

특 허 법 원

제 5 - 1 부

판 결

사 건 2021허6702 등록무효(특)
원 고 주식회사 A

대표이사 B, C

소송대리인 변리사 강춘원

피 고 주식회사 D

대표이사 E

소송대리인 변리사 박종혁, 박지호

변 론 종 결 2023. 6. 22.

판 결 선 고 2023. 8. 17.

주 문

1. 원고의 청구를 기각한다.
2. 소송비용은 원고가 부담한다.

청 구 취 지

특허심판원이 2021. 11. 25. 2021당1397호 사건에 관하여 한 심결 중 '특허 제2076337호 발명의 특허를 무효로 한다.'는 부분을 취소한다.

이 유

1. 기초사실

가. 원고의 이 사건 특허발명(갑 제1 내지 3호증)¹⁾

1) 발명의 명칭: 히알루론산 유도체 및 DNA 분획물이 포함된 히알루론산 주사용 조성물 및 이의 이용

2) 출원일/ 우선권주장일/ 등록일/ 특허등록번호: 2019. 5. 27./ 2015. 11. 24./ 2020. 2. 5./ 제2076337호

3) 청구범위(2021. 10. 12. 정정청구된 것으로서, 밑줄 친 부분이 정정된 사항이다. 이하 정정된 발명을 '이 사건 정정발명'이라 한다)

【청구항 1】 전체 조성물에 대해 1 중량% 이상 10 중량% 미만의 0.1 % 내지 200 %의 가교도를 갖는 히알루론산 유도체 및 전체 조성물에 대해 0.1 내지 4 중량%의 DNA 분획물을 포함하는 히알루론산 주사용 조성물(이하 '이 사건 제1항 정정발명'이라 하고 나머지 청구항도 같은 방식으로 부른다).

【청구항 2 및 3】 (정정청구 시 삭제)

【청구항 4】 제1항에 있어서, 상기 DNA 분획물은 폴리뉴클레오티드(Polynucleotide, PN) 및 폴리데옥시리보뉴클레오타이드(Polydeoxyribonucleotide, PDRN)로 이루어지는

1) 이 사건 특허발명과 선행발명들의 청구범위, 발명의 내용 등은 맞춤법이나 띄어쓰기 부분을 고려하지 않고 명세서에 기재된 대로 실시함을 원칙으로 한다.

군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 히알루론산 주사용 조성물.

【청구항 5 내지 9】 (정정청구 시 삭제)

【청구항 10】 제1항 및 제4항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는 점성보충용 조성물.

【청구항 11】 제1항 및 제4항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는 피부 주입용 필러.

【청구항 12 내지 14】 (정정청구 시 삭제)

4) 발명의 개요

① 기술분야

[0001] 본 발명은 미용 또는 치료 목적으로 사용하기 위한, 가교된 점탄성 히알루론산 유도체에 DNA 분획물이 포함된 히알루론산 주사용 조성물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는 특정 범위의 가교도를 갖는 히알루론산 유도체 및 DNA 분획물을 포함하는 히알루론산 주사용 조성물에 관한 것이다.

② 발명의 배경이 되는 기술

[0002] 히알루론산-기반 주사용 겔은 미용 목적, 생물학적 조직의 필링(filling) 또는 대체 목적(주름의 필링, 안면의 리모델링(remodelling of the face), 립 볼륨(lip volume)의 증가 등)으로, 및 메조테라피(mesotherapy)에 의해 피부를 재수화(rehydrate)시키는 치료에서도 다년간 사용되어 왔다.

[0003] 이와 관련하여, 생체 내 지속성(즉, 주사 부위에서 겔의 체류 시간)을 증가시키고, 그에 의해 치료 효능의 지속시간을 증가시키기 위해, 히알루론산-기반 겔의 물리화학적 안정성을 개선시키기 위한 많은 노력이 추진되었다.

[0005] DNA 분획물은 생체 적합물질인 폴리뉴클레오타이드(Polynucleotide, PN) 또는 폴리데옥시리보뉴클레오타이드(Polydeoxyribonucleotide, PDRN)이 함유된 분획물을 말한다.

DNA 분획물은 세포 간 구성 물질인 세포외 기질(ECM, Extracellular matrix) 생성을 촉진시키고, 인체 안에서 피부치유 능력을 활성화시키는 역할을 함으로써 피부 스스로 노화되고 위축된 재생능력을 회복시켜주는 기능을 하기 때문에 피부 자체의 기능성을 높여준다.

[0006] 이에, 여러 가지 필러 제품들이 개발되고 있지만, 현재까지 피부재생 효과를 가지는 기능성 히알루론산-DNA 복합 필러 제품은 없는 것으로 알려져 있다.

[0007] 또한 종래의 히알루론산 필러 제품들을 살펴보면, 히알루론산 유도체에 비가교 히알루론산을 추가로 혼합하여 사용함으로써 시술시 사용감을 좋게 조절하고 있으나, 비가교 히알루론산이 효소 반응에 의해 쉽게 분해되는 단점이 있다.

[0008] 이러한 배경하에서, 본 발명자는 기능성을 갖는 히알루론산-DNA 복합 필러제품을 개발하고자 예의 노력한 결과, 특정 조절방법으로 가교시킨 히알루론산 조성물에 DNA 분획물을 일정비율로 혼합하여 물리학적 특성(점탄성 및 압출력)이 우수하며, 히루니다제 효소 저항성까지 갖춘 히알루론산 주사용 조성물의 개발을 완성하였다.

[3] 해결하고자 하는 과제

[0009] 따라서, 본 발명의 목적은 상기와 같은 종래 기술상의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, 가교된 히알루론산에 DNA 분획물을 혼합하여 우수한 점탄성 및 압출력을 갖고, 효소 저항성을 갖춘 히알루론산 주사용 조성물 및 그 제조방법을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

[4] 과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 0.1 % 내지 200 %의 가교도를 갖는 히알루론산 유도체 및 전체 조성물에 대해 0.1 내지 50 중량%의 DNA 분획물을 포함하는 히알루론산 주사용 조성물에 관한 것이다.

