

특 허 법 원

제 2 부

판 결

사 건 2024허11125 등록무효(특)

원 고 A
(A)

대표자 B

소송대리인 변호사 손천우

변리사 이귀동, 홍지형, 김서현

피 고 1. 주식회사 C

대표자 집행임원 D

2. 주식회사 E

대표이사 F

3. 주식회사 G

대표이사 H

4. I 주식회사

대표이사 J

5. 주식회사 K

대표이사 L

피고 1 내지 5의 소송대리인 변리사 박종혁, 공화진

6. 주식회사 M

대표이사 N

7. O 주식회사

대표이사 P

8. Q 주식회사

대표이사 R

피고 7, 8의 소송대리인 변리사 연하승

피고보조참가인

1. S 주식회사

대표이사 미합중국인 T

2. U 주식회사

대표이사 V, W

3. X 주식회사

대표이사 Y

4. Z 주식회사

대표이사 AA

5. AB 주식회사

대표이사 AC

6. AD 주식회사

대표이사 AE, AF

피고보조참가인들의 소송대리인 변리사 박종혁, 공화진

변 론 종 결 2024. 12. 18.

판 결 선 고 2025. 1. 24.

주 문

1. 원고의 피고들에 대한 청구를 모두 기각한다.
2. 소송비용은 보조참가로 인한 비용을 포함하여 모두 원고가 부담한다.

청 구 취 지

특허심판원이 2022당2800, 2022당2822, 2022당2827, 2022당2834, 2022당3004, 2023당2486(병합) 사건에 관하여 2024. 1. 10. 한 심결 중 특허 제1558938호 발명의 청구범위 제18항, 제22항 및 제23항에 대한 부분을 취소한다.

이 유

1. 기초사실

가. 이 사건 특허발명(갑 제1, 2호증)¹⁾

1) 발명의 명칭: DPP-IV 억제제의 용도

2) 국제출원일/ 우선권 주장일(우선일)/ 분할출원/ 등록일/ 등록번호: 2007. 5. 3./ 2006. 5. 4./ 2014. 4. 1./ 2015. 10. 2./ 제1558938호

3) 이 사건 정정발명의 청구범위(특허심판원 2023당2486호에 대하여는 2023. 8. 28. 정정청구된 것, 나머지 심판사건에 대하여는 2023. 1. 11. 정정청구된 것, 이하 정정된 발명을 '이 사건 정정발명'이라 한다. 밑줄 친 부분이 정정된 사항이다.)²⁾

【청구항 1, 2, 3, 6 내지 17】 (삭제)

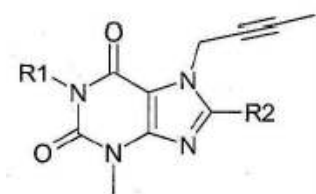
【청구항 18】 메트포르민과 병용된, 2.5mg의 경구 투여시 용량의 화학식 I의 DPP-IV 억제제 또는 치료학적으로 활성인 이의 염들 중 하나를 포함하고, 고정된 병용물의 형태로 존재하는, 2형 당뇨병 치료용 약제학적 조성물이며, 상기 DPP-IV 억제제의 1일 경구 용량은 5mg이고, 상기 메트포르민의 총 1일 용량은 500mg 내지 2850mg인 조성

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

2) 피고들은 이 사건 정정청구의 적법성 여부에 대하여 다투지 않고, 달리 위 정정이 위법하다고 볼 사정도 없으므로, 이하에서는 이 사건 정정발명의 청구범위를 기준으로 판단한다.

물.

화학식 I



상기 화학식 I에서, R1은 (4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸이고, R2는 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일³⁾이다. (이하 '이 사건 제18항 정정발명'이라 하고, 나머지 청구항도 같은 방식으로 부른다.)

【청구항 19, 20, 21】 (삭제)

【청구항 22】 2.5mg 또는 5mg의 경구 투여시 용량의 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴⁴⁾ 및 치료학적으로 활성인 이의 염으로부터 선택되는 DPP-IV 억제제를 포함하는, 2형 당뇨병 치료용 약제학적 조성물이며, 상기 DPP-IV 억제제의 1일 경구 용량은 5mg인 조성물.

【청구항 23】 제18항에 있어서, 메트포르민의 용량이 하루에 2회 500mg, 850mg 또는 1000mg인, 약제학적 조성물.

【청구항 24, 25, 26, 29】 (삭제)

4) 발명의 주요 내용

1) 기술분야

[0001] 본 명세서에서는 생리 기능장애의 치료 및 위험한 상태의 환자 그룹에서 이러한 기능장

3) 이하 특별히 화합물명을 기재하여야 하는 경우를 제외하고는, '리나글립틴'이라 한다.

4) '리나글립틴'에 해당한다.

애의 발생 위험의 감소를 위한, 선택된 DPP-IV 억제제의 용도를 기재한다. 부가적으로, 다른 활성 성분과 병용되는 상기 언급된 DPP-IV 억제제의 용도를 기재하고, 이로 인해 개선된 치료 결과가 성취될 수 있다. 이러한 용도는 상응하는 약제를 제조하는데 사용될 수 있다.

[2] 배경기술

[0002] CD26으로도 공지된 효소 DPP-IV는, 단백질의 N-말단에서 프롤린 또는 알라닌 그룹의 디펩티드의 분리를 촉진시키는 세린 프로테아제이다. 이로 인해, DPP-IV 억제제는 펩티드 GLP-1을 포함하는 생체활성 펩티드의 혈장 수준에 영향을 주고, 진성 당뇨병의 치료를 매우 촉진시킨다.

[0003] 주로 30세 미만의 청년에게 발생하는 1형 진성 당뇨병은 자가면역 질환으로 분류된다. 상응하는 유전적 소인 및 여러 인자들의 영향하에, B-세포의 파괴에 이어 췌도염(insulinitis)이 발생하고, 이에 의해 췌장이 인슐린을 생성하더라도, 더 이상 많이 생성할 수 없게 된다.

[0004] 2형 진성 당뇨병은 자가면역 질환으로 분류되지 않고, 그 자체가 혈장중 글루코스 125mg/dℓ를 초과하는 공복 혈당 수치를 발현하고; 혈중 글루코스 수치의 측정은 관례적인 의학 분석의 표준 절차이다. 당뇨병 전기는, 공복 혈당 수치가 최대 정상치인 99mg/dℓ의 혈장중 글루코스를 초과하지만 당뇨병에 상응하는 125mg/dℓ의 혈장중 글루코스 경계를 초과하지 않는 경우에, 의심이 된다. 이는 또한, 병리학적 공복 글루코스(장애가 되는 공복 글루코스)로도 일컫는다. 당뇨병 전기의 또다른 표시는 글루코스 내성 장애, 즉, 경구 글루코스 내성 검사의 범위 내에서, 공복에 75mg의 글루코스를 섭취하고 2시간 후, 140 내지 199mg/dℓ의 혈장중 글루코스의 혈당 수준이다.

[3] 발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 글루코스 내성 검사를 수행하면, 당뇨병의 혈당 수준은, 공복에 75g의 글루코스를 섭취하고 2시간 후, 199mg/dℓ의 혈장중 글루코스를 초과할 것이다. 글루코스 내성 검사에서, 75g의 글루코스는 10 내지 12시간 동안의 절식 후 검사를 받는 환자에게 경구 투여되고, 혈당 수준은 글루코스를 섭취하기 바로 직전과 섭취 후 1시간 및 2시간 후에 기록된다. 건강한 피험자에서, 혈당 수준은, 글루코스 섭취 전의 혈장 글루코스는 60mg/dℓ 내지 99mg/dℓ이고, 글루코스 섭취 1시간 후에는 200mg/dℓ 미만이며, 2시간 후에는 140mg/dℓ 미만일 것이다. 2시간 후의 수치가 140mg 내지 199mg라면, 이는 이상 글루코스 내성으로 간주되며, 경우에 따라서는 글루코스 내성 장애로 간주된다.

[0006] 진성 당뇨병 치료의 모니터링에서는, HbA1c 수치, 헤모글로빈 B쇄의 비효소적 당화(glycation)의 생성물이 매우 중요하다. HbA1c의 형성은 본질적으로 혈당 수준과 적혈구의 수명에 의존하므로, "혈당 메모리"라는 점에서 HbA1c는 4 내지 12주 전의 평균 혈당 수준을 반영한다. HbA1c 수준이 강도높은 당뇨병 치료(즉, 샘플에서 총 헤모글로빈이 6.5% 미만)에 의해 장기간 동안 잘 조절되어 온 당뇨병 환자는 당뇨병성 미세혈관병증(diabetic microangiopathy)으로부터 상당히 잘 보호된다. 유효한 당뇨병 치료는 당뇨병 환자의 HbA1c 수 평균 개선율을 1.0 내지 1.5%까지 향상시킬 수 있다. 이러한 HbA1c 수의 감소는 모든 당뇨병 환자가 원하는 목표 범위인 5% 미만, 바람직하게는 6% 미만의 HbA1c 수치를 갖기에는 충분하지 않다.

[0031] 몇몇 선택된 DPP-IV 억제제는, 특히 당뇨병 전기, 글루코스 불내성(글루코스 내성 장애), 병리학적 공복 글루코스(공복 글루코스 장애), 당뇨병성 발병변, 당뇨병성 궤양, 당뇨병성 고지혈증, 당뇨병성 이상지혈증, (체장으로부터의 인슐린 잔류 분비를 유지하기 위한) 새롭게 진단된 1형 당뇨병, 임신성 당뇨병(임신시 당뇨병), 고혈당증, 식후 아드레날린증후

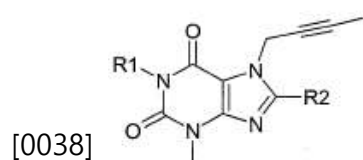
군(반응성 저혈당증) 또는 심부전증으로부터 선택되는 의학적 또는 생리학적 기능장애로 진단되는 환자의 치료를 위한 약제의 제조에 특히 적합하다.

[0032] 이러한 약제들은 치료에도 불구하고, 환자가 글루코스 대사장애, HbA1c 수치 상승, 공복 글루코스 수치 장애, 발현 2형 당뇨병(manifest type 2 diabetes), 당뇨병성 발병변, 당뇨병성 궤양, 당뇨병성 고지혈증 또는 당뇨병성 이상지혈증을 겪을 위험을 감소시키고, 치료에도 불구하고 인슐린 치료가 필요하거나 대혈관 합병증이 발생할 위험을 감소시키는 데 사용될 수 있다.

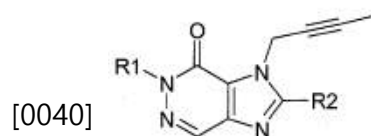
과제의 해결 수단

[0036] 본 발명에 따라 선택된 DPP-IV 억제제는 화학식 I 또는 화학식 II에 의해 기술될 수 있다.

[0037] [화학식 I]



[0039] [화학식 II]



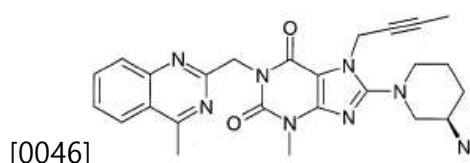
[0041] 상기 화학식 I 또는 화학식 II에서,

[0042] R1은 ([1,5]나프티리딘-2-일)메틸, (퀴나졸린-2-일)메틸, (퀴녹살린-6-일)메틸, (4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸, 2-시아노-벤질, (3-시아노-퀴놀린-2-일)메틸, (3-시아노-피리딘-2-일)메틸, (4-메틸-피리미딘-2-일)메틸 또는 (4,6-디메틸-피리미딘-2-일)메틸이고,

[0043] R2는 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 또는 (2-(S)-아미노-프로필)-메틸아미노이다.

