 세포 유형의 퇴행성 변화를 비롯하여 섬유 연골 퇴행성 변화를 나타낸다. TGF β 1 + CTGF + DRS가 주입된 디스크(c)는 풍부한 세포외 기질, 척추-출현 세포, 지속적인 디스크 높이 및 건강한 섬유 고리를 보존하면서 거의 정상으로 나타나는 표현형을 보여준다.

5 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

【0015】 본 개시의 일 양태는, 수용액 중의 하기 성분, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한

염을 포함하는 조성물에 있어서, 콘드로이틴(바람직하게는 황산콘드로이틴), 글루코사민(바람직하게는 글루코사민 히드로 클로라이드), 하나 또는 둘의 결합 조직 성장 인자(CTGF) 및 형질 전환 성장 인자 베타 1(TGF- β 1), 및 선택적으로 텍스트로스, 카르복시 메틸 셀룰로오스, 디메틸 술폭시드, 및/또는 히알루론산을 더 포함하는 조성물을 제공한다.

【0048】 본원에서 확인된 것은 퇴행성 추간 디스크의 이화 상태를 변화시킴으로써 건강한 핵 동맥을 복원할 수 있는 척색 세포(TGF β 1 및 CTGF)에 의해 분비되는 인자이다. 또한 인간을 비롯한 여러 종에서 퇴행성 디스크 내 TGF β 1과 CTGF 모두의 손실이 디스크 퇴행의 진행과 관련되어 있다는 사실이 밝혀졌다. 실험에는 DDD를 위한 신규한 분자 재생 치료에서 TGF β 1 및 CTGF의 조합물을 사용하는 유용성을 입증한다(예를 들어, 도 4 (e), 5 (i) 및 5 (j) 참조). 또한, TGF β 1 및 CTGF를 미국 특허 제 8,048,865 호에서 이전에 규명된 치료제 및 다른 약제와 조합하는 것에 부가적인 유용성이 있다. 일 실시예에서, 이들 약제는 콘드로이틴, 글루코사민 및 텍스트로스를 포함한다. 일 실시예에서, 이들 약제는 카르복시 메틸 셀룰로오스 및/또는 히알루론산과 같은 담체를 포함한다. 일 실시예에서, 조성물에 존재하는 카르복시 메틸 셀룰로오스의 양은 약 0.5 중량 % 미만이다. 적절한 약학적으로 허용가능한 담체의 선택은, 다른 것들 중에서도, 요구되는 투여 형태, 영향을 받을 신체부위 및 투여 경로에 의존한다.



【0050】 실험예

【0051】 액체 크로마토그래피 및 탠덤(tandem) 질량 분광법(LC-MS / MS)을 사용하여 NCCM의 생리 활성 분획에 단백질이 존재함이 확인되었다. NCCM에서 확인된 TGFβ1, CTGF 및 Wnt-유도성 가용성 단백질-2(WISP2)의 재생 잠재력은 시험관 내(랫트, 보빈 및 인간 NP 세포) 및 DDD의 전임상 설치류 모델을 사용하여 평가되었다.

【0069】 CTGF와 TGF β1로 처리하면 생체 내에서 퇴행성 디스크 수핵을 재생한다.

【0070】 이와 같이 결과는 시험관 내에서 CTGF와 TGFβ1의 항-이화 작용과 프로-동화 작용(pro-anabolic) 역할이 시사되었다. 설치류 모델에서 CTGF 및 TGFβ1의 재생 잠재력을 시험하기 위해 2 개의 독립적인 실험에서 이미지 유도 테일 디스크 손상 (n = 30, 4 디스크 / 동물)을 수행하였다. 손상 후 4 주 동안, 동물을 무작위로 5 군 (n = 6 동물 / mL) 으로 나누고, CTGF (100 ng / mL)의 디스크 내 주입, TGFβ1 (10 ng / mL), CTGF (100 ng / mL), 및 TGFβ1 (10 ng / mL) 또는 인산염 완충 식염수 (PBS, 1X, pH = 7.2)를 비히클 대조군(vehicle control)으로 사용하였다. PBS (1X, pH = 7.2)를 주사한 디스크의 조직학적 분석은 NP 내에서 섬유 연골 기질 및 강한 사프린-O 염색을 갖는 세포를 거의 나타내지 않았다(도 6a). 그러나 CTGF 또는 TGFβ1 단독 또는 조합으로 치료한 손상된 랫트 테일 디스크는 손상 후 10 주 동안 NCs가 풍부한 건강한 디스크를 나타냈다(그림 6a). 면역 조직 화학적 분석은 비히클 대조군을 주사한 손상된 디스크 NPs와 비교하여, 아그레칸과 콜라겐 II의 강한 발현을 나타내는 건강한 NP의 회복을 확인했다(도 6a, b). CTGF와 TGFβ1의 병용 치료는 MMP-13과 Cox2 단백질을 억제하였고, 랫트 - 테일 손상을 입은 디스크의 NPs에서 브라큐리와 Oct4의 발현을 회복시켰다(도 6b).

【0072】 본 발명자들은 NCCM에서 TGFβ1, CTGF 및 WISP-2를 확인하고 이들의 재생 잠재력을 입증하였다. TGFβ1는 척추의 배아 단계에서 IVD 및 연골의 개발뿐만 아니라 산후 개발에 중요한 역할을 한다(참고문헌 40). 말판 연골 세포 및 내분비 섬유아세포 세포에서 TGFβ 신호전달의 손실은 기질 조직의 손실 및 TGFβ1-결핍 마우스의 등뼈에서 비정상적 성장판 형태를 유도한다(참고문헌 40). 이 데이터는 또한 인간과 손상된 랫트-테일 디스크 모두에서 퇴행성 섬유화 연골성 NP에서 감소된 TGFβ1 발현을 보였다. 퇴행성 디스크 NPs에서 TGFβ1의 손실은 건강한, NC 풍부 수핵의 유지 보수에 대한 TGFβ 신호전달의 중요성을 나타낸다. 건강한 래빗 NPs에서의 TGFβ1 과발현은 대조군 아데노 바이러스 벡터 또는

식염수를 주입한 IVDs와 비교하여 프로테오글라이칸 합성에서 유의한 증가를 보였다(참고 문헌 41).

【0073】 NCCM에서 확인된 또 다른 치료제인 CTGF는 아미노-말단 분비 펩타이드를 보유하는 세포질 단백질이고, 이어서 인슐린 유사 성장 인자 결합 단백질, 폰 빌레 브란트 인자 C(VWC) 도메인, 트롬보스폰딘 타입 1형 반복(TSR) 및 시스테인-결절 모티프를 함유하는 카복시-말단 도메인과 서열상 동성을 갖는 4 개의 보존된 도메인이 후속된다. CTGF는 추간판 미세 환경의 중요한 고려 요소이며 인테그린(integrin)과 헤파란 황산 프로테오글리칸(heparan sulfate proteoglycans)을 포함한 여러 성장 인자 및 기질 단백질과 상호 작용한다. 실시예에서 나타난 바와 같이, CTGF 및 TGFβ1의 병용 요법은, DDD 모델의 시험관 내 및 생체 내 모델 모두에서, Cox2 및 기질 분해 효소(MMP-3 및 MMP-13)의 IL-1β 유도성 발현을 유의하게 감소시켰고, 이들 잠재적 치료제의 복합 작용을 가리킨다(도 6c).

【0074】 CTGF와 TGFβ의 재생 잠재력과 DRS 조성물과의 조합

【0075】 도 12(a)는 전술한 DDD의 생체 내 설치류 디스크 손상 모델에서 CTGF 및 TGFβ1 단독 및 DRS(방법으로 제조된 글루코사민 염화염 및 황산콘드로이틴을 포함하는 조성물)의 재생 잠재력을 평가한 것이다. 도면은 사프라닌-O와 인산염 완충 식염수(PBS, 대조군으로 사용)로 ECM 단백질, 아그레칸 및 콜라겐 2의 면역 조직 화학 염색을 보여준다. 이 평가결과는 DRS + CTGF + TGFβ1이 건강한 대조군과의 비교를 바탕으로 한 특히 효과적인 치료임을 시사한다. 도 12 (b)는 MMP-13 및 Cox2의 발현 감소 및 CTGF, TGFβ1, CTGF 및 TGFβ1의 조합, DRS, CTGF와 결합된 DRS 또는 DRS, CTGF 및 TGFβ1의 조합으로 처리된 랫트 테일 손상 디스크로부터 수득된 NP 조직 용해질 중의 줄기 세포 마커 Oct4의 복원을 나타내는 웨스턴 블랏을 제공한다.

【0076】 도 13은 DDD 의 랫트-테일 손상에 대한 20 주 동안의 추가 평가를 나타낸다 : 세 가지 상이한 조건이 존재한다. (a)는 건강한 수핵, 섬유 고리 및 척추 종판(적색 화살표)을 묘사한 랫트-테일 인터-척추 디스크(IVD)의 사프라닌-O 염색 시상 단면이다. (b) 바늘 천공 손상에 의한 Saf-O 염색된 퇴행성 디스크 이다. 정상적인 방법에 따라 디스크를 손상시킨 다음 4 주 후 PBS 완충 식염수를 주사하고 주사 후 16 주(부상 후 20 주)에 수확했다. 손상 조절에 대한 결과는 높이의 손실, 조직 형태, 적색 세포의 손실 및 섬유 연결성의 세포 외 기질의 발달이 있는 극심한 퇴행성 표현형을 시사한다. (c) 손상 후 4 주를 제외하고 동

일한 실험이, CTGF, TGFβ1 및 DRS를 포함하는 조성물을 식염수 대신에 주사하였다. 이 치료된 디스크는 디스크 높이, 건강한 척추 종판 및 유지된 세포질 및 건강한 세포외 기질의 유지와 함께 거의 정상적인 표현형 및 형태를 나타낸다.

【0093】 1X 인산 완충 식염수(phosphate buffered saline, PBS) 용액 30ml를 담고 있는 튜브에 0.048g의 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose)(cat #419273, Sigma)를 뿌려서 첨가했다. 이 튜브를 실온에서 2-3 시간 동안 알루미늄호일로 싸서 진탕시켰다. 0.384g의 덱스트로스(cat # D8066, Sigma)를 첨가하였다. 글루코사민염화염 (cat # G1514, Sigma) 0.384g을 첨가하였다. 그 후 72 mg의 황산콘드로이틴(cat # C4384, Sigma)을 첨가하고 물질 덩어리를 1 ml 멸균 플라스틱팁을 사용하여 분산시키고 용해시켰다. 이 튜브는 모든 것이 녹을 때까지 흔들여졌다. pH를 1.0N NaOH로 pH 7.4로 조정하여 "DRS 스톡 용액(stock solution)"을 형성하였다.