[0011] 본 발명에서 사용되는 용어 "히알루론산"은 N-아세틸-D-글루코사민과 D-글루쿠론산으로 이루어진 반복 단위가 선형으로 연결되어 있는 생체 고분자 물질로서, 본 발명에서 히알루론산은 히알루론산 자체, 이의 염 또는 이들의 조합을 모두 포함하는 의미로 사용된다. 상기 히알루론산의 염은 예를 들어 히알루론산 나트륨, 히알루론산 칼륨, 히알루론산 칼

슘, 히알루론산 마그네슘, 히알루론산 아연, 히알루론산 코발트 등의 무기염과, 히알루론산 테트라부틸암모늄 등의 유기염이 모두 포함되는 것이나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서는, 히알루론산 자체, 또는 이의 염을 단독으로, 또는 히알루론산 자체, 또는 이의 염을 2종 이상 조합하여 사용할 수 있다. 본 발명에서, 상기 히알루론산의 분자량은 100,000 내지 5,000,000 Da일 수 있다.

[0012] 또한 가교된 히알루론산 유도체는 상기와 같은 히알루론산 자체 또는 이의 염을 가교제를 사용하여 가교시켜 제조할 수 있다. 가교를 위해서는, 알칼리 수용액 하에서 가교제를 사용하는 방법을 사용할 수 있다. 상기 알칼리 수용액으로는 NaOH, KOH, 바람직하게는 NaOH 수용액을 사용할 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다. 이때 NaOH 수용액의 경우 0.25N 내지 5N의 농도로 사용할 수 있다. 또한 상기 가교된 히알루론산 유도체는 주파수 0.02 내지 1 Hz의 범위에서 0.01 내지 2.0의 Tan δ 값, 복합점도는 25°C에서 10 Pa.s (1 Hz) 내지 6,000,000 Pa.s (1 Hz)를 갖는 점탄성의 히알루론산 가교물을 사용할 수 있다.

[0014] 본 발명에서 용어 "가교도(degree of crosslinking)"는 히알루론산에 대한 가교결합제의 %중량비로 정의된다. 이것은 히알루론산의 중량에 대한 가교결합제의 중량비로서 측정된다. 본 발명에서는 특히, 이러한 히알루론산의 가교도가 상기와 같은 가교제에 의한 가교를 통해 0.1 % 내지 200 %의 범위, 바람직하게는 1 % 내지 50 %의 범위를 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0015] 나아가, 본 발명에 따른 주사용 조성물에는 상기와 같이 특정 가교도를 나타내는 히알루론산 유도체와 함께, DNA 분획물이 포함된다. 본 발명에서, 상기 DNA 분획물은 예를 들면, 폴리뉴클레오티드(Polynucleotide, PN), 폴리데옥시리보뉴클레오티드(Polydeoxyribonucleotide, PDRN)으로 부터 선택될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직한 하나의 양태로서, 상기 DNA 분획물의 농도는 전체 조성물 부피에 대해 0.01 내지 20mg/ml 이고, 전체 조성물에 대해 0.1 내지 50 중량% 비율로 주사용 조성물에 포함되는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 5 내지 30 중량% 비율로 포함될 수 있다. 나아가, 본 발명에서 상기 가교된 히알루론산 유도체와 DNA 분획물의 혼합비율은 중량비로 혼합비율

로는 가교된 히알루론산 유도체 : DNA = 5.0 내지 9.99 : 0.01 내지 5.0 이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 7.0 내지 9.5 : 0.5 내지 3.0이다.

[0024] 상기 제조방법에 따라 수득한 본 발명에 따른 히알루론산 주사용 조성물은 우수한 탄성적 성질 및 압출력을 나타내며, 효소 저항성(특히, 히알루로니다제 효소 저항성)을 갖는다. 구체적인 일 실시양태에서, 본 발명의 히알루론산 조성물은 특정 가교도를 갖는 히알루론산 유도체와 DNA 분획물을 포함함으로써 주파수 1 Hz의 범위에서 $\tan(\delta)$ 값이 다른 히알루론산 유도체 및 시판되는 히알루론산 주사제보다 월등하게 보다 낮아 우수한 탄성적 특성을 가짐을 확인하였고(실시예 2, 도 1f 참조), 효소에 대한 저항성이 높아 조직 수복시 지속기간이 길어지는 특징을 나타낸다(실시예 2, 도면 5 참조)

[5] 발명의 효과

[0028] 본 발명에 따른 히알루론산 주사용 조성물 및 이의 제조방법에 의하면, 우수한 탄성적 성질 및 압출력을 나타내고 효소 저항성을 갖는 히알루론산 주사용 조성물을 제공하므로, 미용 또는 치료적인 목적으로 유용하게 사용될 수 있다.

[6] 도면의 간단한 설명

[0029] 도 1a 내지 i는 레오미터를 이용하여 실시예 1 내지 5, 비교예 1 내지 4의 주파수 별 저장탄성계수(G'), 손실점성계수(G''), $\tan(\delta)$, 복합점도(η^*) 결과값을 나타낸 도면이다. 이때, 도 1a: 비교예 1, 도 1b: 비교예 2, 도 1c: 비교예 3, 도 1d: 비교예 4, 도 1e: 실시예 1, 도 1f: 실시예 2, 도 1g: 실시예 3, 도 1h: 실시예 4, 도 1i: 실시예 5에 따른 결과를 나타낸다.

도 2a, b는 본 발명에 따른 히알루론산 주사용 조성물의 프리필드 시린지에서의 압출력을 확인하기 위한 토출하중 시험 결과를 나타내는 그래프이다.

도 3은 본 발명에 따른 히알루론산 주사용 조성물 내의 PDRN 분획물을 전기영동으로 분석한 결과이다.

도 4a 내지 d는 DNA 분획물 혼합에 따른 히알루론산 가교물의 입도분석 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 5는 히알루로니다제에 의한 히알루론산 분해로 인한 히알루론산의 시간에 따른 점도 변화를 측정한 그래프이다.

도 6a 내지 6i는 레오미터를 사용하여 실시예 및 비교예의 유동학적 특성을 비교한 그래프이다. 이때, 도 6a: 실시예 7, 도 6b: 실시예 8, 도 6c: 실시예 9, 도 6d: 실시예 10, 도 6e: 실시예 11, 도 6f: 실시예 12, 도 6g: 실시예 13, 도 6h: 실시예 14, 도 6i: 실시예 15에 따른 결과를 나타낸다.