[0044] 특히 바람직한 DPP-IV 억제제는 하기 화합물과 이들의 치료학적 활성 염이다:

[0045] - 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(참조: WO 2004/018468, 실시예 2(142)):



[0047] - 1-[[1,5]나프티리딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(참조: WO 2004/018468, 실시예 2(252)):

[0049] - 1-[(퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(참조: WO 2004/018468, 실시예 2(80)):

[0051] - 2-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-3-(부트-2-이닐)-5-(4-메틸-퀴나졸린-2-일메틸)-3,5-디하이드로-이미다조[4,5-d]피리다진-4-온(참조: WO 2004/050658, 실시예 136):

[0053] - 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-[(2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노]-크산틴(참조: WO 2006/029769, 실시예 2(1)):

[0055] - 1-[(3-시아노-퀴놀린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(참조: WO 2005/085246, 실시예 1(30)):

[0057] - 1-(2-시아노-벤질)-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(참조: WO 2005/085246, 실시예 1(39)):

[0059] - 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-[(S)-(2-아미노-프로필)-메틸아미노]-크산틴(참조: WO 2006/029769, 실시예 2(4)):

[0061] - 1-[(3-시아노-피리딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(참조: WO 2005/085246, 실시예 1(52)):

[0063] - 1-[(4-메틸-피리미딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(참조: WO 2005/085246, 실시예 1(81)):

[0065] - 1-[(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(참조: WO 2005/085246, 실시예 1(82)):

[0067] - 1-[(퀴녹살린-6-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(참조: WO 2005/085246, 실시예 1(83)):

[0069] 이러한 DPP-IV 억제제는 구조적으로 유사한 DPP-IV 억제제와 구별되며, 이로써 DPP-IV 억제제는 뛰어난 효능 및 장기간 지속되는 효과가 만족스러운 약리학적 특성, 수용체 선택도 및 유리한 부작용과 조합함에 따라, 다른 약제학적 활성 성분과 병용되었을 때, 예상치 못한 치료학적 이점 또는 개선점을 나타낸다. DPP-IV 억제제의 제조는 언급된 간행물에 기술되어 있다.

[0070] 다른 대사 기능장애는 종종 동시에 일어나기 때문에, 다수의 서로 다른 활성 성분들을 자주 병용한다. 그러므로, 진단된 기능장애에 따라, DPP-IV 억제제가 다른 항당뇨병 성분들 중에서 선택된 활성 성분과 병용되는 경우, 특히 혈당 수준 또는 혈중 지질 수준을 낮추고, 혈중 HDL 수준을 상승시키며, 혈압을 낮추거나, 아테롬성동맥경화증 또는 비만을 치료하는 활성 성분과 병용하는 경우, 개선된 치료 결과가 달성된다.

[0071] DPP-IV 억제제의 요구되는 용량은, 정맥내 투여시, 0.1mg 내지 10mg, 바람직하게는 0.25mg 내지 5mg이고, 경구 투여시, 0.5mg 내지 100mg, 바람직하게는 2.5mg 내지 50mg이며, 각각의 경우 하루에 1 내지 4회 투여한다. 이러한 목적으로, 임의로 다른 활성 성분과 병용하는 화합물은, 정제, 피복 정제, 캡슐, 분말, 현탁제 또는 좌제와 같은 통상적

인 의약 제제를 형성하기 위해, 하나 이상의 불활성의 종래 담체 및/또는 희석제, 예를 들면, 옥수수 전분, 락토스, 글루코스, 미결정성 셀룰로오스, 마그네슘 스테아레이트, 폴리비닐 피롤리돈, 구연산, 타르타르산, 물, 물/에탄올, 물/글리세롤, 물/소르비톨, 물/폴리에틸렌글리콜, 프로필렌-글리콜, 세틸스테아릴알코올, 카복시메틸셀룰로오스 또는, 고체 지방과 같은 지방 성분, 또는 이들의 적절한 혼합물과 함께 제형화할 수 있다.

[0086] 상기 언급된 DPP-IV 억제제는 또한 다른 활성 성분들과 함께 사용될 수 있고, 이에 따라 개선된 치료 결과를 달성할 수 있다. 이러한 병용 치료법은 성분들의 유리된 병용물 또는 고정된 병용물 형태로, 예를 들면, 정제 또는 캡슐로 제공될 수 있다. 이에 필요한 병용 파트너의 약제학적 제형은 약제학적 조성물로서 상업적으로 수득될 수 있거나 종래의 방법을 사용하는 당업자에 의해 제형될 수 있다. 약제학적 조성물로서 상업적으로 수득될 수 있는 활성 성분은 종래 기술 여러 곳에서, 예를 들면, 매년 나타나는 약물 목록에서, 제약 산업의 연방 조합의 "Rote Liste®", 또는 "Physicians' Desk Reference"로 공지된 처방약물에 있는 제조자 정보의 연간 갱신 편집물에 기재되어 있다.

[0087] 항당뇨병 병용 파트너는 메트포르민; 글리벤클라미드, 톨부타미드, 글리메피리드, 글리피자이드, 글리퀴돈, 글리보르누리드 및 글리클라자이드와 같은 설폰닐우레아; 나테글리니드; 레파글리니드; 로지글리타존 및 피오글리타존과 같은 티아졸리딘디온; 메타글리다제와 같은 PPAR 감마 조절제; GI 262570과 같은 PPAR-감마 작용제; PPAR-감마 길항제; 테사글리타자르, 무라글리타자르 및 KRP297과 같은 PPAR-감마/알파 조절제; PPAR-감마/알파/델타 조절제; AICAR과 같은 AMPK-활성제; 아세틸-CoA 카복실라제(ACC1 및 ACC2) 억제제; 디아실글리세롤-아세틸트랜스페라제(DGAT) 억제제; SMT3-수용체-작용제 및 GPR119와 같은 췌장 베타 세포 GCRP 작용제; 11 β -HSD-억제제; FGF19 작용제 또는 유사체; 아카르보스, 보글리보스 및 미글리톨과 같은 알파-글루코시다아제 차단제; 알파2-길항제; 인슐린

및, 사람 인슐린, 인슐린 리스프로, 인슐린 글루실린, r-DNA-인슐린아스파르트, NPH 인슐린, 인슐린 디테미르, 인슐린 아연 헥사아세트 및 인슐린 글라르긴과 같은 인슐린 유사체; 위억제펩티드(GIP); 프람린티드; 아밀린 또는 GLP-1 및, 엑센딘-4와 같은 GLP-1 유사체; KGT-1251과 같은 SGLT2-억제제; 단백질 티로신-포스파타제의 억제제; 글루코스-6-포스파타제의 억제제; 프럭토스-1,6-비스포스파타제 조절제; 글리코겐 포스포릴라제 조절제; 글루카곤 수용체 길항제; 포스포에놀피루베이트카복시키나제(PEPCK) 억제제; 피루베이트 디하이드로게나제키나제(PDK) 억제제; PDGF-수용체-키나제와 같은 티로신-키나제의 억제제 (50mg 내지 600mg)(참조: EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 및 WO 2006/041976); 글루코키나제 활성제를 포함하는 글루코키나제/조절 단백질 조절제; 글리코겐 신타제 키나제 억제제; SH2-도메인-함유 이노시톨 5-포스파타제 2형(SHIP2)의 억제제; 고-용량 살리실레이트와 같은 IKK 억제제; JNK1 억제제; 단백질 키나제 C-세타 억제제; 리토베그론, YM 178, 솔라베그론, 탈리베그론, N-5984, GRC-1087, 라파베그론, FMP825와 같은 베타 3 작용제; AS3201, 제나레스타트, 피다레스타트, 에팔레스타트, 라니레스타트, NZ-314, CP-744809, 및 CT-112와 같은 알도스리덕타제 억제제; SGLT-1 또는 SGLT-2 억제제; KV 1.3 채널 억제제; GPR40 조절제; SCD-1 억제제; CCR-2 길항제; 및 다른 DPP-IV 억제제를 들 수 있다.

[0123] 항당뇨병 병용 파트너의 특히 바람직한 예는, 약 100mg 내지 500mg 또는 200mg 내지 850mg 용량(하루에 1 내지 3회), 또는 하루에 1회 또는 2회 약 300mg 내지 1000mg 용량의 메트포르민, 또는 하루에 1회 또는 2회 약 100mg 내지 1000mg 또는 바람직하게는 500mg 내지 1000mg, 또는 하루에 1회 약 500mg 내지 2000mg 용량의 서방출 메트포르민이다. 또다른 특히 바람직한 예는 하루에 1회 약 1 내지 10mg, 15mg, 30mg, 또는 45mg 용량의 피오글리타존이다.

[4] 발명의 효과

[0132] 본원 발명의 DPP-IV 억제제는 생리 기능장애의 치료 및 위험한 상태의 환자 그룹에서 이러한 기능장애의 발생 위험의 감소시키는데 유용하게 사용될 수 있다.

[5] 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0137] 실시예 3: 2형 당뇨병의 치료

[0138] 본 발명에 따른 활성 성분으로 2형 당뇨병 환자를 치료하는 것은, 글루코스 대사 상태의 급성 개선을 초래하는 것 외에도, 장기간 동안 대사 상태의 악화를 예방한다. 이로써, 환자들이 장기간, 예를 들어, 1 내지 6년 동안 본 발명에 따른 활성 성분 또는 활성 성분의 병용물로 치료받은 것을, 다른 항-당뇨병 약물로 치료받은 환자들과 비교하여 관찰할 수 있다. 만일 공복 글루코스 및/또는 HbA1c 수치의 증가가 없거나 단지 약간의 증가가 관찰된다면, 다른 항-당뇨병 약물로 치료받은 환자와 비교하여 치료가 성공한 것이 증명된다. 또한 치료학적 성공의 증거는, 다른 약물로 치료받아 온 환자들과 비교하여 본 발명에 따른 활성 성분 또는 본 발명에 따른 활성 성분의 병용물로 치료받은 매우 적은 비율의 환자들이, 혈당 대사 상태에서(예를 들어 HbA1c 수치 6.5% 초과 또는 7% 초과), 추가적인 경구 항당뇨병 약물, 또는 인슐린, 또는 인슐린 유사체, 또는 다른 항당뇨병 제제(예를 들어, GLP-1 유사체)에 의한 치료가 지시되는 시점으로 악화를 겪는 경우 얻어진다.

[0154] 실시예 11: DPP IV 억제제 피복 정제

[0155] 과립화 용액을 제조하기 위해, 코포비돈을 주위 온도에서 정제수에 용해시킨다. DPP IV 억제제, 만니톨, 전젤 라틴화 전분 및 옥수수 전분을 프리믹스를 제조하기 위해 적합한 혼합기에서 혼합한다. 상기 프리믹스를 상기 과립화 용액으로 습윤시킨 다음, 높은 전단 속도로 혼합기에서 과립화시킨다. 습윤 과립을 메시 크기가 1.6mm인 스크린을 통해 체질한다. 상기 과립을 2 내지 4%의 건조 수치 손실이 얻어질 때까지 유동층 건조기에서

약 60°C에서 건조시킨다. 최종 혼합물을 정제 코어를 형성하기 위해 압축한다.