【0094】 "DRS 워킹 솔루션(working solution)"을 만들기 위해 1X PBS에서 1:10으로 희석된 DRS 스톡 용액을 제조하고, 바이오 안전성 캐비닛에서 0.22um 주사기 필터를 통해 여과한 다음 4도에서 보관했다.

4) 청구범위(2020. 6. 22. 최종 보정된 것)

【청구항 1】 척추 디스크(IVD) 주입에 적합한 제형의 약학적 조성물에 있어서, 적어도 하나의 분리된 글리코사미노글리칸, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(GAG); 및 (a) 상기 조성물에서 유일한 성장인자로서 결합 조직 성장 인자(CTGF, connective tissue growth factor), (b) 상기 조성물에서 유일한 성장인자로서 형질 전환 성장 인자 베타 1(TGFβ, transforming growth factor beta 1), 또는 (c) 상기 조성물에서 결합 조직 성장 인자(CTGF) 및 형질 전환 성장 인자 베타 1(TGFβ) 만을 성장 인자로; 포함하며, 퇴행성 디스크 질환(DDD, degenerative disc disease); 척추 디스크 손상; 또는 척추 디스크에서의 통증, 관절염 또는 의심되는 관절염의 치료에 사용되는, 척추 디스크(IVD) 주입에 적합한 제형의 약학적 조성물(이하 '이 사건 제1항 발명'이라

한다)

【청구항 2】 내지 【청구항 31】 각 기재 생략

나. 선행발명

1) 선행발명 1(갑 제8호증, 을 제1호증)

2011. 11. 1. 공고된 미국 특허공보 제8,048,865호에 기재된 '척추 디스크 치료 방법 및 약제'에 관한 것으로 그 주요 내용은 다음과 같다.

① 기술분야

[컬럼 1의 16행] 척추 디스크를 치료하기 위한 주사제 및 사용 방법.

② 배경기술

[컬럼 2의 42 내지 59행] 현재까지의 중증 통증의 디스크성 질환에 대한 전통적인 치료법은 척추융합술이었다. 성공적인 결과는 미미하다. 따라서 통증이 있는 추간판을 치료하기 위한 더 간단하고 우수한 방법을 찾는 것이 필요하다. 최근 몇 년 동안 여러 장치가 개발되었다. 현재 비교적 일반적으로 사용되는 두 가지 장치가 있는데, 첫 번째는 IDET(intra-discal electrothermal therapy; 디스크 내 전열 요법)이고 다른 하나는 핵성형술(nucleoplasty)이다.

이들 두 가지 장치는 사용이 제한되어 있다. 이들은 거의 정상 높이를 갖고, 단일 균열이 있고 화학적으로 민감한 추간판에 대해서만 사용될 수 있다. 핵성형술은 또한 디스크 내부의 중심 압력을 제거하거나 완화하고 그에 따라 디스크 주변에 가해지는 압력이 감소하므로, 디스크의 후방 돌출이 존재하는 경우에 사용된다. 이들의 성공은 부분적이다. 본 발명의 화학적 디스크 주사 치료(디스크 수복액) 이전까지는 내부 디스크 파열 또는 증상성 퇴행성 디스크 질환에 대한 대체 치료법이 개발되지 않았다.

③ 발명의 상세한 설명

[컬럼 2의 63행 내지 컬럼 3의 59행] 연조직 손상, 즉, 인대, 힘줄 및 근막의 주사 치료에 기반한 관찰에서, 주사된 용액이 조직 내에서 경미한 염증 반응 및 이어서 회복 반응을 유

발함을 관찰했고, 이는 고통스럽고 손상된 추간판이 유사하게 치료될 수 있다는 개념으로 이어졌다. 이러한 가설을 시험하기 위해 선택된 용액은 지시된 경우 콘드로이틴 설페이트, 글루코사민 HCL, 고장성 텍스트로스, 부피비카인 및 DMSO(디메틸 설펍시드)의 조합물이었다. (중략) 고장성 텍스트로스는 성장 인자를 자극하며, 또한 추간판 내에 존재하는 연골세포와 섬유세포에 영양을 공급하고 추간판을 관통할 수 있는 무수초 감각 신경 섬유에 대한 신경용해제로서 어느 정도 작용하는 것으로 여겨진다.

문헌[Klein, Eek et al]의 최근 연구(출판을 위해 제출된 원고)는 만성 디스크성 등 통증에 대한 잠재적인 새로운 대안 치료법을 제시하였다. 30명의 환자가 상기 연구에 포함되었다. 치료를 받은 모든 환자는 동향성(concordant) 통증과 형태학적 디스크 파열로 입증되는 바와 같은 하나 이상의 수준의 양성 추간판 조영술을 나타냈다. 기술된 바와 같이 디스크에 디스크 용액이 주입되었다. 2개월 내지 3개월 간격으로 3회 내지 4회 치료가 수행되었다. 환자는 치료 완료 후 약 12개월 동안 추적 관찰되었다. Roland-Morris 기능 설문지와 VAS 통증 척도를 사용하여 17명의 환자가 평균 74% 개선되었다. 13명의 환자는 유의하게 개선되지 않았다. 이러한 환자들은 다양한 군, 즉, 후방 척추 융합 실패, 척추 협착증, 전신 섬유근육통 증후군, IDET 시술 실패 등으로 분류되었다. 그 이후로 100명 이상의 환자가 치료를 받았다. 이제 대부분의 환자가 점차적으로 개선되고 있다. 최대 개선을 얻기 위해 최대 1년이 필요하다.

디스크 수복 용액은 디스크 내의 화학적 염증 상태를 완화하고 점진적으로 수복 반응을 자극하여 통증을 감소시키고 퇴행성 디스크를 안정화하는 것으로 여겨진다.

성분은 표준 제약 관행에 따른 멸균수 또는 정상 염수와 같은 약학적으로 허용되고 용인되는 담체 내로 제형화된다. 이러한 성분은 모액으로 제공되며, 이는 원하는 농도와 조성으로 희석되거나 증가된다. 제형은 2 마이크론 필터에 통과시킨다.

본 발명에 따른 모든 제형에 공통적인 것은 척추 디스크에 의해 용인되는 주사제에 (완충된 주사가 가능한 용액 중) 글루코사민 및 콘드로이틴 설페이트 둘 모두를 포함한다는 것이다. 이들 성분 중 하나만을 사용하는 주사는 가치가 없는 것으로 판명되었지만, 적절하게

완충된 용액에서 이들 성분의 조합은 그렇지 않은 것으로 판명되었다. (후략)

[컬럼 5의 9~20행] 바람직한 모액은 다음과 같다:

콘드로이틴 설페이트	약 1.5%
글루코사민 HCl	약 8.0%

pH를 약 6.0 초과로 만들기에는 충분한 양의 완충 물질.

소듐 모노 및 다이-포스페이트가 유용하다.

100%로 만들기 위한 멸균수.

이러한 모액은 멸균수로 적절하게 희석하면 유용한 주사제를 제공한다.

2) 선행발명 2(갑 제9호증, 을 제2호증)

2006. 12. 공개된 Arthritis & Rheumatism, 제54권, 제12호, 제3859-3867면에 게재된 '수핵(Nucleus Pulposus) 척삭(Notochord) 세포는 결합 조직 성장 인자를 분비하며 추간판 연골세포에 의한 프로테오글리칸 발현을 상향 조절한다.'라는 제목의 논문으로 그 주요 내용은 다음과 같다.

1) 초록

[3859면 첫 번째 단락] 목적. 추간판 수핵에서 유래한 개 척삭 세포에서 얻은 조정 배지의 성분을 확인하고 이러한 인자들이 디스크 유래 연골세포의 아그레칸(aggrecan), 베르시칸(versican) 및 히알루론산 합성효소 2(hyaluronic acid synthase 2, HAS-2)의 유전자 발현에 영향을 미치는 능력을 배지 조건의 함수로서 평가하기 위함.(중략)

결론. 수핵 유래 척삭 세포는 최근에 발견된 다기능 성장 인자인 CTGF(CCN2)를 분비한다. 비-연골 이형성 및 연골 이형성 개의 척삭 세포에서는 CTGF 유전자 발현의 차이가 없었으며, 이는 디스크 핵 내 척삭 세포의 모집단에 적어도 어느 정도 의존적인 디스크 핵 내 동화(anabolic) 인자로서의 CTGF의 잠재적인 기능을 시사한다.

② 서론

[3859면 우컬럼 마지막 문단 내지 3860면 좌컬럼 두 번째 단락] 개와 같은 몇몇 동물 중은 퇴행성 디스크 질환이 거의 발생하지 않는 자연 발생 계통을 포함한다. 이러한 퇴행성 디스크 질환 내성 계통은 성인이 될 때까지 수핵 내 척삭 세포의 상주 집단을 유지한다는 점에서 독특하다. 비-연골 이형성 개에서 추간판의 척삭 세포는 보존되고 이러한 개들에게는 아주 고령의 나이까지 퇴행성 질환이 발병하지 않는다(6-10). 이러한 개들에서, 상주하는 척삭 세포 집단의 감소와 함께 핵이 내부 해체(disorganization)를 겪으며 퇴행성 디스크 질환의 특징인 섬유륜(annulus fibrosis)의 퇴행을 겪는 것으로 관찰되었다(11). 이러한 시간적 선후 관계는 척삭 세포가 디스크 항상성에 주요 기능을 할 수 있음을 시사한다(7, 11, 12). 답을 찾지 못한 중요한 질문은 개와 인간 모두에서 관찰되는 퇴행성 디스크 질환에 대한 민감성의 차이가 디스크의 국소 척삭 세포에 의해 부여된 다양한 수준의 생화학적 보호에 의한 것인지의 여부이다.

본 저자들은 최근에 비-연골 이형성 개 디스크 수핵에서 얻은 척삭 세포의 상층액이 용량 의존적으로 디스크 유래 연골세포 프로테오글리칸(proteoglycan, PG) 생산을 상향 조절하는 능력이 있다고 보고하였다(13). 이러한 관찰된 동화 효과(anabolic effect)는, 척삭 세포 유래 인자가 디스크의 생리에 내재적일 수 있고, 퇴행성 디스크 질환에 대한 저항성의 차이가 이러한 관계와 연관될 수 있음을 시사한다. 그러므로 척삭 세포는 디스크 수핵의 기질을 유지하는 데 핵심적인 역할을 할 수 있다. 척삭 세포 유래 성장 인자를 규명하는 것은 미래 퇴행성 디스크 질환에 대한 혁신적인 치료법에 대한 새로운 통찰을 제공할 수 있다. 본 저자들은 이 연구에서 이러한 요인들을 특성화하고 이들이 연골세포에서 주요 유전자의 조절에 미치는 영향을 조사하였다.