[7] 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 실시예 1-4: DNA 분획물 포함 및 불포함 히알루론산-기반 복합 주사용 조성물의 제조

[0032] 실시예 1: 1g의 히알루론산(분자량: 약 200 내지 300만 달톤)을 10 중량% 농도로 0.25N NaOH 용액에 녹인다. 가교제는 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르(butanediol diglycidyl ether, BDDE)를 사용했다.

[0033] BDDE를 가교도 5 %에 해당하는 양을 투입한 후, 혼합하였다. 혼합된 용액을 항온수조에 넣고 가교 반응시켜 얻은 겔을 일정한 크기로 조쇄하고, 완충용액을 이용하여 세척 및 팽윤하였다. 팽윤된 겔을 분쇄 장치를 이용하여 분쇄한 후, 히알루론산 유도체를 획득하였다. 제조된 겔을 유리병(glass bottle) 내에 200mL씩 충전(pack)시킨 후, 가열 멸균한다.

[0034] 실시예 2: 히알루론산(분자량: 약 200~300만 달톤)을 10 중량% 농도로 0.25N NaOH 용액과 혼합하고, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르를 가교도 5 %에 해당하는 양을 투입한 후, 항온수조에서 가교 반응시켰다. 이후 세척 및 팽윤시킨 가교젤에 생리식염수에 녹인 PDRN분획물(12.5 mg/mL)을 전체 조성물에 대해 15% 첨가하여 1.875mg/ml PDRN을 함유하는 히알루론산 기반 PDRN 복합 겔을 조제하였다.

[0035] 실시예 3: 히알루론산(분자량: 약 200~300만 달톤)을 10 중량% 농도로 1.25N NaOH 용액과 혼합하고, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르를 가교도 5 %에 해당하는 양을 투입한 후, 항온수조에서 가교 반응시켰다. 이후 세척 및 팽윤시킨 가교젤에 생리식염수에 녹인 PDRN분획물(12.5 mg/mL)을 전체 조성물에 대해 15% 첨가하여 1.875mg/ml PDRN을

함유하는 히알루론산 기반 PDRN 복합 겔을 조제하였다.

[0036] 실시예 4: 히알루론산(분자량: 약 200~300만 달톤)을 10 중량% 농도로 2.5N NaOH 용액과 혼합하고, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르를 가교도 5 %에 해당하는 양을 투입한 후, 항온수조에서 가교 반응시켰다. 이후 세척 및 팽윤시킨 가교젤에 생리식염수에 녹인 PDRN분획물(12.5 mg/mL)을 전체 조성물에 대해 15% 첨가하여 1.875mg/ml PDRN을 함유하는 히알루론산 기반 PDRN 복합 겔을 조제하였다.

[0037] 실시예 5: 실시예 2의 가교젤과 동일한 방법으로 조제한 겔에 20mg/mL HA(분자량: 80~100만 달톤)을 전체 조성물에 대해 15 중량% 농도로 첨가하여 겔을 조제하였다.

[0038] 실험예 1: 본 발명에 의해 제조한 히알루론산 주사용 조성물(겔)의 점탄성 특성 조사

[0039] 제조된 실시예 1 내지 4 및 비교예 1 내지 3의 유동학적 특성 규명을 위하여 레오미터(rheometer)를 사용하여 분석하였다(비교예 1: LG 이브아르, 비교예 2: BNC 큐젤, 비교예 3: 갈더마 레스틸렌, 비교예 4: 휴메딕스 엘라비에).

[0040] 회전형 레오미터(Rotational Rheometer)의 분석조건

[0041] (1) 시험장비 : Rotational Rheometer (KINEXUS pro+)

[0042] (2) Frequency: 0.1 ~ 10 Hz

[0043] (3) Temperature: 25°C

[0044] (4) Strain: 5 %

[0045] (5) Measuring geometry: 20 mm plate

[0046] (6) Measuring gap: 0.5 mm

[0047] 위의 분석 조건으로 주파수별 저장탄성계수(G') , 손실점성계수(G''), $\tan(\delta)$, 복합 점도(η^*) 결과값을 도 1a-i와 표 1에 나타내었다.

[0048] [표 1]

	Frequency: 1.0 (Hz)			
	G' (Pa)	G'' (Pa)	Tan (delta)	Complex viscosity (Pa.s)
실시예 1	366	115	0.315	61
본 발명에 따른 실시예 2	1,012	120	0.118	162
실시예 3	458	116	0.254	75
실시예 4	447	136	0.304	74
실시예 5	5.6	1.5	0.260	0.9
비교예 1	390	63	0.161	63
비교예 2	705	508	0.721	138
비교예 3	502	255	0.508	90
비교예 4	278	38	0.137	45

[0049] (비교예 1: LG생명과학 이브아르, 비교예 2: BNC 큐젤, 비교예 3: 갈더마 레스틸렌, 비교예 4: 휴메딕스 엘라비에)상기 표 1 및 도 1a-i을 통해, 본 발명에 따른 실시예 2은 실시예 1, 3 및 4, 비교예 1 내지 4에 비해 높은 복합점도를 가지면서도 우수한 탄성적 성질 (보다 낮은 Tan delta)를 나타내는 것으로 판단된다. 비교예 1 내지 4를 분석하여 보면 비교예 2 및 3은 높은 복합점도를 갖는 대신 탄성적 성질이 다소 떨어지며, 비교예 1 및 4는 탄성적 성질은 좋으나, 복합점도가 낮음이 확인된다. 또한 실시예 2 내지 4에서 NaOH의 농도가 높아질수록 점탄성이 감소하는 결과를 통해 히알루론산 기반 가교젤은 2.5N 이하의 NaOH 염기성 하에서 가교시킨 후, DNA분획물과 혼합 시 가장 좋은 물성을 가짐을 확인하였다.

[0050] 실험예 2: 본 발명에 의해 제조한 히알루론산 겔의 토출하중 조사

[0051] 실시예 1 및 실시예 2의 히알루론산 조성물의 프리필드 시린지에서의 압출력을 확인하기 위하여 아래의 조건으로 토출하중 시험을 수행하였다.