[0156] 적합한 혼합기에서, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 탈크, 이산화티탄 및 산화철을, 정제 코팅을 위한 현탁액을 제조하기 위해 주위 온도에서 정제수에서 현탁시킨다. 상기 정제 코어를 3%의 중량 증가가 얻어질 때까지 상기 현탁액으로 피복한다. 예를 들어, 이러한 방식으로 하기의 정제 조성물이 수득될 수 있다.

성분	mg	mg	mg	mg	mg
DPP IV 억제제	0.500	1.000	2.500	5.000	10.000
만니톨	67.450	66.950	65.450	130.900	125.900
예비 젤라틴화 전분	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
옥수수 전분	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
코포비돈	2.700	2.700	2.700	5.400	5.400
마그네슘 스테아레이트	1.350	1.350	1.350	2.700	2.700
총 질량 (정제 코어)	90.000	90.000	90.000	180.000	180.000
HPMC	1.500	1.500	1.500	2.500	2.500
PEG	0.150	0.150	0.150	0.250	0.250
이산화티탄	0.750	0.750	0.750	1.250	1.250
탈크	0.525	0.525	0.525	0.875	0.875
[0157] 산화철, 황색	0.075	0.075	0.075	0.125	0.125
총 질량 (피복 정제)	93.000	93.000	93.000	185.000	185.000

[0161] 실시예 13: DPP IV 억제제 - 메트포르민을 사용한 병용 치료

[0162] 2형 당뇨병 또는 당뇨병 전기를 치료하기 위해, 본 발명에 따른 DDP-IV⁵⁾ 억제제를, 유리된 병용물 또는 정제 내의 고정된 병용물로, 항-당뇨병 활성 성분 메트포르민과 병용될 수 있다. DDP-IV 억제제의 치료학적 유효량(예를 들어, 0.1 내지 100mg의 용량)은 여러 가지 용량, 예를 들어, 500 내지 2850mg의 메트포르민의 하루 총량에 대해 단일 용량으로서 500mg, 850mg 또는 1000mg의 메트포르민, 또는 지연 방출 형태로 500mg, 1000mg, 1500mg 또는 2000mg의 메트포르민과 병용될 수 있다. 이러한 메트포르민과의 병용물의 임상 효능은 임상 시험에서 테스트될 수 있다. 이를 위해, 2형 당뇨병 또는 당뇨병 전기 환자는, DDP-IV 억제제 단독 또는 메트포르민 단독 또는 DDP-IV 억제제와 메트포르민의 병용물로

치료받는다. 치료는 2주 내지 6년간 지속한다. 상기 병용물이 적합하고 효과가 있다는 증거는, DDP-IV 억제제와 메트포르민의 병용물이, 공복 글루코스 및/또는 공복이 아닌 상태의 글루코스 및/또는 HbA1c 수치에 있어서, DDP-IV 억제제 단독 또는 메트포르민 단독인 경우보다 상당히 더 상당한 감소를 초래한다는 사실에서 찾을 수 있다.

나. 선행발명들

선행발명 1(갑 제9호증) 및 선행발명 2(갑 제12호증)의 주요 내용은 별지와 같다.

다. 이 사건 심결의 경위

1) 피고 1 내지 6은 특허심판원에 원고를 상대로 '특허 제1558938호는 그 등록을 무효로 한다.'라는 취지의 각 무효심판⁵⁾을 청구하였고(이하 '이 사건 심판청구'라고 한다), 피고 7 및 8은 위 각 무효심판에 당사자참가하였다.

2) 이에 원고는 앞서 본 바와 같이, 이 사건 특허발명의 청구항 18, 22, 23을 정정하고, 청구항 1, 2 3, 6 내지 17, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 29를 삭제하는 정정청구를 하였다.

3) 특허심판원은 이 사건 심판청구를 병합하여 심리한 후, 이 사건 정정발명은 구 특허법(2007. 1. 3. 법률 제8197호로 개정되어 2007. 7. 1. 시행되기 전의 것, 이하 '구 특허법'이라 한다) 제42조 제3항에서 정한 명세서 기재요건을 충족하지 못하고, 이 사건 제18항, 제23항 정정발명은 통상의 기술자가 선행발명 1, 2⁷⁾의 결합으로부터 진보성이 부정되며, 이 사건 제22항 정정발명은 선행발명 1에 의해 진보성이 부정된다는 이유로, 2024. 1. 10. '정정청구를 인정하고, 정정에 의해 삭제된 이 사건 제1 내지 3,

5) 실시예 13에 기재된 "DDP-IV"는 "DPP-IV"의 명백한 오타로 보인다.

6) 심판번호 2022당2800, 2022당2822, 2022당2827, 2022당2834, 2022당3004, 2023당2486의 각 무효심판이 청구되었고, 해당 무효심판 사건들은 모두 특허 제1558938호 발명을 대상으로 하는 것이어서, 특허법 제160조의 규정에 따라 병합하여 심리·심결되었다.

7) 이 사건 심결의 비교대상발명 1, 2와 순차로 같다.

6 내지 17, 19 내지 21, 24 내지 26, 29항 정정발명에 대한 심판청구를 각하하며, 이 사건 제18, 22, 23항 정정발명에 대한 특허를 무효로 한다.'라고 하여 이 사건 심판청구를 일부 인용, 일부 각하하는 심결(이하 '이 사건 심결'이라 한다)을 하였다.

[인정 근거] 다툼 없는 사실, 갑 제1 내지 3, 9, 12호증의 각 기재, 변론 전체의 취지

2. 당사자 주장 요지

가. 원고

1) 다음과 같은 이유로 이 사건 정정발명은 구 특허법 제42조 제3항에 따른 명세서 기재요건을 충족한다.

가) 이 사건 정정발명의 의약품질인 리나글립틴은 'DPP-IV 효소 억제를 통해 혈중 GLP-1 농도를 높이고, GLP-1이 이자에서 포도당 의존성 인슐린 방출을 자극하여 혈당을 감소시키는 작용'을 하는 약리기전으로 '당뇨병 치료'라는 약리효과를 발휘한다는 사실이 이 사건 정정발명의 출원일 이전에 이미 알려져 있었고, 따라서 '투여용법·투여용량' 발명인 이 사건 정정발명에 '신규 의약품' 발명에 대한 엄격한 명세서 기재요건을 그대로 적용하는 것은 부당하다.

나) 이 사건 정정발명에 대하여 '신규 의약품' 발명에 대한 명세서 기재요건과 유사한 기준을 그대로 적용하더라도, 이 사건 정정발명은 약리효과를 나타내는 약리기전이 명확히 밝혀진 경우에 해당한다.

다) 이 사건 정정발명의 명세서는 통상의 기술자가 '투여용법·투여용량' 자체를 명확히 이해하고 재현할 수 있을 정도로 기재되어 있다.

2) 통상의 기술자는 이 사건 정정발명의 명세서 기재가 '리나글립틴'에도 그대로 적용될 수 있는 것임을 충분히 이해할 수 있으므로, 이 사건 정정발명은 결국 구 특허

법 제42조 제4항 제1호에 따른 명세서 기재요건을 충족한다.

3) 이 사건 제18, 22, 23항 정정발명은 선행발명 1 또는 선행발명 1과 2의 결합에 의해 진보성이 부정되지 않는다.

나. 피고들 및 피고보조참가인들

1) 다음과 같은 이유로 이 사건 정정발명은 구 특허법 제42조 제3항에 따른 명세서 기재요건을 충족하지 못한다.

가) 이 사건 정정발명은 특정 투여용법·투여용량에 기술적 특징이 있는 의약품도 발명에 해당한다.

나) 그런데 이 사건 정정발명의 명세서에는 리나글립틴 단독 또는 리나글립틴과 메트포르민을 이 사건 제18, 22, 23항 정정발명에서 규정된 투여용법·투여용량으로 투여하는 경우 약리효과가 있다는 것이 약리데이터 등이 나타난 시험례로 기재되거나 이에 대신할 수 있을 정도로 구체적으로 기재되어 있지 않다.

다) 원고의 주장대로 리나글립틴과 다른 당뇨병 치료제 병용투여의 2형 당뇨병 치료 용도에 관한 약리기전이 이 사건 정정발명의 출원일 이전에 이미 알려져 있었다는 점이 인정된다고 하더라도, 이 사건 정정발명의 기술적 특징은 리나글립틴의 특정 투여용법·투여용량에 있으므로 리나글립틴의 투여용법·투여용량에 의하여 발휘되는 약리효과에 관한 약리데이터가 이 사건 정정발명의 명세서에 기재되어 있어야 한다.

2) 이 사건 제18, 22, 23항 정정발명에서 특정하고 있는 구체적인 투여용량, 즉 '리나글립틴 5mg과 함께 메트포르민 500 내지 2850mg을 병용투여'하는 내용, '리나글립틴 5mg을 단독투여'하는 내용은 발명의 설명에 구체적으로 기재되어 있지 않으므로, 구 특허법 제42조 제4항 제1호에 따른 명세서 기재요건을 충족하지 못한다.

3) 이 사건 제18, 23항 정정발명은 선행발명 1 또는 선행발명 1과 2의 결합에 의해서, 이 사건 제22항 정정발명은 선행발명 1에 의해서 통상의 기술자가 쉽게 도출할 수 있으므로, 위 각 발명의 진보성이 부정된다.

3. 이 사건 심결의 위법 여부

가. 이 사건 정정발명의 성격

아래와 같이 이 사건 정정발명의 명세서 및 선행발명 1에 개시된 내용을 종합하면, 이 사건 정정발명은 공지된 리나글립틴의 2형 당뇨병 치료 용도에 대하여, 특정 투여 용법·투여용량을 부가 한정하여, 리나글립틴을 단독 또는 메트포르민과 병용투여하는 것을 기술적 특징으로 하는, 투여용법·투여용량을 부가한 의약품도발명에 해당한다.

1) 이 사건 정정발명은 리나글립틴을 약제의 유효성분으로 하는 2형 당뇨병 치료용 약제학적 조성물에 관한 것으로, 리나글립틴을 단독투여하거나 메트포르민과 고정 병용물 형태로 투여하는 요법을 구성으로 하며, 단독투여 시 리나글립틴의 1일 경구 용량을 5mg으로 하거나(청구항 22), 병용투여 시 리나글립틴의 1일 경구 용량은 5mg으로 하고, 메트포르민의 1일 총 용량을 500 내지 2850mg으로 하거나(청구항 18), 1일 2회 500, 850, 1000mg으로 하는(청구항 23) 구성으로 위 각 투여요법에 따른 투여용법·투여용량을 한정하고 있다.

2) 그런데 이 사건 정정발명의 명세서에는 DPP-IV 억제제 중 하나로 리나글립틴(1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴)을 개시하면서 그 물질의 제조에 관해서는 간행물(WO 2004/018468)에 기술되어 있다고 기재되어 있다(단락 [0044], [0045], [0069]).