③ 결과

[3863면 우컬럼 마지막 문단 내지 3864면 좌컬럼 첫 번째 문단] 아그레칸 유전자 발현에 대한 rCTGF의 영향. 질량 분광법의 결과를 바탕으로, CTGF는 NCCM의 동화 특성에 대한 강력한 인과적 후보를 구성하였다. 따라서 연골세포에서의 아그레칸 유전자 발현에 대한

rCTGF의 영향을 조사하였다. 아그레칸은 디스크의 친수성 및 하중 지지 특성을 담당하는 주요 PG로 CTGF 동화 활성화와 연관된 것으로 알려져 있다. rCTGF와 아그레칸 유전자 발현 사이의 용량 의존적 연관성과 함께 rCTGF가 연골세포 아그레칸 발현에 대한 NCCM의 영향을 재현한다는 것을 관찰하였다(그림 4). 생물활성 측면에서 NCCM의 영향은 100-200 ng/ml의 rCTGF와 비슷하였다.

[4] 고찰

[3864면 좌컬럼 두 번째 문단 내지 3865면 좌컬럼 두 번째 문단] 비-연골 이형성 개는 연골 이형성 계통에 비하여 상대적으로 퇴행성 디스크 질환에 대한 내성이 있지만(16), 이러한 차이에 대한 이유는 이전에 밝혀진 바 없다. 하지만 본 연구와 다른 연구에서 관찰된 바와 같은 이들 계통 사이의 두드러진 차이점은, 비-연골 이형성 계통의 추간판 핵 내에서의 척삭 세포 집단의 유지이다(7-10, 17, 18). 이전에 Aguiar 등은 척삭 세포가 추간판 내에서 연골세포 PG 생성을 자극할 수 있는 영양 인자를 생성할 수 있다고 제안하였지만(7), 그러한 인자의 정체에 대해서는 알려진 바 없다. 또한 척삭 세포 자체가 디스크에 물리적 특성의 개선을 제공할 수 있다고 제안되었다(10). 그러므로 척삭 세포가 풍부한 핵을 유지하는 것은 디스크 최적의 생물물리학적 특성을 제공할 수 있을 것이며, 이는 퇴행성 디스크 질환에 대한 잠재적인 치료 개입과 연관된 중요한 연구 영역임을 강조한다(10).

이는 디스크 유래 연골세포의 아그레칸, 베르시칸 및 HAS-2 발현이 척삭 세포 유래 인자에 의해 상향 조절됨을 처음으로 보인 것이다. 아그레칸은 디스크 내의 하중 지지를 담당하는 주요 PG이다(11, 17, 19-21). 아그레칸 및 베르시칸은 히알루론산에 결합하고 링크 단백질을 긴 히알루론산 중합체에 연결함으로써 안정화된다. 베르시칸은 하중 지지 외에도 디스크 기질 내에서 중요한 ECM 상호작용을 제공하는 것으로 알려져 있다(22). HAS-2의 발현의 상향 조절은 척삭 세포 분비 인자가 디스크 핵 ECM의 PG 구성 요소를 특이적으로 향상시킨다는 개념을 더욱 지지한다.

[3865면 우컬럼 두 번째 문단] CTGF의 활성화는 조직에 따라 다르다. 특히 결합 조직 및 연골의 경우, CTGF의 활성화는 TGF β 와 BMP-2 모두에 의해 조절될 수 있으며, 이들은 모두

뼈 및 연골 형성에 관여한다(26-29). CTGF와 TGF β 및 BMP간의 상호작용은, CTGF가 BMP 신호전달을 억제하지만, 상대적으로 낮은 양의 TGF β 1에 의해 향상된 신호전달을 매개할 수 있다는 점에서 중요하다(26,30,31). CTGF 프로모터는 TGF β 반응 요소를 가지며, 이는 TGF β 패밀리 구성원과 CTGF 간의 연관성을 더욱 지지한다. HCS-2/8 연골세포에서 CTGF/Hcs24 유전자 발현의 증가는 CTGF/Hcs24 프로모터의 높은 전사 활성의 결과로 보고되었고, 이는 TGF β 반응 요소가 이러한 높은 전사활성의 지지에 중요하다는 것을 시사한다(30). Kireeva 등은 섬유모세포 DNA 합성이 CTGF에 의해 직접 자극되지 않았다고 보고하였지만, 기본적인 섬유모세포 성장 인자와 같은 여타 성장 인자의 활성화는 CTGF의 존재하에서 배양으로 인해 증가했으며, 이는 CTGF 및 기타 성장 인자의 부가적인 효과를 강조한다(32). CTGF와 TGF β 의 상승 작용은 TGF β 단독 또는 CTGF 단독의 효과 대비 마우스에서의 ECM의 연장된 보존을 야기한다(32). CTGF 단독은 독립적으로 기질 합성을 유도할 수 있으며, 이는 자가유도물질(autoinducer)로서의 기능을 반영한다(33-35).

[3866면 좌컬럼 3행 내지 두 번째 문단 마지막행] Nakanishi 등은 rCTGF로 처리된 연골 세포에서 아그레칸, 유형 II 및 X 콜라겐, 그리고 알칼리성 포스파타제가 용량 의존적으로 자극되었다고 보고하였고(41), 이는 추간판의 연골세포에서 본 저자들이 관찰한 것과 유사하다. CTGF는 ECM 합성을 촉진하고 세포사멸을 억제하는 것으로 알려져 있으므로, 디스크 핵의 이러한 인자는 퇴행성 디스크 질환의 발병에 대한 특정 아종의 저항성에서 두드러질 수 있다. (중략)

디스크 내의 CTGF의 역할 또는 이것이 척삭 세포 자체, 상주 연골세포 및 ECM에 미치는 영향에 대해서는 이전에 밝혀진 바 없다. 최근의 연구는, CTGF가 항상성 및 동화 활성 모두에서, 그리고 아마도 기타 성장 인자와 더불어 연골세포 생물학에서 주요 조직적 역할을 할 수 있다는 개념을 지지한다(14). CTGF가 추간판 내 ECM 항상성에 대한 주요 요소라는 가설과 일치하게, Nishida 등은 rCTGF/CCN2를 포함하는 하이드로겔을 랫트 무릎의 관절 연골 결함에 이식하면 조직학적으로 정상 연골과 구별되지 않는 새로운 연골이 발생한다는 것을 관찰하였다(28).

[3866면 우컬럼 두 번째 문단 내지 네 번째 문단] CTGF는 ECM 합성, PG 생성 및 콜라겐 생성을 촉진하고 여타 성장 인자와 상호 작용하는 것으로 알려져 있으므로, 디스크 핵에서의 이 인자의 존재는 퇴행성 디스크 발병에 대한 특정 아종의 저항에서 두드러질 수 있다. 본 저자들은 NCCM 내에 여타 성장 요인 후보가 있을 가능성이 있다는 점을 알고 있지만, 지금까지 CTGF의 염기서열의 분석 및 식별만이 가능하였다. NCCM 내에 존재할 수도 아닐 수도 있는 동형을 포함하여 CTGF 계열에는 여러 구성원이 있다. 그러므로 본 저자들은 NCCM에 의한 아그레칸 발현 상향 조절의 관찰 결과를 재현하는 능력을 평가하기 위해 rCTGF의 영향을 조사하기로 하였다.

반정량적 RT-PCR을 사용하는 것은 실시간 PCR과 비교하여 감도 및 신뢰성 관련 몇몇 고유한 한계점이 있다. 본 저자들은 연구 당시 실시간 RT-PCR를 사용할 수 없었으며, 후속 연구에서 이 방법을 사용하여 연골세포에 대한 NCCM 및 rCTGF의 영향을 추가적으로 조사할 계획이다. 하지만 조사된 유전자에서 관찰된 매우 강한 발현 상향 조절의 경향(특히 아그레칸의 경우[9회 반복])은 본 저자들의 관찰이 정확하다는 것을 강력하게 시사한다.

연구 결과는 비-연골 이형성 개의 디스크가 주요 동화 인자 CTGF를 분비하는 척삭 세포를 많이 함유하므로 퇴행성 디스크 질환의 발병으로부터 보호된다는 것을 시사한다. 비-연골 이형성 및 연골 이형성 개의 척삭 세포 간에 CTGF의 발현이 비슷함을 보여주었으며, 이는 두 아종 간의 주요 차이가 퇴행성 디스크 질환 내성 동물의 수핵에 더 큰 집단의 척삭 세포가 존재하기 때문일 수 있음을 시사한다. 이러한 발견은 추간판의 생물학에 대한 통찰을 제공하며 퇴행성 디스크 질환에 대한 미래의 새로운 치료 옵션의 가능성을 높인다.

3) 선행발명 3(갑 제10호증, 을 제3호증)

2011년 공개된 Archives of Biochemistry and Biophysics, 제510권, 제11-18면에 게재된 '경구 글루코사민은 랫트의 연골 및 신장에서 형질전환성장인자 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) 및 결합조직성장인자(CTGF) mRNA의 발현을 증가시킨다: 인체 유효성 및 독성에 대한 함의'라는 제목의 논문이다.

다. 이 사건 심결의 경위

1) 특허청 심사관은 2019. 9. 11. 원고에게 "이 사건 출원발명은 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 사람(이하 '통상의 기술자'라 한다)이 선행발명 1 내지 3으로부터 쉽게 발명할 수 있으므로 진보성이 부정된다."라는 등의 이유로 의견제 출통지를 하였다.

2) 이에 대하여 원고는 2019. 11. 11. 이 사건 출원발명의 명세서 등 보정서와 의견서를 제출하였으나, 특허청 심사관은 2020. 3. 23. 거절이유가 여전히 해소되지 않았다는 이유로 거절결정을 하였다.

3) 원고는 2020. 6. 22. 이 사건 출원발명에 대하여 재심사를 청구하면서 이 사건 출원발명을 보정하고 의견서를 제출하였다. 그러나 특허청 심사관은 2020. 7. 28. 이와 같이 보정된 이 사건 출원발명 역시 앞서 통지된 진보성에 대한 거절이유가 해소되지 않았다는 이유로 재심사 후 거절결정을 하였다.

4) 원고는 2020. 10. 27. 특허심판원 2020원2624호로 위 거절결정의 취소를 구하는 거절결정불복심판을 청구하였으나, 특허심판원은 2021. 10. 28. "이 사건 제1항 발명은 선행발명 1 내지 3에 의하여 쉽게 발명할 수 있어 그 진보성이 부정되므로 특허법 제29조 제2항에 따라 특허를 받을 수 없고, 특허출원에서 어느 하나의 청구항이라도 거절이유가 있는 경우에는 그 특허출원 전부가 거절되어야 한다."라는 이유로 원고의 위 거절결정불복심판청구를 기각하는 심결(이하 '이 사건 심결'이라 한다)을 하였다.