[0052] 토출하중 시험의 분석조건

[0053] (1) 시험기기: Universal Testing Machine

[0054] (2) 시험속도: 30 mm/min

[0055] (3) 측정변위: 20 mm

[0056] (4) 로드셀: 200 N

[0057] (5) 시험환경: $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}$, $(45 \pm 5) \% \text{RH}$

[0058] 위의 분석조건으로 시험한 결과를 도 2 a, b에 나타내었다.

[0059] 도 2a, b에서 할 수 있는 바와 같이 본 발명에 따른 실시예 2은 히알루론산 가교 유도체만을 포함하는 실시예 1에 비해 낮은 토출하중 결과값을 나타낸다. 이를 통해 가교된 히알루론산 유도체에 DNA 분획물을 혼합하면 우수한 탄성을 나타낼 뿐만 아니라, 시술 시 중요시 되는 겔의 부드러움도 증가시킴을 확인하였다.

[0060] 실험예 3: 본 발명에 의해 제조한 히알루론산 겔의 PDRN 함유 확인 조사

[0061] 실시예 1의 히알루론산 및 본 발명에 따른 실시예 2의 히알루론산 주사용 조성물 내에 함유된 PDRN 분획물을 분석하기 위하여 전기영동을 하였다. 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0062] 도 3에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 2에 포함된 PDRN분획물(c)은 실시예 1과 혼합 전의 대조군 PDRN(a)과 비교하였을 때, 동일한 분자량을 확인하였다. 이는 히알루론산 겔이 PDRN분획물의 분자량에 영향을 미치지 않음을 나타낸다.

[0063] 실험예 4: DNA 분획물 혼합에 따른 히알루론산 유도체의 입도분석

[0064] 실시예 1-4 및 비교예 1 내지 3의 히알루론산 조성물의 입자크기와 분포도를 확인하기 위해 각 시료 3g을 증류수 15mL로 희석하여 Beckman Coulter LS Particle Size Analyzer를 이용하여 0.375 μm 에서 2000 μm 사이의 입자를 계수하였다. 그 결과를 도 4와 표 2에 나타내었다(비교예 1: LG 이브아르, 비교예 2: BNC 큐젤).

[0065] [표 2]

	평균 입자 크기(μm)
실시예 1	1064 \pm 13
실시예 2	1072 \pm 14
비교예 1	1060 \pm 15
비교예 2	924 \pm 21

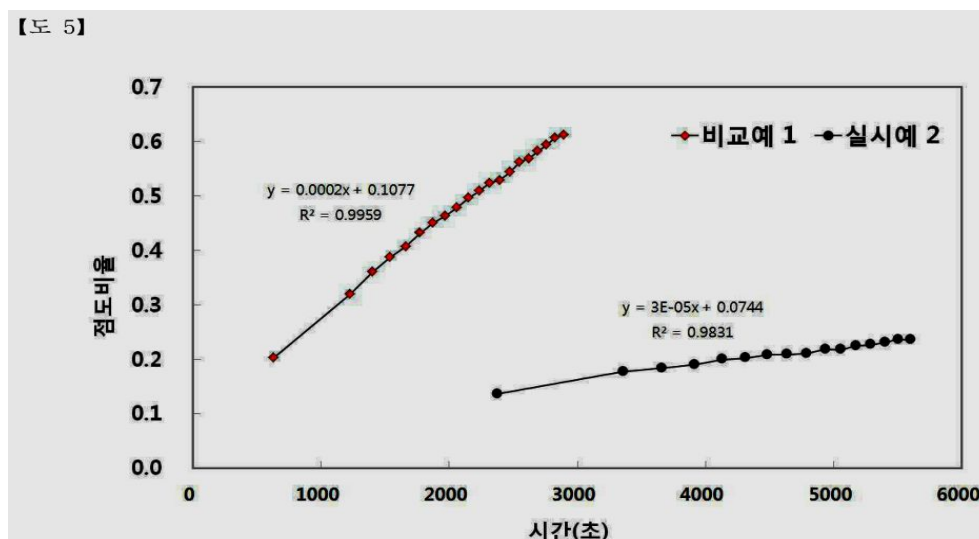
[0066] 상기 표 2 및 도 4a-d를 통해, 본 발명에 따른 실시예 2의 조성물은 비교예 1 및 2와 비교하였을 때, 입자분포도가 고르게 나타났으며, 실시예 1과 비교하였을 때, 평균 입자

크기가 유사하였다. 이 결과로 보아 DNA 분획물이 히알루론산 입자크기에는 영향을 미치지 않음을 확인하였다.

[0067] 실험예 5: 본 발명에 따른 히알루론산 유도체의 효소 저항성 조사

[0068] 실시예 2과 비교예 1(LG생명과학 이브아르)의 히알루론산 조성물을 각각 코니칼 튜브에 5g씩 넣고 100 IU/mL 히알루로니다아제를 2.5g의 양으로 넣고 균질하게 혼합한 후, 37°C 항온수조에서 반응시켰다. 시간에 따른 히알루론산의 점도 변화를 역가용 점도계를 이용하여 측정하였다. 히알루로니다아제 저항성이 높을수록 점도비율의 변화가 적다. 점도비율이 높아질수록 점도가 감소됨을 의미한다.

[0069] 그 결과를 도 5에 나타내었다.



[0070] 도 5에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 2의 조성물(HA함량: 19.8mg/ml)은 비교예 1(HA함량: 20.3mg/ml)에 비해 히알루로니다아제 처리 하에서 점도비율이 천천히 증가되는 경향(보다 낮은 기울기)을 보인다(점도비율이 높아질수록 용액의 점도가 낮아짐을 의미). 이에 따라, 본 발명의 히알루론산 유도체가 시판되고 있는 주사제인 비교예 1보다 우수한 효소 저항성을 가짐을 알 수 있다.