3) 위 간행물(WO 2004/018468)은 선행발명 1에 대응하는 국제출원 문헌인바 선행

발명 1의 내용을 살피건대, 선행발명 1에는 DPP-IV 억제 화합물 중 하나로 리나글립틴의 제조방법이 기재되어 있다(단락 [0246], [2000] 내지 [2002], [2005], [2479]). 이에 의하면, DPP-IV 억제제로서 리나글립틴 화합물 및 그 제조방법은 이 사건 정정발명의 출원 전에 이미 공지되어 있었음을 알 수 있다.

이 사건 정정발명의 명세서(갑 제2호증)

[0044] 특히 바람직한 DPP-IV 억제제는 하기 화합물과 이들의 치료학적 활성 염이다:

[0045] - 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부텐-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(참조: WO 2004/018468, 실시예 2(142)):

[0069] 이러한 DPP-IV 억제제는 구조적으로 유사한 DPP-IV 억제제와 구별되며, 이로써 DPP-IV 억제제는 뛰어난 효능 및 장기간 지속되는 효과가 만족스러운 약리학적 특성, 수용체 선택도 및 유리한 부작용과 조합함에 따라, 다른 억제학적 활성 성분과 병용되었을 때, 예상치 못한 치료학적 이점 또는 개선점을 나타낸다. DPP-IV 억제제의 제조는 언급된 간행물에 기술되어 있다.

선행발명 1(갑 제9호증)

[0246] 위에서 이미 언급한 바와 같이, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물과 생리학적으로 허용되는 이의 염은 매우 유용한 약리학적 특성, 특히 효소 DPP-IV의 억제 효과를 갖는다.

[2000] 실시예 2

[2001] 1-(2-2-[(에톡시카보닐)메톡시]-페닐-2-옥소-에틸)-3-메틸-7-(3-메틸-2-부텐-1-일)-8-(3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴

[2002] 메틸렌 클로라이드 4mL 중의 1-(2- 2-[(에톡시카보닐)메톡시]-페닐 -2-옥소-에틸)-3-메틸-7-(3-메틸-2-부텐-1-일)-8-[3-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-피페리딘-1-일]-크산틴 209mg 용액을 트리플루오로아세트산 1mL와 합하고, 반시간 동안 주위 온도에서 교반한다. 후처리

를 위해, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 포화 탄산칼륨 용액으로 세척한다. 유기상을 건조시키고, 증발시키고, 메틸렌 클로라이드/메탄올(1:0 내지 4:1)을 용리액으로 사용하는 실리카겔 컬럼을 통하여 크로마토그래피시킨다.

[2005] 다음의 화합물들을 실시예 2와 유사한 방법으로 수득한다:

[2479] (142) 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴

4) 또한, 선행발명 1에는 리나글립틴의 DPP-IV 억제 활성을 나타내는 지표로 IC₅₀⁸⁾ 값이 1nM로 기재되어 있고(단락 [0252], 표 1), "당해 화합물은 DPP-IV 활성을 억제하는 능력에 의해 ... DPP-IV 활성의 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 모든 상태 또는 질병의 치료에 적합하다. 따라서, 본 발명에 따르는 화합물이 ... 2형 당뇨병 ... 과 같은 질환 또는 상태의 예방 또는 치료에 적합한 것으로 예상할 수 있다."(단락 [0253])라는 내용이 기재되어 있다.

선행발명 1(갑 제9호증)

[0253] (생략) ... 당해 화합물이 DPP-IV 활성을 억제하는 능력에 의해, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물 및 상응하는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 DPP-IV 활성의 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 모든 상태 또는 질병의 치료에 적합하다. 따라서, 본 발명에 따르는 화합물이 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병 ... (생략) ...과 같은 질환 또는 상태의 예방 또는 치료에 적합한 것으로 예상할 수 있다. ... (생략)

5) 위와 같은 사실과 사정에 의하면 이 사건 정정발명의 출원 전에 리나글립틴이 DPP-IV 활성을 억제하는 작용을 한다는 사실이 공지되어 있었으며, 그로 인한 2형 당

8) IC₅₀은 특정 생물학적 또는 생화학적 기능을 억제하는 물질의 효능을 측정한 것으로, 특정 억제 물질(예: 약물)이 시험관 내에서 주어진 생물학적 과정 또는 생물학적 성분을 50% 억제하는데 필요한 양을 나타내는 정량적 측정값이다(위키백과 참조).

뇨병 치료 효과 역시 공지되어 있었거나 적어도 통상의 기술자에게 충분히 예측 가능한 수준이었음이 인정된다.

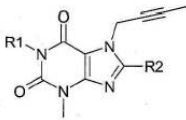
나. 이 사건 정정발명의 진보성 인정 여부

1) 관련 법리

의약발명 분야에서 공지된 의약물질의 약리효과는 온전히 유지하고 투약의 편의성을 증진하면서 독성이나 부작용이 나타나지 않도록 적절한 투여용량을 찾거나 적절한 투여주기·투여부위·투여경로 등 투여용법을 찾는 것은 이 분야에서 필수적으로 해결해야 할 기술적 과제에 속하며, 이를 찾아나가는 과정과 그 방법 또한 이 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있다. 그렇다면, 공지된 의약물의 약효 증대와 부작용 감소라는 과제를 해결하기 위하여 독성이나 부작용 등의 문제가 발생하지 않는 범위 내에서 소망하는 치료 효과가 나타나도록 투여용량, 투여주기 등 투여 방법을 최적화하는 것은 원칙적으로 통상의 기술자의 통상의 창작능력 범위 내에 속한다고 할 것이고, 다만 특별한 사정이 없는 한 특정한 투여용법이나 투여용량으로 인하여 나타난 유리한 효과가 통상의 기술자의 기술수준에서 예측되는 범위를 넘는 현저한 경우이거나 또는 통상의 기술자가 당해 의약발명의 약리효과가 온전히 유지되면서 독성이나 부작용이 최소화되는 특정한 투여용법이나 투여용량을 선행발명 또는 공지의 발명으로부터 예측할 수 없었던 경우에는 그 진보성이 부정되지 아니한다고 할 것이다(특허법원 2017. 2. 3. 선고 2015허7889 판결 참조).

2) 이 사건 제18항 정정발명의 진보성 유무

가) 이 사건 제18항 정정발명과 선행발명 1의 구성 대비

구성 요소	이 사건 제18항 정정발명	선행발명 1
1	메트포르민과 병용된,	본 발명에 따르는 화합물은 다른 활성 물질과 배합되어 사용될 수 있다. 이러한 배합에 적합한 치료제에는, 예를 들면, 항당뇨제(예: 메트포르민 ⁹⁾), 설포닐우레아[예: 글리벤크라미드, 톨부타미드, 글리메피리드], ... 인슐린 및 인슐린 동족체가 포함된다.(단락 [0254])
2	2.5mg의 경구 투여시 용량의	경구 투여의 경우 ... 바람직하게는 1 내지 100mg이 적절하며, 각각의 경우 1일 1 내지 4회 투여된다.(단락 [0256] 참조)
3	<p>화학식 I의 DPP-IV 억제제 또는 치료학적으로 활성인 이의 염들 중 하나를 포함하고,</p> <p>화학식 I</p>  <p>상기 화학식 I에서, R1은 (4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸이고, R2는 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일이다.</p>	<p>o 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 화합물 제조([0201], [2479] 내지 [2482])</p> <p>o 142번 화합물(즉, 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 화합물)의 DPP IV 억제 관련한 IC₅₀이 1nM(단락 [0252])</p>
4	고정된 병용물의 형태로 존재하는,	본 발명에 따르는 화합물은 다른 활성 물질과 배합되어 사용될 수 있다. 이러한 배합에 적합한 치료제에는, 예를 들면, 항

		당뇨제(예: 메트포민), 설포닐우레아[예: 글리벤크라미드, 톨부타미드, 글리메피리드), ... 인슐린 및 인슐린 동족체가 포함된다. (단락 [0254])
5	2형 당뇨병 치료용 약제학적 조성물이며,	당해 화합물이 DPP-IV 활성을 억제하는 능력에 의해, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물 및 상응하는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 DPP-IV 활성의 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 모든 상태 또는 질병의 치료에 적합하다. 따라서, 본 발명에 따르는 화합물이 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병 ... 과 같은 질환 또는 상태의 예방 또는 치료에 적합한 것으로 예상할 수 있다.(단락 [0253])
6	상기 DPP-IV 억제제의 1일 경구 용량은 5mg이고,	경구 투여의 경우 ... 바람직하게는 1 내지 100mg이 적절하며, 각각의 경우 1일 1 내지 4회 투여된다.(단락 [0256] 참조)
7	상기 메트포르민의 총 1일 용량은 500mg 내지 2850mg인 조성물.	-

나) 공통점 및 차이점 분석

(1) 구성요소 1과 4

구성요소 1, 4와 선행발명 1의 대응 구성요소는 메트포르민과 병용한다는 점에서 동일하다.

9) '메트포르민'과 동일 물질이다.

(2) 구성요소 2와 6

구성요소 2와 6은 리나글립틴을 2.5mg의 경구 투여시 용량에 관한 것으로, 1일 경구 용량이 5mg인 것을 내용으로 한다. 이와 대비하여, 선행발명 1에는 DPP-IV 억제제의 경구 투여용량이 1 내지 100mg이고 이를 1일 1 내지 4회로 투여한다고 기재하고 있을 뿐, 리나글립틴의 경구 투여시 용량이나 1일 경구 용량이 구성요소 2 및 6과 같이 특정하여 기재되어 있지 않다는 점에서 차이가 있다(이하 '차이점 1'이라 한다).

(3) 구성요소 3

구성요소 3과 선행발명 1의 대응 구성요소는 DPP-IV 억제제로서 리나글립틴 화합물을 사용한다는 점에서 동일하다.

(4) 구성요소 5

구성요소 5와 선행발명 1의 대응 구성요소는 2형 당뇨병 치료를 의약용도로 한다는 점에서 동일하다.

(5) 구성요소 7

구성요소 7은 메트포르민의 총 1일 용량을 500mg 내지 2850mg으로 한정된 것을 내용으로 한다. 이와 대비하여 선행발명 1에는 메트포르민의 투여용량이 한정되어 있지 않다는 점에서 차이가 있다(이하 '차이점 2'라 한다).

다) 구성의 곤란성 여부

(1) 차이점 1에 대한 검토

차이점 1은 리나글립틴 2.5mg의 경구 투여시 용량으로, 1일 경구 용량을 5mg으로 한정된 점에 관한 것이다. 이 사건 정정발명의 청구범위 문언 및 명세서 기재¹⁰⁾에 따

10) DPP-IV 억제제의 요구되는 용량은, 정맥 내 투여시, 0.1mg 내지 10mg, 바람직하게는 0.25mg 내지 5mg이고, 경구 투여시, 0.5mg 내지 100mg, 바람직하게는 2.5mg 내지 50mg이며, 각각의 경우 하루에 1 내지 4회 투여한다(단락 [0071]).

르면 '2.5mg의 경구 투여시 용량'은 단위 투여시 제공되는 리나글립틴의 용량으로 해석되는데, 이 사건 정정발명의 명세서에 이에 관한 기술적 의의가 설명되어 있지 않고(원고 역시 리나글립틴의 '1일 투여용량'에 관한 기술적 특징만을 주장하고 있다.), 단위 용량을 2.5mg으로 조절한 구성에 대한 특별한 기술적 의의는 인정되지 않는다.