[인정 근거] 다툼 없는 사실, 갑 제1 내지 10호증의 각 기재, 변론 전체의 취지

2. 당사자 주장의 요지

가. 원고

1) '글루코사민 염산염 및 콘드로이틴 황산³⁾을 포함하는 주사용 조성물'에 관한 선행발명 1의 실험결과는 비통제, 비무작위, 비맹검 연구에 의한 것일 뿐만 아니라 후관절 주사에 의한 결과일 가능성을 배제할 수 없고 피험자의 주관적인 점수화로 평가한 것에 불과하다. 그리고 선행발명 2는 생체 외 실험결과를 바탕으로 결합 조직 성장 인자(이하 'CTGF'라고 한다)가 척추디스크의 세포외기질 항상성과 관련될 수 있다고 추측한 정도에 불과하다. 따라서 통상의 기술자라도 위 선행발명들로부터 글루코사민 염산염 및 콘드로이틴 황산 또는 CTGF의 퇴행성 디스크 질환 치료 효과를 인식할 수 없다.

2) 선행발명 1은 CTGF 및 형질 전환 성장 인자 베타 1(이하 'TGFβ1'이라고 한다)을 개시하고 있지 않을 뿐만 아니라 콘드로이틴 황산 및 글루코사민 염산염의 효과를 추측하고 있을 뿐이다. 나아가 선행발명 1에서 인용한 갑 제11호증에 의하면 선행발명 1에 개시된 고장성 텍스트로스가 성장인자를 자극한다는 내용은 척추디스크 세포가 아닌 인간의 메산지움 세포, 단핵 세포, 치은 섬유아세포로 실험한 내용을 기초로 한 것이므로, 선행발명 1에 선행발명 2의 CTGF 및 TGFβ1을 결합할 동기가 없다. 또한 선행발명 3은 투여방법, 발명 부위 및 그 구성성분 등이 선행발명 1, 2와 전혀 다르므로 통상의 기술자가 선행발명 1 내지 3을 결합하여 이 사건 출원발명을 도출하기 쉽다고 볼 수 없다.

3) 선행발명 1, 2에는 양 발명을 조합 내지 결합할만한 암시, 동기 등이 제시되어 있지 않고, 이 사건 제1항 발명의 출원 전 선행발명 1, 2에 개시된 각 유효성분에 대

3) 선행발명 1의 번역문에는 '콘드로이틴 설페이트'로 기재되어 있으나 '콘드로이틴 황산'과 같은 의미이므로, 이후 '콘드로이틴 황산'으로 바꾸어 기재한다.

한 퇴행성 디스크 질환 치료 효과를 부정적으로 교시하는 문헌들이 다수 존재하며, 선행발명 1에 개시된 유효성분의 효과가 없다는 점을 뒷받침하는 갑 제16호증 실험결과를 고려해 볼 때 통상의 기술자로서는 선행발명 1과 2를 결합할 동기가 없다. 그리고 이 사건 출원발명의 효과도 선행발명들로부터 예측될 수 없다.

4) 나아가 원고의 이 사건 출원발명은 해외에서 다수 등록된 바 있으므로, 그 진보성도 마찬가지로 인정되어야 한다.

나. 피고

1) 선행발명 1은 유효성분으로 CTGF 또는 TGF β 1 또는 이들의 조합을 포함하지 않는다는 점에서 이 사건 제1항 발명과 차이가 있으나, 선행발명 1은 고장성 텍스트로스가 성장인자를 자극하기 위해 포함하는 것으로 명시하고 있고, 선행발명 2에는 CTGF와 TGF β 가 나타나 있으며, 양 발명은 의약용도가 동일하므로, 통상의 기술자가 선행발명 1에 선행발명 2의 성장인자를 결합할 동기가 있다.

2) 선행발명 3의 치료 대상인 골관절의 연골은 디스크와 그 구성성분이 유사하며 척추 관절의 골관절염이 퇴행성 척추 질환으로 분류되는 등 골관절은 디스크와 밀접한 관련이 있다. 또한 최적의 효과를 나타낼 수 있는 의약물질의 투여경로를 탐색하는 것은 통상적인 창작 능력의 범주 내에 속하는 것이므로 통상의 기술자라면 선행발명 1에 선행발명 3을 결합할 동기가 있다.

3) 원고가 갑 제16호증으로 제출한 도면은 설명이 전혀 없을 뿐만 아니라 동물실험 결과를 나타낸 것에 불과하므로, 선행발명 1의 임상시험 결과를 부정하는 근거가 될 수 없고, 콘드로이틴 황산 및 글루코사민 염산염, CTGF 또는 TGF β 1이 퇴행성 디스크 질환을 개선한다는 취지의 문헌들이 이 사건 제1항 발명의 출원 전에 다수 존재

하였으므로 통상의 기술자가 선행발명 1, 2를 결합할 동기가 있다.

4) 선행발명 1에는 임상시험을 통하여 콘드로이틴 황산 및 글루코사민 염산염의 디스크 내 염증 감소 및 점진적 회복 반응 증가로 인한 척추 통증 감소 효과를 확인한 내용이, 선행발명 2에는 CTGF와 TGF β 가 마우스에서 ECM의 연장된 보존을 야기하고 비-연골 이형성 개의 디스크가 CTGF를 분비하는 척삭 세포를 많이 함유하고 있어 퇴행성 디스크 질환의 발병으로부터 보호된다는 내용이, 선행발명 3에는 TGF β 1이 조직에서 CTGF 발현을 유도하고 CTGF는 연골세포의 분화, 증식 및 세포외기질 생성 조절에 필수적 역할을 하며 재조합 CTGF 하이드로겔을 랫트의 무릎관절에 도포하였을 때 관절연골의 치유속도가 증가했다는 내용 등이 각 기재되어 있다. 나아가 이 사건 출원 발명의 명세서를 살펴보더라도 퇴행성 디스크 질환에 대한 현저한 효과가 있다는 점을 확인할 수 없으므로 이 사건 제1항 발명의 효과는 선행발명들로부터 쉽게 예측할 수 있는 정도에 불과하다.

5) 따라서 이 사건 제1항 발명은 선행발명 1에 선행발명 2 또는 선행발명 1에 선행발명 3 또는 선행발명 1에 선행발명 2, 3의 결합에 의하여 그 진보성이 부정되므로, 이와 결론이 같은 이 사건 심결은 정당하다.

3. 이 사건 심결의 위법 여부

가. 이 사건 제1항 발명과 선행발명 1의 대비

1) 구성요소의 대응관계

구성 요소	이 사건 제1항 발명	선행발명 1
1	적어도 하나의 분리된 글리코스아미노 글리칸, 또는 이의 약학적으로 허용가	◦ 본 발명에 따른 모든 제형에 공통적인 것은 척추 디스크에 의해 용인되는 주사제에

	능한 염(GAG); 및	(완충된 주사가능한 용액 중) 글루코사민 및 콘드로이틴 황산 둘 모두를 포함한다는 것이다.(컬럼 3의 53 내지 56행)
2	(a) 상기 조성물에서 유일한 성장인자로서 결합 조직 성장 인자(CTGF, connective tissue growth factor), (b) 상기 조성물에서 유일한 성장인자로서 형질 전환 성장 인자 베타 1(TGF β , transforming growth factor beta 1), 또는 (c) 상기 조성물에서 결합 조직 성장 인자(CTGF) 및 형질 전환 성장 인자 베타 1(TGF β) 만을 성장인자로; 포함하며,	◦ (대응 구성 없음)
3	퇴행성 디스크 질환(DDD, degenerative disc disease); 척추 디스크 손상; 또는 척추 디스크에서의 통증, 관절염 또는 의심되는 관절염의 치료에 사용되는,	◦ 본 발명의 화학적 디스크 주사 치료(디스크 수복액) 이전까지는 내부 디스크 파열 또는 증상성 퇴행성 디스크 질환에 대한 대체 치료법이 개발되지 않았다.(컬럼 2의 56 내지 59행) ◦ 디스크 수복 용액은 디스크 내의 화학적 염증 상태를 완화하고 점진적으로 수복 반응을 자극하여 통증을 감소시키고 퇴행성 디스크를 안정화하는 것으로 여겨진다.(컬럼 3의 42 내지 45행)
4	척추 디스크(IVD) 주입에 적합한 제형의 약학적 조성물.	◦ 본 발명에 따른 모든 제형에 공통적인 것은 척추 디스크에 의해 용인되는 주사제에(완충된 주사가능한 용액 중) 글루코사민 및 콘드로이틴 황산 둘 모두를 포함한다는 것이다.(컬럼 3의 53 내지 56행)

2) 공통점과 차이점⁴⁾

가) 구성요소 1

구성요소 1은 '적어도 하나의 분리된 글리코스아미노글리칸, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(GAG)'인데, 선행발명 1은 이에 대응되는 구성요소로 '글루코사민 및 콘드로이틴 황산'이 나타나 있다.

살피건대, 이 사건 출원발명의 명세서에는 구성요소 1의 '글리코스아미노글리칸'이 '콘드로이틴' 또는 '글루코사민'을 포함할 수 있다는 내용(식별번호 [0008])이 기재되어 있고, 이 사건 출원발명의 실시예에서도 콘드로이틴 황산 및 글루코사민 염산 염을 포함하는 조성물을 개시하고 있으며(식별번호 [0015]), 콘드로이틴은 글리코스아미노글리칸에 속하는 성분이므로, 이 사건 제1항 발명의 구성요소 1인 '적어도 하나의 분리된 글리코스아미노글리칸, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(GAG)'과 선행발명 1의 대응 구성요소인 '글루코사민 및 콘드로이틴 황산'은 실질적으로 동일하다(이 점에 대하여서는 당사자 사이에 다툼이 없다).

나) 구성요소 2

구성요소 2는 조성물에 포함되는 성장인자를 CTGF 및/또는 TGF β 1로 한정된 것인데, 선행발명 1에는 이에 관한 기재가 없다는 점에서 차이가 있다(이하 '차이점'이라 한다).

다) 구성요소 3

구성요소 3과 선행발명 1의 대응 구성요소는, 퇴행성 디스크 질환(DDD)을 치료 대상 질환으로 하고 있다는 점에서 실질적으로 동일하다(이 점에 대하여서는 당사자 사이에 다툼이 없다).

4) 구성요소 1, 3, 4는 선행발명 1에 동일한 구성이 나타나 있다는 점에 대하여서는 당사자 사이에 다툼이 없다(제1차 변론조서 참조).

라) 구성요소 4

구성요소 4는 '척추 디스크(IVD) 주입에 적합한 제형'인데, 이에 대하여 선행 발명 1에는 '척추 디스크에 의해 용인되는 주사제'가 기재되어 있으므로, 구성요소 4와 선행발명 1의 대응 구성요소는 척추 디스크에 주입되는 제형이라는 점에서 실질적으로 동일하다(이 점에 대하여서는 당사자 사이에 다툼이 없다).

나. 차이점에 대한 검토

앞서 든 증거 및 을 제4호증의 기재에 의하여 인정되는 다음과 같은 사실과 사정들을 종합하여 보면, 이 사건 차이점은 통상의 기술자가 선행발명 1에 선행발명 2를 결합하여 쉽게 극복할 수 있다고 보는 것이 타당하다.