[0071] 실시예 6 내지 15: 가교율 및 DNA분획물의 혼합 비율에 따른 히알루론산-기반 복합 겔의 제조

[0072] 실시예 6: 히알루론산(분자량: 약 200~300만 달톤)을 10 중량% 농도로 0.25N NaOH 용액과 혼합하고, BDDE를 가교도 0.05 %에 해당하는 양을 투입한 후, 가교시킨 결과, 젤이 형성되지 않았다.

[0073] 실시예 7-9: 히알루론산(분자량: 약 200~300만 달톤)을 10 중량% 농도로 0.25N NaOH 용액과 혼합하고, BDDE를 가교도 0.1 %에 해당하는 양을 투입한 후, 혼합하였다. 이후 세척 및 팽윤시킨 가교젤에 물에 녹인 PDRN분획물(80 mg/mL)을 전체 조성물에 대해 0.1 중량%(실시예 7), 50 중량%(실시예 8), 70 중량%(실시예 9) 첨가하여 히알루론산 기반 PDRN 복합 겔을 조제하였다.

[0074] 실시예 10~12: 히알루론산(분자량: 약 200~300만 달톤)을 10 중량% 농도로 0.25N NaOH 용액과 혼합하고, BDDE를 가교도 200 %에 해당하는 양을 투입한 후, 혼합하였다. 이후 세척 및 팽윤시킨 가교젤에 물에 녹인 PDRN분획물(80 mg/mL)을 전체 조성물에 대해 0.1 중량%(실시예 10), 50 중량%(실시예 11), 70 중량%(실시예 12) 첨가하여 히알루론산 기반 PDRN 복합 겔을 조제하였다.

[0075] 실시예 13~15: 히알루론산(분자량: 약 200~300만 달톤)을 10 중량% 농도로 0.25N NaOH 용액과 혼합하고, BDDE를 가교도 400 %에 해당하는 양을 투입한 후, 혼합하였다. 이후 세척 및 팽윤시킨 가교젤에 물에 녹인 PDRN분획물(80 mg/mL)을 전체 조성물에 대해 0.1 중량%(실시예 13), 50 중량%(실시예 14), 70 중량%(실시예 15) 첨가하여 히알루론산 기반 PDRN 복합 겔을 조제하였다.

[0076] 실험예 6: 실시예 6 내지 14 히알루론산 조성물(겔)의 특성 비교

[0077] 제조된 실시예 6 내지 14는 레오미터(rheometer)를 사용하여 유동학적 특성을 비교하였다. 주파수별 저장탄성계수(G'), 손실점성계수(G''), $\tan(\delta)$, 복합점도(η^*) 결과값을 하기 도 6a-i 및 표 3에 나타내었다.

[0078] [표 3]

	Frequency: 1.0 (Hz)			
	G' (Pa)	G'' (Pa)	Tan (delta)	Complex viscosity (Pa.s)
실시예 7	407	27	0.067	65
실시예 8	507	134	0.264	84
실시예 9	139	18	0.126	22
실시예 10	468	119	0.254	77
실시예 11	506	100	0.197	82
실시예 12	317	312	0.985	71
실시예 13	290,760	124,537	0.428	50,342
실시예 14	8,226	3,446	0.419	1,420
실시예 15	3,596	1,800	0.501	640

[0079] 도 6a-i 및 표 3을 통해, 실시예 7, 실시예 8, 실시예 10 및 실시예 11가 다른 가교 젤과 비교하였을 때, 우수한 복합점도 값을 가짐과 동시에 보다 낮은 Tan delta 값이 확인되었다. 이를 통해 DNA분획물을 포함하는 히알루론산 기반 젤의 최적의 조제방법(2.5N 이하의 NaOH 사용, BDDE 가교도 0.1 % ~ 200 %, DNA 혼합비율 0.1~50 중량%)을 확인하였다.

나. 선행발명들

1) 선행발명 1(갑 제5호증)

선행발명 1은 1998. 9. 2. 공고된 유럽 등록특허공보 제0,696,219호에 게재된 '보형물을 충전하기 위한 물질로서 히알루론산 및/또는 폴리디옥시리보뉴클레오티드 기반 하이드로겔의 용도 및 얻어진 보형물'에 관한 것으로, 그 주요 내용은 다음과 같다.

[제2면 3행 내지 5행] 본 발명은 보형물, 특히 유방 보형물 및 이로부터 생성된 보형물을 위한 충전제로서 히알루론산 및/또는 폴리디옥시리보뉴클레오티드를 기반으로 하는 하이드로겔의 용도에 관한 것이다.

[제2면 31행 내지 42행] 히알루론산 및 그의 염들은 주사제로 사용될 수 있다. 또한, 히알루론산 겔은 수술 분야, 특히 안과 분야에서 사용될 수 있다.

또한, 최근에 FIDIA 연구소에서 개발한 히알루론산염의 국소 사용이 골관절염에 장기 지속

효과가 있다고 1993년 1월 3일자 Doctor's Daily에 최근에 보고되었다.

더욱이 다양한 폴리데옥시리보뉴클레오티드가 의약 원료물질로 알려져 있고, 주사제로 사용할 수 있으며, 사용상의 큰 안전성이 있다.

본 출원인은 보형물을 위한 충전 재료로서 히알루론산 또는 폴리데옥시리보뉴클레오타이드를 기반으로 하는 겔의 사용이 선행 기술의 단점을 나타내지 않는 이식물로 이끈다는 것을 이제 발견했다.

따라서, 본 발명의 의미 내에서, 히알루론산 및/또는 폴리데옥시리보뉴클레오티드를 기반으로 하는 하이드로겔은 다음과 같이 제조된 생체적합성 하이드로겔을 의미한다:

[제3면 55행 내지 58행] 하이드로겔이 히알루론산염과 폴리데옥시리보뉴클레오티드의 혼합물로부터 수득되는 경우, 폴리데옥시리보뉴클레오티드의 비율은 유리하게는 50 중량% 미만, 바람직하게는 1 내지 10 중량% 이다.

[제4면 11행 및 12행] 상기 정의된 하이드로겔은 또한 분자 사슬 사이에 가교를 생성하도록 의도된 가교에 적용될 수 있으며, 이는 상기 겔의 점성을 증가시킨다.