한편, 아래와 같은 사실 내지 사정을 종합하면, 통상의 기술자가 선행발명 1에 의하여 차이점 1을 극복하고 리나글립틴의 투여용법·투여용량을 1일 경구 용량 5mg으로 한정하는 구성을 쉽게 도출할 수 있다.

(가) 공지된 의약품질의 부작용은 최소화하면서 효능을 온전하게 발휘하기 위하여 투여용법과 투여용량을 적절하게 설정하는 것은 의약발명 분야의 기본적인 과제이고, 약물의 최적 투여 용량을 찾기 위하여 낮은 용량부터 시작하여 용량을 점차 증가시켜가며 반복적 실험을 통해 그 약효를 검증하는 것은 독성과 부작용의 위험을 최소화하면서 효능이 우수한 용량 범위를 탐색하는 합리적인 방식으로, 이는 통상적인 의약 개발 과정에서 이루어지는 절차이다. 따라서 통상의 기술자라면 일반적으로 알려진 투여용법·투여용량 결정 절차에 따라 리나글립틴의 1일 경구 투여 용량을 결정하는데 과도한 어려움이 있다고 보기 어렵다.

(나) 더욱이, 선행발명 1에는, 리나글립틴을 포함한 DPP-IV 억제 화합물이 2형 당뇨병 치료에 적합하며(단락 [0201], [0253], [2479] 내지 [2482]), 항당뇨제인 메트포르민과 배합되어 사용될 수 있다(단락 [0254])는 내용이 기재되어 있다. 또한, 선행발명 1에는 이러한 효과를 달성하는 데 요구되는 리나글립틴의 바람직한 경구 투여용량으로 1 내지 100mg이 적절하며, 이를 1일 1 내지 4회 투여할 수 있다고 기재되어 있는바(단락 [0256]), 이에 의하면 1일 5mg의 경구 투여는 선행발명 1에서 제시한 위 투여용

량의 수치범위에 포함된다.

또한, 선행발명 1에는 DPP-IV 억제제 중 리나글립틴을 포함한 일부 화합물들의 DPP-IV 억제 효능을 평가한 결과가 기재되어 있다. 이에 따르면, 리나글립틴은 IC₅₀ 값이 1nM로 가장 낮은 값을 나타내며, 이는 그 효능이 가장 우수한 약물 중 하나에 해당한다(단락 [0251], [0252]). 여기서 IC₅₀은 약물이 시험관 내에서 특정 생물학적 성분의 활성을 50% 억제하는 데 필요한 농도를 의미하며, 약물의 효과를 발휘하는 최소 농도를 평가하는 데 활용된다. 이러한 의학 분야의 기술상식에 의하면, 선행발명 1에 리나글립틴의 IC₅₀ 값이 1nM로 가장 낮게 나타났다는 정보는 리나글립틴이 저용량에서도 DPP-IV 효소의 활성을 억제하는 효능을 발휘할 가능성이 크다는 것을 시사한다.

화합물 (실시예 번호)	DPP-IV 억제 IC ₅₀ [nM]	2(130)	3
2(3)	2160	2(131)	3
2(9)	264	2(132)	1
2(12)	16	2(135)	3
2(17)	32	2(137)	13
2(20)	12	2(138)	8
2(25)	4	2(139)	4
2(27)	9	2(142)	1
2(35)	5	2(145)	4
2(37)	5	2(148)	1
2(43)	6	2(150)	1
2(51)	6	2(151)	3
2(52)	9	2(152)	4
2(59)	250	2(185)	3
2(66)	22	2(217)	4
2(80)	1	2(247)	2
2(86)	2	2(251)	12
2(96)	2	2(256)	8
2(99)	1	2(260)	13
2(100)	3	2(264)	6
2(108)	3	2(277)	6
2(129)	3	2(280)	5
		2(285)	3
		2(287)	11
		2(288)	14

<선행발명 1, 단락 [0251] 및 [0252]>

따라서 이상의 내용이 개시된 선행발명 1을 접한 통상의 기술자는, DPP-IV 억제제 중 DPP-IV 억제 효능이 우수한 리나글립틴을 채택하고, 리나글립틴의 투여용량을 설

정하면서 선행발명 1에 개시된 1 내지 100mg의 범위 중 비교적 낮은 용량인 1일 5mg을 선택하는 것이 부작용 위험을 최소화하면서 약리 효과를 고려해 충분히 시도 가능한 투여용량이라고 판단할 수 있다.

이와 관련하여 원고는 단순한 시험관 내 IC_{50} 값만으로 인간 치료 용량을 추정하거나 예측하는 것은 사실상 어렵다고 주장한다. 원고의 주장처럼 선행발명 1의 IC_{50} 값은 시험관 내 실험 결과에 기반한 것으로(단락 [0250]), 실제 약물의 체내 작용 방식을 완전히 설명하지 못할 수는 있다. 그러나 IC_{50} 값은 적정 용량 범위를 추정하거나 초기 시험 용량을 설정할 때 저용량부터 시도할 동기로 활용될 수 있고, IC_{50} 값 외에도 예를 들어 약동학(PK), 약력학(PD) 데이터 등을 추가로 고려하는 것은 의약 개발 과정에서 통상적으로 수행되는 절차에 해당하므로, 이러한 과정을 통해 IC_{50} 값의 한계를 보완하여 리나글립틴의 1일 경구 투여용량을 한정하는 데 특별한 어려움은 없다고 봄이 타당하다.

(다) 나아가, 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 리나글립틴이 저용량에서 DPP-IV 효소의 활성을 억제하는 데 있어 장애요인이 있었다거나 통상의 기술자에게 저용량을 시도하는 데 어려움이 있었다고 볼만한 자료가 없다.

(라) 원고의 기타 주장에 대한 판단

① 원고는, 선행발명 1에는 리나글립틴의 투여용량을 광범위하게 제시하고 있으며 저용량을 선택할 구체적인 동기가 제시되어 있지 않고(단락 [0256]), 실시예 4 내지 6에서 오히려 고용량 투여를 제안하고 있으므로, 선행발명 1로부터 1일 경구 용량 5mg의 저용량을 쉽게 도출할 수 없다고 주장한다.

그러나 앞서 살핀 바와 같이, 저용량부터 시작하여 용량을 점차 늘리면서 반복 실험

을 통해 약효를 검증하는 것은 독성과 부작용의 위험을 최소화하면서 효능이 우수한 용량 범위를 탐색하는 합리적인 방식으로, 이는 통상적인 의약 개발 과정에서 이루어지는 절차이다. 또한, 이 사건 정정발명의 명세서에는 병용투여시 DPP-IV 억제제의 치료학적 유효량을 0.1 내지 100mg의 범위로 제시하고 있는데(실시예 13), 이는 선행발명 1에서 제시한 바람직한 용량 범위(1 내지 100mg)보다 넓게 설정한 것으로 이 사건 정정발명 역시 고용량을 부정하고 있지 않으며, 그 밖에 저용량을 선택한 구체적 동기도 명시하고 있지 않다. 나아가 이 사건 정정발명의 명세서에는 고용량 대비 저용량 투여시 2형 당뇨병 치료에 대한 약리효과의 유의미한 차이가 기재되어 있지도 않은바, 이 사건 정정발명은 앞서 본 의약 개발 분야에서의 통상적인 기술적 과제를 해결한 것에 불과하다고 봄이 타당하다.

② 원고는, 리나글립틴이 저용량에서는 용량에 비례하지 않는 노출을 보이다가 고용량에서는 용량과 노출이 비례하는 비선형 약물동태학 특성을 가지며(갑 제16호 증), 이로 인해 용량을 추정하는 것이 어렵고 복잡하다고 주장한다.

그러나 비선형 특성은 의약 개발 과정에 필수적으로 수행되는 약동학 시험 단계에서 관찰되는 리나글립틴의 일반적인 특성에 불과하다. 또한, 비선형 특성을 가진 약물의 적정 용량을 탐색하기 위해 요구되는 절차, 예컨대 보다 세밀한 간격으로 다양한 용량에서 혈중 농도와 약효를 측정하여 비선형 구간을 분석하고, 저용량부터 점진적으로 용량을 증가시키며 약동학/약력학(PK/PD) 데이터를 기반으로 용량-농도 및 농도-반응 관계를 모델링하는 과정은 의약 개발에서 통상적으로 사용되는 절차와 도구에 해당한다. 따라서 이러한 과정이 통상의 기술자에게 특별히 어렵거나 창작적 기술을 요한다고 볼 수 없으므로, 원고의 주장은 이유 없다.

③ 원고는, 이 사건 정정발명의 우선일 이후 공개된 동물 및 인간 대상 시험 자료(갑 제5, 13 내지 15호증)를 근거로, 이 사건 정정발명의 발명자들조차 초기 개발 단계에서 리나글립틴의 인간 최적 용량을 1일 70mg(70kg 기준)으로 예상했으나, 실제 최적 용량인 1일 5mg은 동물 연구 결과로부터 예상한 것보다 수십 배 낮아 발명자들에게도 놀라운 결과였다고 주장한다.

그러나 원고가 제시한 갑 제5, 13 내지 15호증은 우선일 이후 공개된 자료로, 이를 통해 우선일 당시의 연구결과나 인식을 확인할 수는 없다. 또한, 인간 대상 임상시험에서 저용량부터 고용량까지 투여하여 시험이 진행되는 것은 전형적인 것이고, 이처럼 동물실험 결과를 바탕으로 임상시험을 설계하고 1일 5mg의 투여용량을 확인하는 과정은 통상적인 의약 개발 절차에 해당하며, 이를 특수하거나 이례적인 과정으로 보기 어렵다. 나아가 원고는 유의미한 혈당 강하 효과를 위해 DPP-IV 활성이 60~70% 감소해야 한다는 것이 종래 알려져 있었다고 주장하나, 이러한 조건을 충족하기 위해 반드시 고용량이 필요하다고 볼 근거는 없으며, 약물의 효능, 약동학적 특성, 생체 이용률 등에 따라 저용량으로도 충분히 효과를 발휘하는 경우가 있을 수 있다. 특히, 선행발명 1에는 리나글립틴의 IC_{50} 값이 매우 낮은 값으로 기재되어 있어, 이를 고려하면 통상의 기술자는 리나글립틴의 적정 용량으로 1일 5mg의 저용량을 시도할 가능성을 충분히 인식할 수 있다. 또한, 그밖에 저용량의 리나글립틴이 2형 당뇨병 치료에 부적합하다는 인식이 있었다고 볼 만한 근거도 찾을 수 없다.

(2) 차이점 2에 대한 검토

차이점 2는 리나글립틴과 병용되는 메트포르민의 1일 용량 한정에 관한 것이다. 살피건대, 이 사건 정정발명의 명세서에는 구성요소 7에서 한정된 메트포르민의 1일 용

량에 따른 효과나 기술적 의의를 뒷받침할 객관적이고 정량적인 기재가 없다(단락 [0123], [0162]). 또한, 이 사건 정정발명의 우선일 이전에 공개된 선행발명 2에는 메트포르민을 '대개 일일 1-2.5g(1000 내지 2500mg) 범위 내에서 2-3회 분할 투여한다.'는 내용이 기재되어 있어(839면), 이는 구성요소 7에서 한정된 메트포르민의 용량과 일부 중복된다. 더불어, 공지된 약물의 치료 효과를 최적화하기 위해 투여용량을 설정하는 것은 통상의 기술자가 통상적인 창작능력 범위 내에서 수행할 수 있는 작업에 해당한다는 점을 고려한다면, 통상의 기술자는 선행발명 1과 2의 결합에 의하여 차이점 2를 쉽게 극복하고, 메트포르민의 총 1일 용량을 500 내지 2850mg으로 한정하는 구성을 쉽게 도출할 수 있다고 판단된다. 또한 선행발명 1과 2는 모두 당뇨병 치료 약제에 관한 것으로, 메트포르민을 항당뇨병 성분으로 기재하고 있으므로, 통상의 기술자는 선행발명 1과 2를 쉽게 결합할 수 있다고 할 것이다.