1) 선행발명 1에는 추간판 치료용 조성물의 성분 중 하나로 고장성 텍스트로스를 기재하고 있고, 고장성 텍스트로스가 성장인자를 자극한다는 내용이 명시되어 있으므로(을 제1호증 컬럼 2의 63행 내지 컬럼 3의 23행 참조), 이러한 기재로부터 손상된 척추디스크의 회복에 성장인자가 필요하다는 점을 알 수 있다. 그리고 이 사건 출원발명의 출원 전에 공지된 아래의 문헌(을 제4호증)을 살펴보더라도 '고장성 텍스트로스 용액이 세포의 TGF β 등 성장인자 분비를 유도'한다는 내용이 알려져 있었으므로 이를 뒷받침한다.

▶ 대한재활의학회지, 2007, 제31권 제2호 제154면(을 제4호증)

글루코사민, 콘드로이틴 설페이트 및 부피바카인으로 구성된 증식주사제는 종종 고장성 텍스트로스 및 DMSO에 섞어서 사용한다. 고장성 텍스트로스는 IGF-1, IGF-2, TGF β , bFGF, PDGF 등의 성장인자(growth factor)의 분비를 유도하고 metalloproteinase와 IL-2, IL-6, IL-10과 같은 염증성 매개체를 억제시킨다. 또한 고삼투압성 용액에 세포가 노출되면 성장인자가 분비되는 것으로 알려져 있다.

2) 선행발명 2에는 퇴행성 디스크 질환 치료에 유용한 성장인자로서 다음과 같이 CTGF와 TGF- β 1이 개시되어 있다(을 제2호증).⁵⁾

[3865면 우컬럼 두 번째 문단] CTGF의 활성화는 조직에 따라 다르다. 특히 결합 조직 및 연골의 경우, CTGF의 활성화는 TGF β 와 BMP-2 모두에 의해 조절될 수 있으며, 이들은 모두 뼈 및 연골 형성에 관여한다(26-29). CTGF와 TGF β 및 BMP간의 상호작용은, CTGF가 BMP 신호 전달을 억제하지만, 상대적으로 낮은 양의 TGF β 1에 의해 향상된 신호전달을 매개할 수 있다는 점에서 중요하다(26,30,31). CTGF 프로모터는 TGF β 반응 요소를 가지며, 이는 TGF β 패밀리 구성원과 CTGF 간의 연관성을 더욱 지지한다. HCS-2/8 연골세포에서 CTGF/Hcs24 유전자 발현의 증가는 CTGF/Hcs24 프로모터의 높은 전사 활성화의 결과로 보고되었고, 이는 TGF β 반응 요소가 이러한 높은 전사활성의 지지에 중요하다는 것을 시사한다(30). Kireeva 등은 섬유모세포 DNA 합성이 CTGF에 의해 직접 자극되지 않았다고 보고하였지만, 기본적인 섬유모세포 성장 인자와 같은 여타 성장 인자의 활성화는 CTGF의 존재하에서 배양으로 인해 증가했으며, 이는 CTGF 및 기타 성장 인자의 부가적인 효과를 강조한다(32). CTGF와 TGF β 의 상승 작용은 TGF β 단독 또는 CTGF 단독의 효과 대비 마우스에서의 ECM의 연장된 보존을 야기한다(32). CTGF 단독은 독립적으로 기질 합성을 유도할 수 있으며, 이는 자가유도물질(autoinducer)로서의 기능을 반영한다(33-35).

[3866면 우컬럼 네 번째 문단] 연구 결과는 비-연골 이형성 개의 디스크가 주요 동화 인자 CTGF를 분비하는 척삭 세포를 많이 함유하므로 퇴행성 디스크 질환의 발병으로부터 보호된다는 것을 시사한다. 비-연골 이형성 및 연골 이형성 개의 척삭 세포 간에 CTGF의 발현이 비슷함을 보여주었으며, 이는 두 아종 간의 주요 차이가 퇴행성 디스크 질환 내성 동물의 수핵에 더 큰 집단의 척삭 세포가 존재하기 때문일 수 있음을 시사한다. 이러한 발견은 추간판의 생물학에 대한 통찰을 제공하며 퇴행성 디스크 질환에 대한 미래의 새로운 치료 옵션의 가능성을 높인다.

3) 선행발명 1과 2는 모두 퇴행성 디스크 질환을 치료하기 위한 치료제를 제공한다

5) 선행발명 2에 구성요소 2와 동일한 구성이 개시되어 있다는 점에 대하여서는 다툼이 없다(제1차 변론조서 참조).

는 점에서 그 의약용도 및 기술분야, 기술적 과제가 동일하고, 앞서 본 바와 같이 선행 발명 1은 손상된 척추디스크의 회복에 성장인자가 필요하다는 것을 시사하고 있으므로, 선행발명 1에 선행발명 2를 결합할 동기가 충분하다.

4) 그리고 동종의 약효를 가지는 2종 이상의 약물을 병용하는 것은 제약분야에서 통상적으로 행해지는 것이다. 이 사건 기술분야의 기본적인 과제와 발전경향 등을 고려할 때 퇴행성 디스크 질환을 개선하기 위한 유효성분들을 조합하여 병용하는 것은 해당 업계의 요구에 해당한다고 볼 수 있고, 통상의 기술자가 퇴행성 디스크 질환을 치료하기 위하여 선행발명 1의 글루코사민 염산 및 콘드로이틴 황산과 선행발명 2의 CTGF 또는 TGF- β 1를 조합하는데 어려움이 있다고 보기도 어렵다.

다. 효과에 대한 검토

1) 이 사건 출원발명의 명세서에는 이 사건 제1항 발명의 효과와 관련하여, "실험예는 DDD를 위한 신규한 분자 재생 치료에서 TGF β 1 및 CTGF의 조합물을 사용하는 유용성을 입증한다." (식별번호 [0048])는 기재, "CTGF와 TGF β 1으로 처리하면 생체 내에서 퇴행성 디스크 수핵을 재생한다." (식별번호 [0069])는 기재, "PBS 완충 식염수 대비 CTGF 또는 TGF β 1 단독 또는 조합으로 치료한 손상된 랫트 테일 디스크는 손상 후 10주 동안 NCs가 풍부한 건강한 디스크를 나타냈다." (식별번호 [0070], 도면 6a)는 기재, "CTGF 및 TGF β 1의 병용 요법은, DDD 모델의 시험관 내 및 생체 내 모델 모두에서, Cox2 및 기질 분해 효소(MMP-3 및 MMP-13)의 IL-1 β 유도성 발현을 유의하게 감소시켰고, 이들 잠재적 치료제의 복합 작용을 가리킨다." (식별번호 [0073])는 기재, "설치류 디스크 손상 모델에서 CTGF 및 TGF β 1 단독 및 DRS6)의 재생 효과를 비교한

6) 콘드로이틴 황산, 글루코사민 염산염 등을 혼합하여 제조한 조성물이다(식별번호 [0093], [0094] 참조).

ECM 단백질, 아그레칸 및 콜라겐 2의 면역조직화학염색 결과(도면 12a) 및 손상된 랫트 꼬리디스크에 DRS와 CTGF, TGF β 1을 모두 포함하는 조성물을 투여한 결과 거의 정상적인 표현형 및 형태를 나타냈다."는 기재(식별번호 [0076]) 등이 있다.

2) 그런데 선행발명 1, 2의 다음과 같은 명세서 기재에 의하면, 선행발명 1에는 퇴행성 디스크 질환 환자를 대상으로 한 임상시험 결과를 통하여 콘드로이틴 황산 및 글루코사민 염산염의 디스크 내 염증 감소 및 점진적 회복 반응 증가로 인한 척추 통증 감소 효과를 확인한 내용이, 선행발명 2에는 CTGF와 TGF β 가 마우스에서 ECM의 연장된 보존을 야기하고 비-연골 이형성 개의 디스크가 CTGF를 분비하는 척삭 세포를 많이 함유하고 있어 퇴행성 디스크 질환의 발병으로부터 보호된다는 내용이 기재되어 있으므로, 이 사건 제1항 발명의 위와 같은 효과는 선행발명 1, 2로부터 예측할 수 있는 정도에 불과하다.

[선행발명 1의 컬럼 3의 24 내지 59행] 문헌[Klein, Eek et al]의 최근 연구(출판을 위해 제출된 원고)는 만성 디스크성 등 통증에 대한 잠재적인 새로운 대안 치료법을 제시하였다. 30명의 환자가 상기 연구에 포함되었다. 치료를 받은 모든 환자는 동향성(concordant) 통증과 형태학적 디스크 파열로 입증되는 바와 같은 하나 이상의 수준의 양성 추간판 조영술을 나타냈다. 기술된 바와 같이 디스크에 디스크 용액이 주입되었다. 2개월 내지 3개월 간격으로 3회 내지 4회 치료가 수행되었다. 환자는 치료 완료 후 약 12개월 동안 추적 관찰되었다. Roland-Morris 기능 설문지와 VAS 통증 척도를 사용하여 17명의 환자가 평균 74% 개선되었다. 13명의 환자는 유의하게 개선되지 않았다. 이러한 환자들은 다양한 군, 즉, 후방 척추 융합 실패, 척추 협착증, 전신 섬유근육통 증후군, IDET 시술 실패 등으로 분류되었다. 그 이후로 100명 초과 환자가 치료를 받았다. 이제 대부분의 환자가 점차적으로 개선되고 있다. 최대 개선을 얻기 위해 최대 1년이 필요하다. 디스크 수복 용액은 디스크 내의 화학적 염증 상태를 완화하고 점진적으로 수복 반응을 자극하여 통증을 감소시키고 퇴행성 디

스크를 안정화하는 것으로 여겨진다.

[선행발명 2]

(제3860면 왼쪽 단락)

본 저자들은 최근에 비-연골 이형성 개 디스크 수핵에서 얻은 척삭 세포의 상층액이 용량 의존적으로 디스크 유래 연골세포 프로테오글리칸(proteoglycan, PG) 생산을 상향 조절하는 능력이 있다고 보고하였다. 이러한 관찰된 동화 효과(anabolic effect)는, 척삭 세포 유래 인자가 디스크의 생리에 내재적일 수 있고, 퇴행성 디스크 질환에 대한 저항성의 차이가 이러한 관계와 연관될 수 있음을 시사한다. 그러므로 척삭 세포는 디스크 수핵의 기질을 유지하는 데 핵심적인 역할을 할 수 있다. 척삭 세포 유래 성장 인자를 규명하는 것은 미래 퇴행성 디스크 질환에 대한 혁신적인 치료법에 대한 새로운 통찰을 제공할 수 있다. 본 저자들은 이 연구에서 이러한 요인들을 특성화하고 이들이 연골세포에서 주요 유전자의 조절에 미치는 영향을 조사하였다.