[청구항]

1. 보형물(prostheses), 특히 유방 보형물(mammary prostheses)의 충전 물질로서 히알루론산 및/또는 폴리데옥시리보뉴클레오타이드를 기반으로 하는 하이드로겔의 용도

4. 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 히알루론산이 가교 중합체 형태인 것을 특징으로 하는 용도.

11. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하이드로겔이 히알루론산의 염(들)과 폴리데옥시리보뉴클레오타이드의 염(들)의 하이드로겔의 혼합물이고, 폴리데옥시리보뉴클레오타이드의 염(들)은 염(들)의 총 중량의 최대 50 중량%, 바람직하게는 1 내지 10 중량% 를 나타내는 것을 특징으로 하는 용도.

2) 선행발명 2(갑 제6호증)

선행발명 2는 '미용 의학 주사'(Injections in Aesthetic Medicine, Mario

Goisis(Editor), Springe, Milano, 2014)에 게재된 NEWEST[®] 제품 설명에 관한 것으로, 피부 내 이식용으로 사용되는 점탄성 비발열 멸균 젤로서 폴리뉴클레오티드 및 히알루론산을 포함하는 주사로 판매되는 점탄성 비발열 젤을 개시하고 있다.

3) 선행발명 3(갑 제7호증)

선행발명 3은 2005. 7. 26. 공고된 미국 등록특허공보 제6,921,819호에 게재된 '다당류 가교결합, 하이드로겔의 제조, 생성된 다당류 및 하이드로겔의 용도'에 관한 것으로, 그 주요 내용은 다음과 같다.

[초록] 본 발명은 다당류의 가교 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 하나 이상의 다기능성 가교제의 작용 하에 다당류 및 이의 유도체로부터 선택된 하나 이상의 중합체를 가교시키는 방법으로서, 다기능 교차결합제가 수화 과정에서 고체상태에서 중합체와 반응한다는 특징이 있다. 본 발명은 특히 성형 또는 미용 수술에 사용될 수 있는 하이드로겔 및 겔의 제조에 적용된다.

[컬럼 1의 16 내지 25행] 하이드로겔, 특히 주사 가능한 하이드로겔은 다당류 및 이들의 유도체(특히 히알루론산, 이의 염 및 이들의 혼합물)로부터 제조되었으며, 이는 가교도가 0, 낮거나 높은 수준이다. 따라서 특허출원 EP-A-0161887은 관절염 치료를 위한 주사 가능한 하이드로겔의 용도를 설명한다. 특허출원 WO-A-96/33751 및 WO-A-00/01428은 하이드로겔을 기반으로 하는 연속상의 주사 가능한 2상 조성물을 설명한다.

[컬럼 1의 32 내지 37행] 문제의 반응은 겔/액체 반응이다. 그것의 목적은 점탄성 겔의 전구체로서 가능한 최대 균질성의 가교결합된 생성물을 생성하는 것이고, 그 점탄성 겔은 쉽게 주사할 수 있고, 가능한 한 "플레이크(flakes)" 또는 국소적 과도한 가교결합이 없는 것이다.

[컬럼 1의 44 내지 51행] 이러한 가교 중합체를 기반으로 하는 하이드로겔의 주사 성능을 최적화하는 이러한 기술적 문제를 참고하여 본 발명을 개발하게 되었다.

실제로, 본 발명은 가교 중합체가 수화 후 국소적 과도한 가교결합이 없는 매우 균질한 하이드로겔(가상적으로)을 생성하도록 가교를 수행하는 신규 방법을 제안하며, 이는 고정밀도로 주입될 수 있다.

[컬럼 2의 39행 내지 컬럼 3의 11행]

특히 사용될 수 있는 이러한 가교제는 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르(또는 1,4-비스(2,3-에폭시프로폭시)부탄 또는 1,4-비스 글리시딜옥시부탄 = BDDE), 1,2-비스(2,3-에폭시프로폭시)에틸렌 및 1-(2,3-에폭시프로필)-2,3-에폭시시클로헥산이다.

몇몇 가교제의 사용은 본 발명의 틀에서 배제되지 않는다.

1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르(BDDE)를 사용하는 것이 특히 권장된다.

문제의 상기 중합체(들)는 다당류, 이의 유도체 및 이의 혼합물로부터 선택된다. 이것은 특히 히알루론산 및 이의 염, 콘드로이틴 설페이트, 케라탄 설페이트, 헤파린, 알긴산, 전분, 카르보메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 키토산 및 이들의 혼합물로부터 선택된다.

히알루론산, 이의 염 및 이의 혼합물이 특히 바람직하다. 히알루론산 나트륨이 특히 권장된다.

상기 중합체에 대해 수행되는 가교결합은 통상의 기술자의 지식 범위 내에 있다. 각각의 중합체에 대해, 통상의 기술자는 상기 중합체의 성질에 따라 이러한 가교의 조건을 최적화하는 방법 및 최적화된 정도로 상기 가교를 수행하는 방법을 알 수 있다.

사실, 가교결합의 정도는 이 가교결합된 중합체로부터 수득된 하이드로겔이 이 주사 부위로부터 과도한 확산 없이 주입 부위에 이식된 상태를 유지하기에 충분해야 하지만,

그러나 사용, 특히 주사에 적절한 정도는 유지되어야 한다.

그러나, 본 발명에 따르면, 중합체는 상기 가교제에 의해 중합체의 히드록실기를 통해 가교된 것으로서 그 가교도는 다음과 같이 정의되는 비율이 0.10 내지 0.50 이다.

$R = \text{상기 가교제의 총 반응기 수} / \text{히알루론산 분자의 총 이당류 단위 수}$

[컬럼 3의 49 내지 55행] 가교, 정제 및 멸균 단계는 그 자체로(per se) 통상의 기술자들에

게 알려져 있다. 상기 정제는 중합체(들) 및 가교제(들)와 같은 미반응 또는 불완전 반응 생성물을 제거하기 위해 필요하다. 상기 멸균 단계는 업스트림 단계가 멸균 조건에서 수행되지 않은 경우 분명히 필요하다.

[컬럼 4의 17 내지 29행] 바람직하게는, 본 발명에 따른 충전겔은 본 발명에 따른 가교된 하이드로겔로 구성된다. 이것은 단일상이다.