라) 효과가 현저하거나 선행발명으로부터 예측할 수 없는 것인지 여부

(1) 원고의 주장 요지

원고는, 이 사건 제18항 정정발명은 1일 경구 용량 5mg의 저용량에서도 리나글립틴의 효능 및 유리한 특성 등이 발휘되어 2형 당뇨병 환자를 효과적이고 안전하게 치료할 수 있고, 리나글립틴 1일 5mg을 메트포르민과 병용하였을 때 개선된 치료 효과를 나타내며, 이는 통상의 기술자가 선행발명 1, 2로부터 예측할 수 없는 효과라고 주장한다.

(2) 구체적 판단

(가) 이 사건 정정발명의 효과와 관련하여 명세서에 기재된 내용은 다음과 같다.

이 사건 정정발명의 명세서(갑 제2호증)

[0069] 이러한 DPP-IV 억제제는 구조적으로 유사한 DPP-IV 억제제와 구별되며, 이로써 DPP-IV 억제제는 뛰어난 효능 및 장기간 지속되는 효과가 만족스러운 약리학적 특성, 수용체 선택도 및 유리한 부작용과 조합함에 따라, 다른 약제학적 활성 성분과 병용되었을 때, 예상치 못한 치료학적 이점 또는 개선점을 나타낸다. DPP-IV 억제제의 제조는 언급된 간행물에 기술되어 있다.

[0070] 다른 대사 기능장애는 종종 동시에 일어나기 때문에, 다수의 서로 다른 활성 성분들을 자주 병용한다. 그러므로, 진단된 기능장애에 따라, DPP-IV 억제제가 다른 항당뇨병 성분들 중에서 선택된 활성 성분과 병용되는 경우, 특히 혈당 수준 또는 혈중 지질 수준을 낮추고, 혈중 HDL 수준을 상승시키며, 혈압을 낮추거나, 아테롬성동맥경화증 또는 비만을 치료하는 활성 성분과 병용하는 경우, 개선된 치료 결과가 달성된다.

[0086] 상기 언급된 DPP-IV 억제제는 또한 다른 활성 성분들과 함께 사용될 수 있고, 이에 따라 개선된 치료 결과를 달성할 수 있다. ... (생략)

[0137] 실시예 3: 2형 당뇨병의 치료

[0138] 본 발명에 따른 활성 성분으로 2형 당뇨병 환자를 치료하는 것은, 글루코스 대사 상태의 급성 개선을 초래하는 것 외에도, 장기간 동안 대사 상태의 악화를 예방한다. 이로써, 환자들이 장기간, 예를 들어, 1 내지 6년 동안 본 발명에 따른 활성 성분 또는 활성 성분의 병용물로 치료받은 것을, 다른 항-당뇨병 약물로 치료받은 환자들과 비교하여 관찰할 수 있다. 만일 공복 글루코스 및/또는 HbA1c 수치의 증가가 없거나 단지 약간의 증가가 관찰된다면, 다른 항-당뇨병 약물로 치료받은 환자와 비교하여 치료가 성공한 것이 증명된다. 또한 치료학적 성공의 증거는, 다른 약물로 치료받아 온 환자들과 비교하여 본 발명에 따른 활성 성분 또는 본 발명에 따른 활성 성분의 병용물로 치료받은 매우 적은 비율의 환자들 이, 혈당 대사 상태에서(예를 들어 HbA1c 수치 6.5% 초과 또는 7% 초과), 추가적인 경구

항당뇨병 약물, 또는 인슐린, 또는 인슐린 유사체, 또는 다른 항당뇨병 제제(예를 들어, GLP-1 유사체)에 의한 치료가 지시되는 시점으로 악화를 겪는 경우 얻어진다.

[0161] 실시예 13: DPP IV 억제제 - 메트포르민을 사용한 병용 치료

[0162] 2형 당뇨병 또는 당뇨병 전기를 치료하기 위해, 본 발명에 따른 DPP-IV 억제제를, 유리된 병용물 또는 정제 내의 고정된 병용물로, 항-당뇨병 활성 성분 메트포르민과 병용될 수 있다. DPP-IV 억제제의 치료학적 유효량(예를 들어, 0.1 내지 100mg의 용량)은 여러 가지 용량, 예를 들어, 500 내지 2850mg의 메트포르민의 하루 총량에 대해 단일 용량으로서 500 mg, 850mg 또는 1000mg의 메트포르민, 또는 지연 방출 형태로 500mg, 1000mg, 1500mg 또는 2000mg의 메트포르민과 병용될 수 있다. 이러한 메트포르민과의 병용물의 임상 효능은 임상 시험에서 테스트될 수 있다. 이를 위해, 2형 당뇨병 또는 당뇨병 전기 환자는, DPP-IV 억제제 단독 또는 메트포르민 단독 또는 DPP-IV 억제제와 메트포르민의 병용물로 치료받는다. 치료는 2주 내지 6년간 지속한다. 상기 병용물이 적합하고 효과가 있다는 증거는, DPP-IV 억제제와 메트포르민의 병용물이, 공복 글루코스 및/또는 공복이 아닌 상태의 글루코스 및/또는 HbA1c 수치에 있어서, DPP-IV 억제제 단독 또는 메트포르민 단독인 경우보다 상당히 더 상당한 감소를 초래한다는 사실에서 찾을 수 있다.

(나) 이와 같이 이 사건 정정발명의 명세서에는 리나글립틴을 저용량(1일 5mg)으로 투여하고 1일 총량 500 내지 2850mg의 메트포르민과 병용할 경우 2형 당뇨병 치료 효과를 발휘한다는 점이 객관적이고 정량적으로 기재되어 있지 않으므로, 이 사건 제18항 정정발명의 위와 같은 명세서 기재로는 실제 그와 같은 약리효과가 나타난다고 단정하기 어렵다.

(다) 이 사건 정정발명의 명세서에는 리나글립틴을 포함한 DPP-IV 억제제가 구조적으로 유사한 다른 DPP-IV 억제제와 비교하여 뛰어난 효능, 효과의 장기간 지속

성, 수용체 선택성, 부작용에 유리한 특성을 가진다고 기재되어 있다. 그러나 이러한 정성적 기재만으로 이 사건 제18항 정정발명이 실제로 해당 효과를 발휘하는지 명확히 확인할 수 없으며, 설령 해당 효과가 인정된다고 하더라도 이는 리나글립틴 자체의 내재적 효과에 불과하다. 따라서 이는 선행발명 1에 개시된 리나글립틴의 효과와 동일한 수준에 불과한 것으로서, 선행발명 1로부터 예측할 수 없는 현저한 효과로 보기 어렵다.

(라) 이 사건 정정발명의 명세서에는 DPP-IV 억제제와 메트포르민의 병용물이 단독 사용에 비해 공복 및/또는 공복이 아닌 상태의 글루코스와 HbA1c 수치에서 더 큰 감소를 초래하며, 병용 시 예상치 못한 치료학적 이점 또는 개선점을 나타낸다는 취지의 내용이 기재되어 있다. 그러나 이 역시 정성적 기재에 불과하여 실제로 그러한 효과를 발휘하는지 확인되지 않는다. 또한 선행발명 1에는 리나글립틴을 메트포르민 등 다른 당뇨병 치료제 물질과 병용투여를 개시하고 있으므로(단락 [0253], [0254]), 위와 같은 효과는 단순히 리나글립틴과 메트포르민 병용 시 2형 당뇨병 치료 효과가 나타난다는 점에 그치며, 이는 선행발명 1, 2에서 통상의 기술자가 충분히 예측할 수 있는 범위 내의 약리효과에 해당하여 현저한 효과로 인정하기 어렵다.

(마) 따라서 이 사건 정정발명의 명세서 기재로부터, 이 사건 제18항 정정발명이 선행발명 1 또는 선행발명 1과 2의 결합으로부터 예측할 수 없는 유리한 효과나 현저한 효과를 가진다고 볼 수 없다.

(3) 추가 실험자료에 기초한 현저한 효과의 인정 여부

(가) 원고 주장의 요지

원고는, 이 사건 정정발명은 리나글립틴이 유리한 약리학적 프로파일을 가짐으로써

구조적으로 유사한 DPP-IV 억제제와 구별되는 뛰어난 효능, 장기간 지속되는 효과, 유리한 약리학적 특성, 높은 수용체 선택성, 유리한 부작용 프로파일을 가지고, 이로 인해 1일 5mg이라는 저용량 경구 투여만으로도 2형 당뇨병 환자를 안전하고 효과적으로 치료할 수 있으며, 이러한 약리효과가 갑 제5, 13, 15, 16, 18, 19, 21호증의 추가 실험 자료들에 의해 확인된다고 주장한다.

(나) 판단

원고가 제출한 추가 실험자료를 고려하더라도, 아래와 같이 원고 주장에 대하여 인정되는 사실 및 사정을 종합해 보면, 이 사건 제18항 정정발명에서 특정된 리나글립틴의 용량은 통상적인 의약개발과정에 따라 결정된 것으로 보이고, 해당 용량에서 확인되는 효과 역시 통상의 기술자가 선행발명 1에 기초하여 예측할 수 있는 범위를 넘어서는 현저하거나 이질적인 효과로 판단하기 어렵다.

① 원고는 전임상 동물실험 결과 리나글립틴이 다른 DPP-IV 억제제들보다 작용 시간이 길어 투약 24시간 후에도 더 큰 혈장 DPP-IV 억제 효과를 나타내고(갑 제5, 13호증), 리나글립틴의 말단 소실 반감기가 100시간 이상으로 삭사글립틴(2.5시간), 시타글립틴(12.4시간)보다 현저히 길어(갑 제18호증), 약물 투여 누락 시 유의할 수 있다고 주장한다.

그러나 리나글립틴의 뛰어난 효능은 갑 제5호증(177면, 'Results'¹¹⁾)에 기재된 IC₅₀ 값 실험 결과로 확인될 수 있으나, 이는 선행발명 1에 이미 개시된 IC₅₀ 값(단락 [0251], [0252])에 근거하여 통상의 기술자가 충분히 예측할 수 있는 범위에 속한다. 또한, 리

11) [177면, Results 중] However, the potency of BI 1356 was higher than for each of the other DPP-4 inhibitors, which yielded IC₅₀ values of 19 (sitagliptin), 24 (alogliptin), 50 (saxagliptin), and 62 (vildagliptin) nM, respectively (Fig. 1B) (번역: 그러나 BI 1356의 효능은 다른 DPP-4 억제제들보다 더 높았으며, 각각의 IC₅₀ 값은 시타글립틴 19nM, 알로글립틴 24nM, 삭사글립틴 50nM, 빌다글립틴 62nM로 나타났다(Fig. 1B).)