(제3865면 오른쪽 단락)

CTGF의 활성화는 조직에 따라 다르다. 특히 결합 조직 및 연골의 경우, CTGF의 활성화는 TGF β 와 BMP-2 모두에 의해 조절될 수 있으며, 이들은 모두 뼈 및 연골 형성에 관여한다(26-29). CTGF와 TGF β 및 BMP간의 상호작용은, CTGF가 BMP 신호전달을 억제하지만, 상대적으로 낮은 양의 TGF β 1에 의해 향상된 신호전달을 매개할 수 있다는 점에서 중요하다. (중략) CTGF와 TGF β 의 상승 작용은 TGF β 단독 또는 CTGF 단독의 효과 대비 마우스에서의 ECM의 연장된 보존을 야기한다(32). CTGF 단독은 독립적으로 기질 합성을 유도할 수 있으며, 이는 자가유도물질(autoinducer)로서의 기능을 반영한다(33-35).

(제3866면 왼쪽 단락)

Nakanishi 등은 rCTGF로 처리된 연골 세포에서 아그레칸, 유형 II 및 X 콜라겐, 그리고 알칼리성 포스파타제가 용량 의존적으로 자극되었다고 보고하였고, 이는 추간판의 연골세포에서 본 저자들이 관찰한 것과 유사하다. CTGF는 ECM 합성을 촉진하고 세포사멸을 억제하는 것으로 알려져 있으므로, 디스크 핵의 이러한 인자는 퇴행성 디스크 질환의 발병에 대한 특정

아종의 저항성에서 두드러질 수 있다. (중략) 최근의 연구는, CTGF가 항상성 및 동화 활성 모두에서, 그리고 아마도 기타 성장 인자와 더불어 연골세포 생물학에서 주요 조직적 역할을 할 수 있다는 개념을 지지한다(14). CTGF가 추간판 내 ECM 항상성에 대한 주요 요소라는 가설과 일치하게, Nishida 등은 rCTGF/CCN2를 포함하는 하이드로겔을 랫트 무릎의 관절 연골 결함에 이식하면 조직학적으로 정상 연골과 구별되지 않는 새로운 연골이 발생한다는 것을 관찰하였다.

(제3866면 오른쪽 단락)

연구 결과는 비-연골 이형성 개의 디스크가 주요 동화 인자 CTGF를 분비하는 척삭 세포를 많이 함유하므로 퇴행성 디스크 질환의 발병으로부터 보호된다는 것을 시사한다. 비-연골 이형성 및 연골 이형성 개의 척삭 세포 간에 CTGF의 발현이 비슷함을 보여주었으며, 이는 두 아종 간의 주요 차이가 퇴행성 디스크 질환 내성 동물의 수핵에 더 큰 집단의 척삭 세포가 존재하기 때문일 수 있음을 시사한다. 이러한 발견은 추간판의 생물학에 대한 통찰을 제공하며 퇴행성 디스크 질환에 대한 미래의 새로운 치료 옵션의 가능성을 높인다.

3) 따라서 이 사건 제1항 발명의 효과는 통상의 기술자가 선행발명 1, 2로부터 예측할 수 있는 정도에 불과하고, 통상의 기술자가 예측할 수 없는 현저한 효과가 나타난다고 보기 어렵다.

라. 원고 주장에 대한 검토

1) 선행발명 1의 치료 효과 인식 여부

가) 원고는 다음과 같은 사정, 즉 ① 선행발명 1에 기재된 퇴행성 디스크 질환 치료에 관한 임상시험 결과는 선행발명 1에 인용된 갑 제11호증 논문을 기초로 한 것인데, 갑 제11호증에는 위 임상시험이 비통제, 비무작위, 비맹검 시험으로서 주관적인 점수화에 의하여 평가한 것이고 디스크가 아닌 후관절 주사에 의한 위약 효과도 배제할 수 없다는 내용이 기재되어 있을 뿐만 아니라 그 결론에서도 치료 효과를 단지 추측만 하고 있으며, 고장성 텍스트로스의 성장인자 자극 여부를 실험한 세포는 디스크

세포가 아닌 인간 메산지움 세포, 단핵 세포, 치은 섬유아세포인 점, ② 피고가 선행발명 1에 '디스크 세포의 성장인자 자극'에 대한 시사가 있다고 주장하면서 제시하고 있는 을 제4호증은 디스크 세포의 성장인자와는 관련이 없는 문헌인 점, ③ 이 사건 제1항 발명의 출원 전에 글루코사민과 콘드로이틴 황산의 퇴행성 디스크 질환 치료효과를 부정적으로 교시하는 문헌(갑 제13 내지 15호증)이 다수 존재하는 점, ④ 선행발명 1의 조성물을 실제로 실험한 결과인 갑 제16호증도 선행발명 1이 퇴행성 디스크 질환 치료효과가 거의 없다는 점을 보여주어 이를 뒷받침 하는 점 등에 비추어 통상의 기술자가 선행발명 1로부터 글루코사민 염산염 및 콘드로이틴 황산의 퇴행성 디스크 질환 치료 효과를 인식할 수 없어 다른 선행발명들과 결합할 동기가 없다는 취지로 주장한다.

나) 살피건대, 앞서 든 증거 및 갑 제13 내지 15호증의 각 기재, 변론 전체의 취지에 비추어 인정되는 아래와 같은 사실 및 사정들을 종합하면, 통상의 기술자가 이 사건 출원발명의 출원 당시 콘드로이틴 황산, 글루코사민 염산염의 퇴행성 디스크 질환 치료 효과를 인식하기 어려웠다고 볼 수 없으므로, 이와 다른 전제에 선 원고의 주장은 받아들일 수 없다.

(1) 선행발명 1에는 ① 갑 제11호증의 문헌을 인용하면서 30명의 환자 중 17명의 환자가 평균 74% 개선되었다는 임상시험 연구결과가 소개되어 있고, ② 이와 함께 '그 이후 100명 초과 환자가 치료를 받았고 대부분의 환자가 점차적으로 개선되고 있다.'라는 내용의 추가 연구결과가 기재되어 있으며, ③ 콘드로이틴 황산, 글루코사민 염산염이 포함된 조성물이 "디스크 내의 화학적 염증 상태를 완화하고 통증을 감소시키며 퇴행성 디스크를 안정화하는 것으로 여겨진다."는 내용이 명시적으로 기재되어

있다(갑 제8호증 컬럼 3의 24 내지 45행 참조). 그리고 선행발명 1에는 "고장성 텍스트로스는 성장 인자를 자극하며, 또한 추간판 내에 존재하는 연골세포와 섬유세포에 영양을 공급하고 추간판을 관통할 수 있는 무수초 감각 신경 섬유에 대한 신경용해제로서 어느 정도 작용하는 것으로 여겨진다."(을 제1호증 컬럼 3의 19행 내지 24행 참조)라는 내용이 기재되어 있다. 위와 같은 기재로 미루어 볼 때 선행발명 1은 디스크 세포내 성장 인자를 자극하려는 목적으로 고장성 텍스트로스를 조성물에 포함시키고 있다는 것을 알 수 있고, 선행발명 1이 갑 제11호증 문헌을 인용한 취지도 다른 세포에서와 마찬가지로 디스크 세포에서도 고장성 텍스트로스에 의해 성장인자의 발현이 자극될 것이라고 예측하였기 때문이라고 이해할 수 있다. 따라서 선행발명 1을 접한 통상의 기술자는 선행발명 1의 조성물 중 고장성 텍스트로스가 성장인자를 자극하는 부위가 퇴행성 디스크라고 이해하는데 별다른 어려움이 없을 것으로 보인다.

(2) 을 제4호증은 글루코사민, 콘드로이틴 황산, 부피바카인으로 구성된 주사제를 추간판 내에 주사할 경우 발생할 수 있는 신경독성을 평가하고자 쥐의 디스크 경막하에 위 성분을 포함하는 조성물을 주사한 실험에 관한 문헌으로(을 제4호증 제151면 좌컬럼 12 내지 16행), 선행발명 1과 마찬가지로 디스크 내에 고장성 텍스트로스를 투여하는 것을 전제하고 있다. 따라서 통상의 기술자가 을 제4호증에 개시된 성장인자가 디스크와 무관한 것이라고 인식하였다고 보기 어렵다.

(3) 갑 제13 내지 16호증의 각 문헌에는 "이 연구에서 글루코사민은 총 추간판 GAG 함량 감소, MRI 지수 및 NP 면적 감소, 조직학 분석에서 proteoglycan과 세포질의 악화, 기질 유전자발현 감소에서 관찰된 바와 같이 추간판 기질에 부정적 영향을 미치는 것으로 보인다. 우리가 알기로 이것은 글루코사민의 부정적 영향을 시사하는

최초의 연구이다." (갑 제13호증, 제987면 우컬럼 마지막 단락)라는 내용, "만성 LBP 및 퇴행성 요추 OA 환자 중에서 경구 글루코사민 치료를 받은 환자가 위약군과 비교하였을 때 6개월 중재 기간 후와 1년 추적관찰에서 통증 관련 장애 감소가 나타나지 않았다." (갑 제14호증, '결론' 부분)라는 내용, "두 논문이 포함 기준을 충족했다. 한 연구는 품질이 양호한 것으로 판단되었으나 보충제군이 위약군에 비해 부정적 결과를 나타낸 것으로 보고했고, 다른 연구는 품질은 좋지 않았으나 보충제군이 비중재 대조군에 비해 유의미하게 긍정적인 결과를 나타낸 것으로 보고했다." (갑 제15호증, '결과' 부분)라는 내용이 각 기재된 사실은 인정된다.

그러나 위 각 문헌의 기재로부터 알 수 있는 다음과 같은 사정들에 비추어 보면, 이를 접한 통상의 기술자가 선행발명 1의 조성물이 퇴행성 디스크 질환 치료에 효과가 없는 것으로 인식할 것이라고 단정하기는 어렵다고 할 것이다.

① 갑 제13 내지 15호증의 문헌에는 조성물을 경구로 투여하여 실험한 내용을 개시하고 있으므로, 콘드로이틴 황산 및 글루코사민 염산염 기반 주사제에 관한 선행발명 1과는 차이가 있다.

② 아래에서 보는 바와 같이 갑 제13호증의 문헌에는 서론에서 글루코사민의 경구 보충이 퇴행성 디스크 질환에 유효하다는 임상적 근거가 존재한다고 기술하면서도 글루코사민의 부정적 영향을 시사하는 최초의 연구라고 밝히고 있으므로, 위 문헌이 기술적으로 정립된 것으로 보기 어렵다. 나아가 염증이 우세한 상황에서는 글루코사민의 치료 효과에 타당성이 있다는 내용도 기재되어 있다.