본 발명의 충전겔의 베이스를 형성하는 가교결합된 하이드로겔(들)은 다소간 충전되거나 충전되지 않을 수 있다. 예를 들어, 이들은 방부제 및 해당 인체 또는 동물 신체의 구역에 존재하는 것이 유리한 기타 물질이 선택적으로 충전될 수 있다.

따라서, 본 발명의 충전겔의 적어도 연속상을 구성하는 상기 하이드로겔은 유리하게는 데옥시리보핵산(DNA)을 함유한다. 이 제품은 염증 반응을 줄이고 조직 재생을 촉진하는 것으로 알려져 있다.

[컬럼 4의 41 내지 45행] 본 발명의 충전겔은 성형 수술, 예를 들어 주름을 보다 정확하고, 더 신뢰할 수 있고, 쉬운 방식으로 충전하기 위해 사용될 수 있는데, 이는 종래 기술의 충전겔과 대조적으로 매우 균일한 주입 수준을 갖기 때문이다.

[컬럼 5의 30 내지 49행] 실시예 2

종래 기술의 공정에 의한 충전겔의 제조

미리 건조된 히알루론산 나트륨(NaHa, 분자량 $M_w \approx 2.106 \text{ Da}$) 섬유 1g을 계량하여 첫 번째 용기에 넣는다.

6.7g의 1% 수산화나트륨 용액을 NaHa 섬유를 함유하는 동일한 용기에 첨가하고 혼합물을 2시간 30분 내지 3시간 00분 동안 실온에서 균질화하면서 실온에서 방치한다.

이 단계는 NaHa 섬유가 수화되는 단계에 해당한다. 가교되지 않은 NaHa 중합체는 겔 형태로 얻어진다.

실시예 1에서 사용한 것과 동일한 가교제, 즉 BDDE 60 mg을 NaHa 겔 및 수산화나트륨 용액을 함유하는 동일한 용기에 첨가하고, BDDE를 NaHa 겔에서 기계적으로 균질화한다.

다. 이 사건 심결의 경위

1) 피고는 2021. 5. 11. 원고를 상대로, '이 사건 특허발명은 비교대상발명 1 내지 32)에 의해 진보성이 부정되고, 특허법 제42조 제3항 제1호, 같은 조 제4항 제1호 및 제2호를 위반한 사유 등으로 그 등록이 무효로 되어야 한다.'는 취지로 주장하면서 특허심판원에 그 무효심판을 청구하였고, 원고는 2021. 7. 8. 및 2021. 10. 12. 이 사건 특허발명의 청구범위를 정정하는 정정청구(이하 '이 사건 정정청구'라 한다)를 하였다.

2) 특허심판원은 위 심판청구를 2021당1397호로 심리하여 2021. 11. 25. '이 사건 정정청구를 인정하되, 이 사건 정정발명은 비교대상발명 1과 3의 결합에 의해 쉽게 발명할 수 있어 진보성이 부정된다.'는 이유로 피고의 위 심판청구를 인용하는 내용의 심결(이하 '이 사건 심결'이라 한다)을 하였다.

[인정 근거] 다툼 없는 사실, 갑 제1 내지 7호증, 을 제1호증의 각 기재, 변론 전체의 취지

2. 당사자 주장의 요지³⁾

가. 피고 주장의 요지

1) 이 사건 정정발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 사람(이하 '통상의 기술자'라 한다)은 이 사건 정정발명의 명세서로부터 DNA 분획물을 추가하여 유변학적 성질을 향상시킨다는 기술사상을 확인할 수 없다. 그리고 이 사건 정정발명의 명세서의 가교도의 의미가 원고가 주장하는 '투입가교도'로 해석되지 않으므로 통상의 기술자는 이 사건 정정발명의 정확한 가교도의 의미를 파악할 수 없고, 나아가 히알루론산 제조 과정에서 투입한 가교제의 양이 동일하더라도 가교결합의 생성 정도가 다를 수 있으므로 가교도에 따라 점탄성 특성이 달라진다는 명세서의 내용은 명확하지 않다.

2) 각각 이 사건 심결취소소송에서의 선행발명 1 내지 3과 같다.

3) 피고는 제2차 변론기일에서 이 사건 정정청구가 부적법하다는 주장을 철회하였다.

또한 이 사건 정정발명의 명세서의 실시예에 기재된 수치를 보고 이 사건 정정발명의 효과를 정확하게 이해하거나 재현할 수 없다. 따라서 이 사건 정정발명의 명세서는 통상의 기술자가 발명을 쉽게 실시할 수 있도록 기재되어 있지 않아 특허법 제42조 제3항 제1호를 위반한 사유가 있다.

2) 이 사건 정정발명 중 발명의 설명으로부터 파악되는 기술사상은 '가교공정'에 따라 제조된 하일루론산 겔의 물성이 변화한다는 것인데, 정작 특허청구범위에는 '가교공정'에 대한 기재가 누락되어 있다. 따라서 이 사건 제1항 정정발명의 발명의 설명보다 광범위한 사항을 청구하고 있는 것으로서 발명의 설명에 의해 뒷받침된다고 볼 수 없으므로, 특허법 제42조 제4항 제1호를 위반한 사유가 있다.

3) 이 사건 제1항 정정발명은 아래와 같은 이유로 선행발명 1과 3의 결합에 의해 진보성이 부정된다.

가) 선행발명 1에는 '가교된 히알루론산 유도체'와 '전체 조성물에 대해 1 내지 10 중량%를 갖는 DNA 분획물'을 포함하는 주사용 조성물이 개시되어 있고, 선행발명 3에도 성형 필터 조성물로서 '가교된 히알루론산을 포함하는 주사용 조성물'에 'DNA 분획물'을 포함할 수 있다는 것이 개시되어 있다.