나글립틴의 긴 작용 시간이나 말단 소실 반감기와 같은 특성은 약물의 치료 효과와 안전성 확보를 위해 통상적으로 평가되고 최적화되는 약리학적 요소에 해당하고, 이를 통상의 기술자가 예측할 수 없는 현저한 효과라고 볼 수 없다. 아울러, 위 추가실험자료 중 원고가 제시한 부분에서 메트포르민과 병용하면서 리나글립틴을 1일 5mg으로 경구 투여했을 때 효과를 증명할 만한 구체적이고 명확한 기재도 확인되지 않는다.

② 원고는 리나글립틴이 소량만 신장을 통해 배설되는 유리한 약리학적 특성을 가져(갑 제15호증), 다른 주요 글립틴과 달리 신장을 주요 제거 경로로 하지 않으므로 신장 손상이 있는 당뇨병 환자에서 부작용이 적고 용량 조절이 필요하지 않다는 장점이 있다(갑 제16호증)고 주장한다.

그러나 이러한 효과는 리나글립틴이 비신장 대사 약물로서 신장이 아닌 다른 경로를 통해 대사 및 배설되는 약리학적 특성에 기인한 것으로, 이는 이 사건 정정발명의 효과로 주장되는 저용량 설정과 직접적인 관련이 있다고 보기 어렵고, 이와 달리 볼 만한 사정도 확인되지 않는다. 따라서 원고가 주장하는 위 효과는 이 사건 제18항 정정발명의 약리효과를 입증하는 근거가 될 수 없으며, 이를 통해 선행발명 1과 대비하여 현저한 효과를 인정하기도 어렵다.

③ 원고는 리나글립틴이 다른 DPP-IV 억제제보다 우수한 수용체 선택성을 가지며(갑 제5, 19호증), 이러한 선택성이 다른 DPP 효소의 비의도적 억제로 인한 독성과 부작용을 감소시킬 수 있다고 주장한다.

그러나 이는 리나글립틴 자체의 고유한 약리학적 특성에 따른 것으로, 선행발명 1에 이미 개시된 리나글립틴의 효과와 본질적으로 동일한 수준에 불과하다. 더욱이, 수용체 선택성에 대한 평가는 의약개발과정에서 후보 물질을 스크리닝하고 타겟 수용체와의

결합 정도를 분석하여 적정 용량을 결정하는 통상적이고 필수적인 작업의 결과일 뿐이다. 따라서 이러한 선택성에 따른 효과는 통상의 기술자가 창작능력 범위 내에서 최적화할 수 있는 수준에 해당하며, 선행발명 1로부터 예측할 수 없는 현저한 효과로 인정하기 어렵다.

④ 원고는 HbA1c가 11.0% 이상인 심각한 고혈당 환자에서 리나글립틴과 메트포르민 병용요법(리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 1000mg을 1일 2회 투여)을 사용한 결과, 기준선 대비 HbA1c가 평균 3.7% 감소하여 현저한 혈당 감소 효과를 보였으며(갑 제21호증), 이 병용요법이 혈당 강하효과가 우수하면서도 저혈당과 같은 부작용 위험이 적어 인슐린 요법의 대안이 될 수 있다고 주장한다.

살피건대, 갑 제21호증에는 리나글립틴 단독요법(1일 5mg), 메트포르민 단독요법(저용량 500mg 또는 고용량 1000mg), 리나글립틴과 메트포르민 병용요법(리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 500mg 또는 1000mg을 1일 2회)의 혈당 조절 효과를 비교한 결과, 병용요법이 단독요법보다 우수한 효과를 보였다고 기재되어 있다(565면, Results).

그러나 선행발명 1에도 리나글립틴을 1일 1 내지 4회, 1 내지 1000mg(바람직하게는 1 내지 100mg)으로 경구 투여하고, 메트포르민과 병용하여 2형 당뇨병을 치료할 수 있다는 내용이 이미 기재되어 있다(단락 [0253], [0254], [0256]).

따라서 갑 제21호증에서 확인된 리나글립틴과 메트포르민 병용요법의 효과는 선행발명 1로부터 통상의 기술자가 충분히 예측할 수 있는 수준의 결과에 불과하며, 이를 현저한 효과로 인정하기는 어렵다. 나아가, 갑 제21호증의 비교실험에서 리나글립틴의 1일 투여용량은 5mg으로 고정되어 있어, 이 사건 제18항 정정발명의 투여용법·투여용량에 따른 현저한 효과를 해당 자료로부터 확인할 수도 없다(원고는 이 사건 정정발명

명세서에 기재된 병용 요법의 개선된 치료 결과는 이 사건 정정발명이 구현된 제품인 트라젠타정의 허가 사항에 그대로 반영되어 있다는 취지의 주장도 하나, 이는 갑 제21호증에 기초한 원고의 주장과 본질적으로 다르지 않으므로, 이 부분 주장도 같은 이유로 받아들일 수 없다).

마) 검토소결

이 사건 제18항 정정발명은 선행발명 1과 2의 결합에 의하여 진보성이 부정된다.

3) 이 사건 제22항 정정발명의 진보성 유무

가) 이 사건 제22항 정정발명과 선행발명 1의 구성 대비

구성 요소	이 사건 제22항 정정발명	선행발명 1
1	2.5mg 또는 5mg의 경구 투여시 용량의	경구 투여의 경우 ... 바람직하게는 1 내지 100mg이 적절하며, 각각의 경우 1일 1 내지 4회 투여된다.(단락 [0256] 참조)
2	1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 및 치료학적으로 활성인 이의 염으로부터 선택되는 DPP-IV 억제제를 포함하는,	<p>o 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(리나글립틴) 화합물 제조 ([0201], [2479] 내지 [2482])</p> <p>o 142번 화합물(즉, 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 화합물)의 DPP IV 억제 관련한 IC₅₀이 1nM(단락 [0252])</p>
3	2형 당뇨병 치료용 약제학적 조성물이며,	당해 화합물이 DPP-IV 활성을 억제하는

		<p>능력에 의해, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물 및 상응하는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 DPP-IV 활성의 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 모든 상태 또는 질병의 치료에 적합하다. 따라서, 본 발명에 따르는 화합물이 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병 ... 과 같은 질환 또는 상태의 예방 또는 치료에 적합한 것으로 예상할 수 있다.(단락 [0253])</p>
4	<p>상기 DPP-IV 억제제의 1일 경구 용량은 5mg인 조성물</p>	<p>경구 투여의 경우 ... 바람직하게는 1 내지 100mg이 적절하며, 각각의 경우 1일 1 내지 4회 투여된다.(단락 [0256] 참조)</p>

나) 공통점 및 차이점 분석

(1) 구성요소 1과 4

구성요소 1과 4는 리나글립틴을 2.5mg 또는 5mg의 경구 투여시 용량으로, 1일 경구 용량이 5mg인 것을 내용으로 한다. 이와 대비하여, 선행발명 1에는 DPP-IV 억제제의 경구 투여용량이 1 내지 100mg이고 이를 1일 1 내지 4회로 투여한다고 기재하고 있을 뿐, 리나글립틴의 경구 투여시 용량이나 1일 경구 용량이 구성요소 1 및 4와 같이 특정하여 기재되어 있지 않다는 점에서 차이가 있다(이하 '차이점 3'이라 한다).

즉, 위 차이점 3은 리나글립틴의 1일 경구 용량을 5mg으로 한정된 점에 있다고 할 것이고, 이는 앞서 살펴본 '차이점 1'과 본질적으로 동일하다.

(2) 구성요소 2

구성요소 2와 선행발명 1의 대응 구성요소는 DPP-IV 억제제로서 리나글립틴 화합물을 사용한다는 점에서 동일하다.

(3) 구성요소 3

구성요소 3과 선행발명 1의 대응 구성요소는 2형 당뇨병 치료를 의약용도로 한다는 점에서 동일하다.

다) 진보성 부정 여부

앞서 이 사건 제18항 정정발명에 관한 차이점 1에 대한 검토에서 살펴본 바와 같이, 통상의 기술자는 선행발명 1로부터 리나글립틴의 1일 경구 용량을 5mg으로 하는 기술 구성을 용이하게 도출할 수 있다고 할 것이다.

또한, 앞서 이 사건 제18항 정정발명에 대한 검토에서 살펴본 바와 같이, 이 사건 정정발명의 명세서 기재와 원고가 제출한 추가 실험자료에 의하더라도, 리나글립틴을 1일 5mg 경구 투여했을 때 통상의 기술자가 예측할 수 있는 2형 당뇨병 치료 효과를 넘어서는 현저하거나 유리한 효과가 나타난다고 인정할 수 없다.

라) 검토 소결

이 사건 제22항 정정발명은 선행발명 1에 의하여 진보성이 부정된다.

4) 이 사건 제23항 정정발명의 진보성 유무

이 사건 제23항 정정발명은 이 사건 제18항 정정발명의 종속항으로, 메트포르민의 용량을 하루에 2회 500mg, 850mg 또는 1000mg로 한정 한 것이다. 그러나 이는 이 사건 제18항 정정발명의 메트포르민 용량의 범위에 포함되는 것으로, 앞서 차이점 2에 관하여 검토한 바와 같은 이유로 선행발명 1과 2의 결합에 의하여 통상의 기술자가 용이하게 도출할 수 있다. 더 나아가, 이 사건 제18항 정정발명에서와 마찬가지로 이 사건 제

23항 정정발명에서 한정된 메트포르민의 용량에 따른 현저한 효과가 이 사건 정정발명의 명세서 기재나 원고의 추가 실험자료에 의해 인정되지 않는다.

따라서 이 사건 제23항 정정발명은 선행발명 1과 선행발명 2의 결합에 의하여 진보성이 부정된다.

5) 소결

이 사건 제18항 및 제23항 정정발명은 선행발명 1과 선행발명 2의 결합에 의하여, 이 사건 제22항 정정발명은 선행발명 1에 의하여 각각 진보성이 부정된다(따라서 이 사건 정정발명의 나머지 무효 사유에 관하여는 나아가 판단하지 아니한다).

4. 결론

이 사건 제18, 22, 23항 정정발명을 무효로 판단한 이 사건 심결은 이와 결론을 같이 하여 적법하다. 원고의 피고들에 대한 청구는 모두 이유 없으므로 이를 기각하기로 하여 주문과 같이 판결한다.

재판장 판사 이해진

판사 김영기

판사 권보원

[별지]

선행발명들

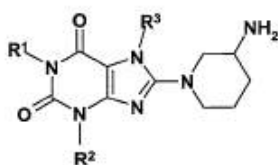
1. 선행발명 1(갑 제9호증, 한국공개특허공보 제2005-0058375호; 공개일 2005. 6. 16.)

선행발명 1은, DPP-IV를 억제하는 약리 활성을 갖는 8-[3-아미노-피페리딘-1-일]-크산틴, 이의 제조방법 및 약제로서의 용도에 관한 발명이다. 선행발명 1에는 여러 DPP-IV 억제제 화합물이 개시되어 있고, 그중 하나로 리나글립틴(화합물 142, 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴)을 제조한 예가 기재되어 있으며(단락 [2479] 내지 [2482]), 리나글립틴이 DPP-IV를 억제하는 IC₅₀ 값이 구체적으로 개시되어 있다(단락 [0252] 표 1). 또한, DPP-IV 억제제가 2형 당뇨병 치료에 사용될 수 있고, DPP-IV 억제제의 경구 투여시 용량은 1 내지 1000mg, 바람직하게는 1 내지 100mg이 적절하며, 1일 1 내지 4회 투여될 수 있고, 메트포르민과 같은 항당뇨병 성분과 함께 사용될 수 있다고 기재되어 있다(단락 [0253] 내지 [0256]). 이와 관련하여 위 공개특허공보에 기재된 주요 내용은 다음과 같다.