▶ Jacobs et al. Glucosamine Supplementation Demonstrates a Negative Effect on Intervertebral Disc Matrix in an Animal Model of Disc Degeneration, 2013. 5. (갑 제13

호중)

성인 사이에서의 보완적이고 대안적인 약물 사용에 대한 2004년 CDC 보고서에서 환자가 대안 치료법을 찾는 가장 일반적인 질환은 요통인 것으로 파악되었다. 비비타민, 비미네랄 보충제를 복용하는 성인 중에서 15%는 글루코사민을 복용 중이었고 이전 12개월 이내에 글루코사민을 복용한 응답자가 5백만 명이 넘는다. 경구 보충제의 효능에 대한 임상적 근거는 관절연골은 물론 추간판 퇴행에서도 존재한다.(제984면 우컬럼 1단락 5행 내지 10행)

이 연구에서 글루코사민은 총 추간판 GAG 함량 감소, MRI 지수 및 NP 면적 감소, 조직학 분석에서 proteoglycan과 세포질의 악화, 기질 유전자발현 감소에서 관찰된 바와 같이 추간판 기질에 부정적 영향을 미치는 것으로 보인다. 우리가 알기로 이것은 글루코사민의 부정적 영향을 시사하는 최초의 연구이다.(제987면 우컬럼 마지막 단락)

결론적으로 시험관내 유전자발현은 경구 글루코사민의 항염효과를 시사하지만 시험관내 기질에 대한 순수 효과는 유전자발현, MRI, 조직학, 총 프로테오글리칸으로 측정한 바와 같이 항 동화작용일 수 있다. 이는 부분적으로 효능에 대한 모순되는 보고서를 설명하는 데 도움이 될 수 있다. 염증이 우세한 상황에서는 치료 효과에 대한 생물학적 타당성이 있지만 기질 손실에 대해서는 그렇지 않기 때문이다. 요통이 있는 모든 환자가 동일한 병태생리학을 보이지 않으므로 글루코사민에 의해 영향을 받는 경로를 이해하면 어느 환자가 치료에 반응을 보일지 예측하는 데 도움이 될 수도 있다. 이는 효능이나 유해성을 입증할 수 있는 더 큰 기회와 함께 보다 직접적인 임상 시험을 촉진할 잠재성이 있으며 이는 광범위하게 사용되는 이 영양보충제에 대한 미래 연구를 위한 중요한 경로를 나타낸다.(제989면 좌컬럼 마지막 단락)

③ 또한 아래에서 확인되는 바와 같이 갑 제14, 15호증에는 글루코사민, 콘드로이틴 황산의 연골 또는 요추에 대한 개선 효과를 긍정적으로 평가한 내용도 발견된다.

▶ Wilkens et al. Effect of Glucosamine on Pain-Related Disability in Patients With Chronic Low Back Pain and Degenerative Lumbar Osteoarthritis. 2010. 7. 7. 제45면 좌컬럼 세 번째 단락(갑 제14호증)

글루코사민은 연골을 복원하며 항염 특성을 지닌 것으로 가정된다. 퇴행성 요추 OA는 연골

파괴 염증 과정과 관련이 있으며 따라서 글루코사민이 이점을 제공할 수 있다.

▶ Stuber et al. Efficacy of glucosamine, chondroitin, and methylsulfonylmethane for spinal degenerative joint disease and degenerative disc disease: a systematic review. 2011. 좌컬럼 14 내지 18행(갑 제15호증)

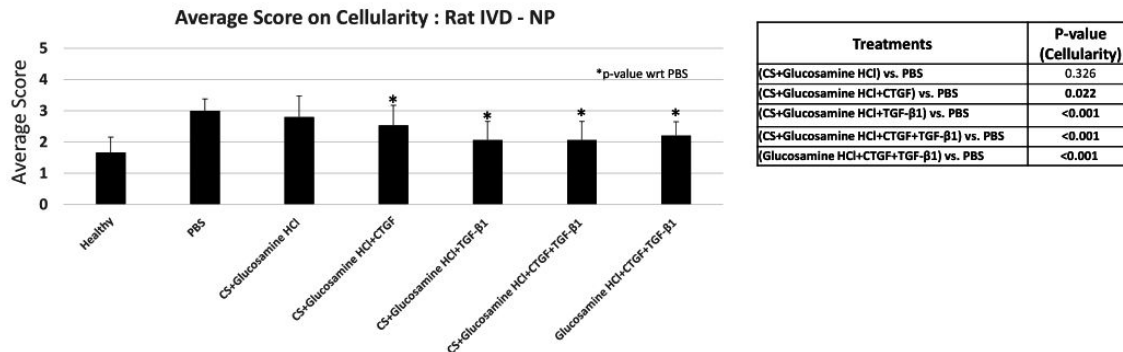
보충제군에서는 휴식 상태와 비교했을 때 다양한 작업(서 있기, 보행, 웅크리기, 계단 오르기 및 내려오기) 중에 피부 임피던스의 유의미한 감소가 다시 관찰되었다. 주관적인 통증 값은 보충제군에서 유의미하게 감소했으나 대조군에서는 그렇지 않았다. 요추 골광물질 밀도는 보충제군에서 유의미하게 증가했지만 척추 변형 정도는 두 시험군 모두에서 변화하지 않았다.

(4) 원고가 갑 제16호증으로 제출한 아래 실험자료는 IVD가 손상된 랫트 모델에 대하여 원고 측이 일방적으로 진행한 실험결과로서 구체적인 실험 조건 등이 전혀 기재되어 있지 않고 그래프만 나타나 있으므로, 이 사건 제1항 발명 및 선행발명 1의 조성물을 비교 실험한 결과라고 보기 어렵다. 나아가 갑 제22호증의 기재를 고려하더라도 동물 실험에 관한 갑 제16호증의 내용에 근거하여 환자를 대상으로 한 임상시험 결과인 선행발명 1을 단순 대비하여 그 효과를 부정할 수 있다고 보기도 어렵다.

Table 1. Scoring Criteria for NP - Histology (H&E / Safranin O) Tissue Sections

Score	CELLULARITY(C)
1 (Healthy)	>80% cellularity i.e. rich in notochordal cells.
2 (Mild Degeneration)	50-80% cellularity with ECM
3 (Moderate Degeneration)	10-50% cellularity with cell clusters separated by dense areas of PG rich ECM.
4 (Severe Degeneration)	Fibrocartilaginous (FC)-NP with <10% cellularity

Tissue / Treatment / Average Score-Cellularity (C)	Healthy	PBS	CS + Glucosamine HCl	CS + Glucosamine HCl + CTGF	CS + Glucosamine HCl + TGF- β 1	CS + Glucosamine HCl + CTGF + TGF- β 1	Glucosamine HCl + CTGF + TGF- β 1
Average Score	1.67	3.00	2.80	2.53	2.07	2.07	2.21
Standard Deviation (S.D.)	0.49	0.38	0.68	0.64	0.59	0.59	0.44



2) 선행발명 2의 치료 효과 인식 여부

가) 원고는, 선행발명 2는 내인성 CTGF가 IVD 내의 ECM 항상성에 어떠한 형식으로 관련되어 있음을 생체 외(in vitro) 실험으로서 추측한 것에 불과하고, 이 사건 출원발명의 출원 전에 CTGF의 발현과 디스크의 섬유화 및 퇴행이 관련될 수 있다는 내용(갑 제12호증), TGF β 1의 억제가 퇴행성 디스크 질환을 예방할 수 있다는 내용(갑 제24호증), TGF β 3가 퇴행을 예방하지 못할 뿐만 아니라 척추 디스크의 동심 섬유륜의 골형성을 유도한다는 내용(갑 제25호증) 등과 같이 부정적으로 교시된 문헌이 공지된 바 있으므로, 통상의 기술자가 선행발명 2로부터 CTGF 및 TGF β 1의 퇴행성 디스크 질환 치료 효과를 인식할 수 없어, 다른 선행발명들과 결합할 동기가 없다는 취지로 주장한다.

나) 살피건대, 앞서 든 증거 및 갑 제12, 24, 25호증, 을 제7, 12, 13, 14, 15호증의 각 기재에 변론 전체의 취지를 종합하여 인정되는 다음과 같은 사정들을 종합하면 통상의 기술자가 이 사건 출원발명의 출원 당시 CTGF와 TGF β 1의 퇴행성 디스크 질환

환 치료 효과를 인식하기 어려웠다고 볼 수 없으므로, 이와 다른 전제에 선 원고의 주장은 받아들일 수 없다.

(1) 선행발명 2는 NCCM으로 얻은 CTGF가 아그레칸, 베르시칸 등을 상향 조절한다는 것을 실험적으로 확인한 뒤, 척삭 세포를 가진 종이 퇴행성 디스크 질환에 저항성인 이유를 CTGF 등을 분비하는 기능에 있는 것으로 보았고, CTGF와 신호 전달 체계상 밀접한 관련성을 갖는 TGF β 의 상승 작용에 대해서도 명시적으로 기재하고 있으므로 단순히 CTGF와 ECM 항상성에 대하여 추측한 것이라고 볼 수는 없다. 오히려 원고가 제출한 갑 제12호증의 "통증성 퇴행성 디스크는 조직병리학적 소견에서 무증상 퇴행성 디스크와 유의한 차이가 있다. 통증성 디스크에서 강한 CTGF 발현은 디스크 섬유증 및 퇴행과 관련되어 있을 수 있다."(갑 제12호증 제1면 좌컬럼 참조)라는 기재에 의하면, 위 문헌은 연구자가 단순히 CTGF의 발현과 디스크의 섬유화 및 퇴행이 관련될 수 있다고 추측한 내용으로 보인다.

(2) 갑 제24호증은 '퇴행성 연골조직에서 TGF β 1이 항동화작용과 항이화작용을 모두 가지므로 항이화작용과 관련된 경로만을 억제함으로써 퇴행성 디스크 질환을 치료할 수 있다.'는 취지의 문헌이다. 따라서 갑 제24호증의 기재에 의하더라도 항동화작용과 항이화작용을 모두 가지는 TGF β 1을 직접 억제할 경우 반드시 퇴행성 디스크 질환에 부정적인 효과가 나타날 것이라는 결론이 도출된다고 보기 어렵다.

(3) 아래에서 보는 바와 같이 갑 제25호증의 문헌에는 TGF β 3가 섬유륜(AF) 골화 및 디스크 퇴행과 관련된다는 취지의 내용이 기재되어 있기는 하다. 그러나 'TGF β 1 분비가 수핵(NP) 세포에서 프로테오글리칸 생산을 증가시켰고 TGF β 1을 쥐의 퇴행된 디스크에 주입한 경우 콜라겐 II 형과 아그레칸의 발현이 증가되었다.'는 내용 및 '디

스크 퇴행에 있어서 TGFβ3에 관한 조사가 매우 드물다.'는 내용도 함께 기재되어 있다. 따라서 위 문헌들만으로 선행발명 2에 개시된 TGFβ가 퇴행성 디스크 질환에 부정적일 것이라고 단정할 수 없다.

▶ Haschtmann et al, BMP-2 and TGF-β3 do not prevent spontaneous degeneration in rabbit disc explants but induce ossification of the annulus fibrosus. 2012. 5. 5.(갑 제25호증)

TGF-β1 분비는 NP 세포에서 프로테오글리칸 생산을 증대시켰다. 이와 유사하게 TGF-β1 및 GDF-5를 쥐의 퇴행된 추간판에 주입하면 콜라겐 II형과 아그레칸 유전자 발현이 증가한다.

TGF-β1과 달리, TGF-β3 동형은 현재 추간판 퇴행 또는 다른 척추 모델에서 매우 드물게 조사되고 있다.(제2면 우컬럼 두 번째 단락 10 내지 14행)

Haberstroh 등은 일상적 미세 현미경 추간판 절제술에서 확보한 수술 검체에서 분리한 NP 세포를 사용해 인간 세포 배양을 연구했다. TGF-β3(10ng/ml)는 콜라겐 I형, II형, III형, IX형 및 아그레칸의 유전자 상향 조절과 기질 생성을 유발했다. 혈소판이 풍부한 혈장과 1ng/ml TGF-β1을 통해 자극된 자원자의 NP 세포 배양에서, II형 콜라겐, 아그레칸, sox 9이 실시간 PCR을 통해 입증된 바와 같이 현저하게 상향 조절되었다.(제8면 우컬럼 7행 내지 17행)

(4) 나아가 이 사건 출원발명의 출원 전에 '퇴행성 디스크 질환 환자에서 TGFβ의 농도가 높은 것은 오히려 조직 재생을 위한 복구기전 때문'이라는 내용의 문헌(을 제12호증), 'CCN2 발현 증가가 회복반응 개시를 반영하여 ECM 리모델링을 유발하고 세포 생존을 촉진한다고 추측하였다.'는 내용의 문헌(을 제15호증) 등 퇴행성 디스크 질환에서 성장인자가 발현되는 현상을 복구기전으로 해석하는 문헌들도 존재한다. 또한 '성장인자가 이화 상태의 디스크 세포 대사를 동화 상태로 바꾸어 디스크 항상성을 유지하여 이를 퇴행성 디스크 질환에 사용하고, 이중 TGFβ가 개의 디스크 세포에서 PG의 합성을 증가시키고 인체 디스크 세포 배양 실험에서 수핵세포의 증식을 확인하였다.'는 내용의 문헌(을 제7호증), '토끼 디스크 세포에 TGFβ1을 투여한 경우 빠른 증

식이 관찰되었으므로 디스크 재생에도 TGFβ1가 사용될 수 있다.'는 내용의 문헌(을 제 13호증), '유도된 퇴행을 가진 마우스 꼬리 디스크에 TGFβ 다중주사시 디스크 재생에 효과적이었다.'는 내용의 문헌(을 제14호증), '수핵에서의 CCN2 발현이 IVD의 유지 및 복구를 촉진한다.'는 내용의 문헌(을 제15호증) 등 CTGF 및 TGFβ1의 효과를 긍정하는 문헌들도 이 사건 출원발명의 출원 전에 다수 공지되었음을 확인할 수 있다.

▶ J. of Advanced Spine Surgery, 2013 제85면 마지막 문단(을 제7호증)

퇴행성 디스크 질환에서 생물학적 치료제로 growth factor를 사용하는 근거는 이화 상태인 디스크 세포의 대사를 동화 상태로 바꾸어 디스크의 항상성을 유지하는데 있다. Growth factor는 endocrine, paracrine, 그리고 autocrine mechanism으로 생체 내에서 작용을 하는데, 여러 다양한 growth factor들과 관련 생물학적 제제들이 디스크 세포의 성장과 분화 그리고 ECM 생성에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이 중 처음 보고된 것은 TGF-beta로 개의 디스크 세포에서 PG의 합성을 증가시켰으며, 이후 4일간의 TGF-beta 처리 후에 AF 세포가 증식되는 것이 인체 디스크 세포 배양 실험에서 보고되었다.

▶ 대한재활의학회지, 2009, 제33권, 307면(을 제12호증)

성장인자는 각각의 수용기(receptor)를 통해 세포와 결합하는 폴리펩타이드로서 추간판에서 조직의 체액은 종말판을 통해 내분비기전을 통해 성장인자를 전달한다. 성장인자 중 NGF는 향신경성 인자로서, 추간판에 통증성 신경구조가 형성되는데 관련이 있다. 한편 VEGF는 혈관 내피세포의 분화를 촉진하는 물질로서, 혈관모세포의 분화를 통해 신생혈관을 만드는데 중요한 역할을 한다. 그러나 퇴행성 추간판 그룹에서 TGF-β의 높은 농도는 추간판 퇴행화시키는 기전에 관여하지는 않는다. TGF-β는 세포분화와 성장의 중요한 촉진물질로서, 섬유화와 혈관형성을 빠르게 유도한다. 그리고 TGF-β는 추간판 세포에 의한 프로테오글라이칸 생성을 유도하며 수핵에서 MMP-2의 분비를 저하시킨다. 퇴행성 질환에서 TGF-β의 상승은 퇴화되어 가는 조직의 재생을 위한 생리적 복구 기전인 것으로 간주된다.

▶ 대한정형외과학회지, 1998, 제33권(을 제13호증)

(제1873면 마지막 단락) 추간판 세포의 증식은 Fig. 3에서 보는 바와 같이 우태혈청 투여군(2군)에서 가장 현저한 세포의 증식을 관찰할 수 있었으며, EGF 투여군(3군)이 그 다음으로 빠른

증식을 보였고, 그 다음으로 TGF- β 1 투여군(6군)과 IGF-I(5군)이 빠른 증식을 보였다.

(제1879면 좌컬럼 마지막 단락 내지 우컬럼 첫 번째 단락) TGF- β 1는 성장과 표현형의 중요한 조절자로 알려져 있으며, 많은 종류의 세포가 그 수용체를 가지고 있음이 밝혀졌다). TGF- β 는 세포 주화성(cytotaxis), 연골 유도, plasminogen activator 표현의 억제, 연골에서 세포외 기질합성의 조절 등 매우 다양한 기능을 가지고 있는 것으로 알려져 있다). 연골세포에서도 증식과 세포외 기질의 합성을 증가시킨다고 하나 혈청이 없는 상태에서 배양을 실시할 경우 증식은 증가시키나 세포외 기질의 합성에 대해서는 논란의 여지가 있다. 이번 연구에서는 증식에 대하여는 세포증식이 있었으며, Northern blot hybridization으로 살펴본 교원질의 생합성에 대해서는 EGF와는 달리 제2형 교원질 mRNA의 표현이 증가되어 있음을 관찰할 수 있었다. 즉 세포의 증식과 제2형 교원질의 합성 증가의 효과를 모두 관찰할 수 있었다. 이는 이미 보고되어 있는 추간판 세포에 대한 TGF- β 1의 효과와도 유사한 결과)로, 관절연골의 재생에 TGF- β 1가 사용되는 것과 같이 추간판의 재생에도 사용될 수 있는 가능성을 보여준다고 할 수 있다.

▶ J Orthop Sci, 2006, 11, 제543면 우컬럼 두 번째 단락(을 제14호중)

Walsh 등은 정적 압축에 의해 유도된 퇴행을 가진 마우스 꼬리 디스크에 bFGF, 성장 분화 인자 5(GDF-5), IGF-1 또는 TGF- β 와 같은 다른 성장 인자의 단일 주입의 생체 내 효과를 보고했다. GDF-5 주사는 디스크 재생 촉진에 효과적이었다. TGF- β 의 다중 주사(4회 주사, 주 1회)는 자극 효과를 나타내었지만, 다른 성장 인자는 원래 효과의 현저한 향상을 나타내지 않았다.

▶ Matrix Biology, 2014, 제37권 마지막 단락(을 제15호중)

이전 연구에서는 CCN2 발현이 퇴행된 인간 IVD에 국한되었으며 이러한 증가된 발현이 디스크 섬유증 가속화 및 디스크 혈관 형성 강화에 기여한다고 제안했다(Ali et al., 2008, Peng et al., 2009). 대조적으로, CCN2 발현과 IVD 변성 간의 연관성은 다른 사람들로 하여금 CCN2 발현이 회복 반응의 개시를 반영하여 ECM 리모델링을 유발하고 세포 생존을 촉진한다고 추측하게 했다(Croci et al., 2004, Tran et al., 2010). 우리의 최근 연구는 이 문제를 해결하기 위해 notochord 유래 NP 세포에서 CCN2를 특이적으로 삭제한 형질전환 마우스 모델을 사용했다. 이러한 연구는 수핵 세포에서 CCN2의 손실이 디스크 퇴행을 가속화한다는 것을 입증하고, 이것은 수핵에서의 CCN2 발현이 IVD의 유지 및 복구를 촉진한다는 개념과 일치한다(Bedore et al., 2013).

3) 해외 등록 사례

원고는, 미국, 일본, 호주, 뉴질랜드, 인도 등에서 이 사건 출원발명과 청구범위가 유사한 발명들이 등록되었으므로, 이 사건 출원발명의 진보성도 인정되어야 한다는 취지로 주장한다.

살피건대, 특허의 요건은 법제가 다른 외국과는 별도로 우리 특허법에 따라 독립적으로 판단되는 것이고 다른 나라의 특허등록례에 구애받을 것은 아니다. 나아가 갑 제32 내지 35호증의 각 기재에 변론 전체의 취지를 살펴보더라도 뉴질랜드와 인도에서 등록된 특허발명을 제외하고는 선행발명 1, 2와 동일한 문헌이 거절이유로 제시된 바는 없고, 선행발명 1, 2가 모두 선행발명으로 제시된 경우라도 뉴질랜드에 등록된 특허발명은 선행발명 1, 2에 의한 거절이유를 통지받고 '분리된 GAG 및 적어도 하나의 분리된 성장인자' 등으로 보정되었고, 인도에 등록된 특허발명은 각 조성물의 농도가 구체적으로 한정되어 있는 등 청구범위가 이 사건 제1항 발명과는 차이가 있다.

따라서 원고의 위 주장도 이유 없다.

마. 검토 결과의 정리

이 사건 제1항 발명은 통상의 기술자가 선행발명 1에 2를 결합하여 쉽게 도출할 수 있으므로 진보성이 부정된다. 한편 특허출원에서 청구범위가 둘 이상의 청구항으로 이루어진 경우에 어느 하나의 청구항이라도 거절이유가 있는 때에는 그 특허출원 전부가 거절되어야 한다(대법원 2009. 12. 10. 선고 2007후3820 판결 참조). 이 사건 제1항 발명이 그 진보성이 부정되어 특허를 받을 수 없는 이상 나머지 청구항에 관하여 더 나아가 살펴볼 필요 없이 이 사건 출원발명은 특허를 받을 수 없다. 따라서 이 사건 심결은 적법하다.

4. 결 론

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

재판장 판사 구자현

판사 이혜진

판사 김영기