[0001] 본 발명은 매우 유용한 약리학적 특성, 특히 효소 디펩티딜펩티다아제-IV(DPP-IV: dipeptidyl-peptidase-IV) 활성의 억제 효과를 갖는 화학식 I의 신규한 치환된 크산틴, 이들의 호변이성체, 입체이성체 및 혼합물, 및 이들의 전구약물 및 이들의 염, 특히 무기산, 유기산, 무기 염기 또는 유기 염기와 생리학적으로 허용되는 이들의 염, 이들의 제조방법, 및 증가된 DPP-IV 활성과 연관된 질환 또는 상태를 예방 또는 치료하거나 DPP-IV 활성을 저하시킴으로써 예방하거나 경감시킬 수 있는 질환 또는 상태, 특히 I형 당뇨병 또는 II형 당뇨병을 예방 또는 치료하기 위한 이들의 용도에 관한 것이며, 또한 화학식 I의 화합물 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 제조방법에 관

한 것이다.

화학식 I



[0002]

[0201] (13) 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴,

[0246] 위에서 이미 언급한 바와 같이, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물과 생리학적으로 허용되는 이의 염은 매우 유용한 약리학적 특성, 특히 효소 DPP-IV의 억제 효과를 갖는다.

【표 1】

화합물 (실시예 번호)	DPP-IV 억제 IC ₅₀ [nM]
2(3)	2160
2(9)	264
2(12)	16
2(17)	32
2(20)	12
2(25)	4
2(27)	9
2(35)	5
2(37)	5
2(43)	6
2(51)	6
2(52)	9
2(59)	250
2(66)	22
2(80)	1
2(86)	2
2(96)	2
2(99)	1
2(100)	3
2(108)	3
2(129)	3

[0251]

[0252]

2(130)	3
2(131)	3
2(132)	1
2(135)	3
2(137)	13
2(138)	8
2(139)	4
2(142)	1
2(145)	4
2(148)	1
2(150)	1
2(151)	3
2(152)	4
2(185)	3
2(217)	4
2(247)	2
2(251)	12
2(256)	8
2(260)	13
2(264)	6
2(277)	6
2(280)	5
2(285)	3
2(287)	11
2(288)	14

[0253] 예를 들면, 실시예 2(80)의 화합물 10mg/kg을 래트에게 경구 투여하는 경우 래트의 거동에 변화가 관찰되지 않는 것으로부터 확인되는 바와 같이, 본 발명에 따라 제조된 화합물은 독성이 적다. 당해 화합물이 DPP-IV 활성을 억제하는 능력에 의해, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물 및 상응하는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 DPP-IV 활성의 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 모든 상태 또는 질병의 치료에 적합하다. 따라서, 본 발명에 따르는 화합물이 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병, 당뇨병 합병증(예: 망막증, 신장병 또는 신경병증), 대사성 산증 또는 케토시스, 반응성 저혈당, 인슐린 저항성, 대사성 증후군, 각종 원형(origin)의 이상지혈증(dyslipidaemia), 관절염, 동맥 경화 및 이와 관련된 질환, 비만, 동종 이식 및 칼시토닌-유도된 골다공증과 같은 질환 또는 상태의 예방 또는 치료에 적합한 것으로 예상할 수 있다. 또한, 이들 물질은, 예를 들면, 췌장 B-세포의 아포토시스 또는 네크로시스와 같은 B-세포 퇴화를 방지할 수 있다. 또한, 이들 물질은 췌장 세포의 작용을 향상시키거나 회복시키는데 적합하고, 췌장 B-세포의 수와 양을 증가시키는데 적합하다.

또한, 예를 들면, GLP-1 및 GLP-2와 같은 글루카곤형 펩티드의 역할 및 이들의 DPP-IV 억제와의 결합에 근거하여, 본 발명에 따르는 화합물이 특히 진정 효과 또는 불안 완화 효과를 달성하는데 적합하며, 또한 수술 또는 호르몬성 스트레스 반응 후의 이화 상태에 유리한 영향을 끼치거나, 심근 경색 후의 사망률 또는 발병률을 감소시키는데 적합한 것으로 사료된다. 또한, 당해 화합물은 위에서 언급한 효과와 연관되고 GLP-1 또는 GLP-2에 의해 매개된 모든 상태의 치료에 적합하다. 또한, 본 발명에 따르는 화합물은 이뇨제 또는 항고혈압제로 사용될 수 있으며, 급성 신부전증의 예방 및 치료에 적합하다. 또한, 본 발명에 따르는 화합물은 호흡 기도의 염증성 질환의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 당해 화합물은, 예를 들면, 과민성 대장 증후군(IRS: irritable bowel syndrome), 크론병 또는 궤양성 대장염과 같은 만성 염증성 장질환 및 궤장염의 예방 및 치료에 적합하다. 또한, 예를 들면, 대장염(colitis) 및 소장염(enteritis)과 같은 모든 종류의 위장관(gastrointestinal tract)의 손상(damage or impairment)에 사용될 수 있는 것으로 사료된다. 또한, DPP-IV 억제제 및 본 발명에 따르는 화합물이, 특히 불임이 인슐린 저항성 또는 다낭성 난소 증후군과 연관되는 경우, 불임의 치료에 사용되거나 인간 또는 포유류의 출생률의 향상에 사용될 수 있는 것으로 예상된다. 다른 한편으로, 이들 물질은 정자의 운동성에 영향을 끼치는데 적합하며, 따라서 수컷의 피임제로 사용될 수 있다. 또한, 이들 물질은 신장의 감소와 연관된 성장 호르몬의 결핍의 치료에 적합하며, 성장 호르몬이 사용될 수 있는 어떠한 증상에도 유리할 수 있다. 또한, 본 발명에 따르는 화합물은, DPP-IV에 대한 이들의 억제 효과에 근거하여, 예를 들면, 류머티즘 관절염, 다발성 경화증, 갑상선염 및 바제도병등과 같은 각종 자가면역 질환의 치료에 적합하다. 또한, 당해 화합물은 바이러스성 질환의 치료에, 예를 들면, HIV 감염에서 혈액 생성을 촉진시키기 위해 사용할 수 있고, 양성 전립성 비대증, 치은염에 사용할 수 있으며, 예를 들면, 알츠하이머병과 같은 신경결함 및 신경퇴행성 질환의 치

료에 사용될 수 있다. 또한, 기술된 화합물은 종양의 치료에, 특히 종양의 침입 및 전이의 변형에 사용될 수 있으며, 본원에서의 예로는, T-세포 림프종, 급성 림프성 백혈병, 세포를 근거로 한 췌장 암종, 기저 세포 암종 또는 유방암의 치료에 대한 이들의 용도가 있다. 다른 증상에는 발작, 각종 원형들의 허혈, 파킨슨병 및 편두통이 있다. 또한, 추가의 증상에는 모낭의 과각화증, 상피의 과각화증, 증가된 각질세포 증식, 건선, 뇌척수염, 사구체신염, 지방이상증 뿐만 아니라 모든 종류의 정신신체 질환, 우울증 및 신경정신 질환이 포함된다.

[0254] 본 발명에 따르는 화합물은 다른 활성 물질과 배합되어 사용될 수 있다. 이러한 배합에 적합한 치료제에는, 예를 들면, 항당뇨제(예: 메트포민), 설포닐우레아(예: 글리벤크라미드, 톨부타미드, 글리메피리드), 나테글리니드, 레파글리니드, 치아졸리딘디온(예: 로시글리타존, 피오글리타존), PPAR- γ 작용제(예: GI 262570) 및 길항제, PPAR- γ/α 조절제(예: KRP 297), α -글루코시다제 억제제(예: 아카보제, 보글리보즈), 다른 DPPIV 억제제, $\alpha 2$ 길항제, 인슐린 및 인슐린 동족체, GLP-1 및 GLP-1 동족체(예: 엑센딘- 4) 또는 아밀린이 포함된다. 또한, T-1095와 같은 SGLT2 억제제; 프로테인 티로신 포스파타제 1의 억제제; 예를 들면, 글루코스- 6-포스파타제 또는 과당- 1 ,6-비스포스파타제의 억제제과 같은 간에서의 조정되지 않은 글루코스 생성에 영향을 끼치는 물질; 글리코겐 포스포릴라제; 글루카곤 수용체 길항제; 및 포스포에놀 피루베이트 카복시키나아제, 글리코겐 신타아제 키나아제 또는 피루베이트 데하이드로키나아제의 억제제; HMG-CoA-환원 효소 억제제(예: simvastatin, atorvastatin), 피브레이트(예: 베자- 피브레이트, 페노피브레이트), 니코틴산 및 이의 유도체와 같은 지질 저하제; PPAR- α 작용제; PPAR-delta 작용제; ACAT 억제제[예: 아바시마이브 (avasimibe)]; 또는, 예를 들면, 이제티마이브아 같은 콜레스테롤 - 재흡수 억제제; 예를 들면, 콜레스티라민과 같은 담즙산 결합 물질 ; 회장 담즙산 전달의 억제제; 예를 들면, CETP의 억제제와 같은 HDL-상승 화합물; 또는는 ABC1의 조절제; 또는 예를 들면, 시부트라민

또는 테트라하이드로리포스타틴, 텍스펜플루라민, 엑소킨과 같은 비만 치료용 활성 물질; 카나비노이드 1 수용체의 길항제; MCH-1 수용체 길항제; MC4 수용체 길항제; NPY5 또는 NPY2 길항제; 또는 SB-418790 또는 D-9677과 같은 $\beta 3$ -작용제; 및 5HT2c 수용체의 작용제가 포함된다.

[2000] 실시예 2

[2001] 1-(2-2-[(에톡시카보닐)메톡시]-페닐-2-옥소-에틸)-3-메틸-7-(3-메틸-2-부텐-1-일)-8-(3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴

[2002] 메틸렌 클로라이드 4mℓ 중의 1-(2- 2-[(에톡시카보닐)메톡시]-페닐 -2-옥소-에틸)-3-메틸-7-(3-메틸-2-부텐-1-일)-8-[3-(3급-부틸옥시카보닐아미노)-피페리딘-1-일]-크산틴 209mg 용액을 트리플루오로아세트산 1mℓ와 합하고, 반시간 동안 주위 온도에서 교반한다. 후처리를 위해, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 포화 탄산칼륨 용액으로 세척한다. 유기상을 건조시키고, 증발시키고, 메틸렌 클로라이드/메탄올(1:0 내지 4:1)을 용리액으로 사용하는 실리카겔 컬럼을 통하여 크로마토그래피시킨다.

[2005] 다음의 화합물들을 실시예 2와 유사한 방법으로 수득한다:

[2479] (142) 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴

2. 선행발명 2(갑 제12호증, 대한내과학회지, 제57권, 제4호, 836-847면; 1999년 공개)

선행발명 2는 당뇨병 치료의 최신헌견이라는 제목의 논문으로, 메트포르민의 일일 투여량은 1g 내지 2.5g이라는 취지의 내용이 개시되어 있다(839면).

- 끝 -