나) 이 사건 제1항 정정발명의 청구항에 기재된 '전체 조성물에 대한 히알루론산 유도체의 함량'과 '히알루론산 유도체의 가교도'의 수치 범위 한정인 경우, 발명의 설명에 수치한정의 이유 또는 위 수치범위 내외에서 현저한 효과의 차이가 난다는 임계적 의의를 확인할만한 기재를 찾아볼 수 없으므로 이는 통상의 기술자가 통상적인 실험을 통해 적절히 선택할 수 있는 단순한 수치한정에 불과하다. 또한 이 사건 제1항 정정발명은 '제조방법이 기재된 물건발명'에 해당하는데, 이 사건 제1항 정정발명에서 '제조과

정에서 투입하는 가교결합제의 비율'에 의해서 최종 제조되는 물건의 구조나 성질에 어떤 영향을 미치는지를 알 수 있는 기재가 없고, 이 사건 정정발명의 우선일 전에 판매되고 있던 성형 필러 히알루론산 조성물들의 가교도가 이 사건 제1항 정정발명의 가교도의 범위와 중복되며, 통상의 기술자는 선행발명 3의 개시된 0.1 내지 0.5 비율 범위 내의 실제 가교도를 갖기 위해 가해지는 히알루론산 및 가교제의 함량을 쉽게 도출할 수 있어, 위 수치 범위를 쉽게 도출할 수 있다.

다) 이 사건 제1항 정정발명의 명세서에 기재된 데이터에 의하더라도 이 사건 제1항 정정발명의 현저한 효과가 인정되지 않는다.

4) 이 사건 제4항 정정발명은 'DNA 분획물'을 'PN 또는 PDRN'으로 한정된 것이고, 이 사건 제10, 11항 정정발명은 조성물의 용도를 '점성보충, 피부 주입용 필러'로 한정된 것이므로, 이 사건 제1항 정정발명과 마찬가지로 진보성이 부정된다.

나. 원고 주장의 요지

1) 이 사건 정정발명의 명세서는 통상의 기술자가 이 사건 정정발명을 이해하고 재현할 수 있을 정도로 기술의 구성 및 작용효과를 확인할 수 있는 실시예가 기재되어 있어 특허법 제42조 제3항 제1호를 위반한 사유가 없다.

2) 이 사건 제1항 정정발명은 그 청구범위에 대응하는 내용이 발명의 설명에 기재되어 있으므로 발명의 설명에 의해 뒷받침되므로 특허법 제42조 제4항 제1호를 위반한 사유가 없다.

3) 이 사건 제1항 정정발명은 아래와 같은 이유로 선행발명 1 내지 3에 의해 진보성이 부정되지 않는다.

가) 선행발명 1에는 히알루론산의 함량 및 DNA 분획물의 결합관계가 개시되어 있

지 않고, 이 사건 제1항 정정발명의 주사용도가 아닌 인체 내 보형물의 충전 용도가 개시되어 있을 뿐이다.

나) 선행발명 2에 개시된 제품의 성분은 비가교 히알루론산이고, 그 주된 용도가 피부미용이라는 점에서 이 사건 제1항 정정발명의 필러주사 용도와 다르다.

다) 선행발명 3은 DNA 분획물을 보조성분 정도로만 인식하고 있고 DNA 분획물과 가교 히알루론산의 함량 비율도 개시하고 있지 않다. 또한 선행발명 3의 가교도는 이 사건 제1항 정정발명의 가교도와 의미가 다르고 그 수치범위도 예시적으로만 기재하고 있으므로, 통상의 기술자가 선행발명 1에 선행발명 3을 결합하여 이 사건 제1항 정정발명을 쉽게 도출할 수 없다.

4) 이 사건 제1항 정정발명의 우수한 탄성적 성질, 압출력, 효소저항성, 일정한 입도 분포는 통상의 기술자가 예측할 수 없는 현저한 효과이다.

3. 이 사건 심결의 위법 여부

가. 이 사건 제1항 정정발명의 진보성 부정 여부

1) 관련 법리

가) 어느 특허발명의 청구범위에 기재된 청구항이 복수의 구성요소로 되어 있는 경우는 각 구성요소가 유기적으로 결합한 전체로서의 기술사상이 진보성 판단의 대상이 되는 것이지 각 구성요소가 독립하여 진보성 판단 대상이 되는 것은 아니므로, 그 특허발명의 진보성을 판단할 때는 청구항에 기재된 복수의 구성을 분해한 후 분해된 개별 구성요소들이 공지된 것인지만 따져서는 안 되고, 특유의 과제 해결원리에 기초해 유기적으로 결합된 전체로서 구성의 곤란성을 따져야 하며, 이때 결합된 전체 구성으로서의 발명이 갖는 특유한 효과도 함께 고려하여야 한다.

그리고 여러 선행기술문헌을 인용하여 특허발명의 진보성을 판단할 때는 인용되는 기술을 조합 또는 결합하면 그 특허발명에 이를 수 있다는 암시, 동기 등이 선행기술 문헌에 제시되어 있거나 그렇지 않더라도 특허발명 출원 당시의 기술수준, 기술상식, 그 기술분야의 기본적 과제, 발전경향, 업계의 요구 등에 비추어 통상의 기술자가 쉽게 그러한 결합에 이를 수 있다고 인정할 수 있으면 해당 특허발명의 진보성이 부정된다(대법원 2007. 9. 6. 선고 2005후3284 판결 참조).

나) 특허 등록된 발명이 그 출원 전에 공지된 발명이 가지는 구성요소의 범위를 수치로써 한정하여 표현한 경우에 있어, 그 특허발명의 과제 및 효과가 공지된 발명의 연장선상에 있고 수치한정의 유무에서만 차이가 있는 경우에는 그 한정된 수치범위 내에서 현저한 효과의 차이가 생기지 않는다면 그 특허발명은 통상의 기술자가 통상적이고 반복적인 실험을 통하여 적절히 선택할 수 있는 정도의 단순한 수치한정에 불과하여 진보성이 부정된다. 다만, 그 특허발명에 진보성을 인정할 수 있는 다른 구성요소가 부가되어 있어서 그 특허발명에서의 수치한정이 보충적인 사항에 불과하거나, 수치한정을 제외한 양 발명의 구성이 동일하더라도 그 수치한정이 공지된 발명과는 상이한 과제를 달성하기 위한 기술수단으로서의 의의를 가지고 그 효과도 이질적인 경우라면, 수치한정의 임계적 의의가 없다고 하여 특허발명의 진보성이 부정되지 아니한다(대법원 2010. 8. 19. 선고 2008후4998 판결 참조). 그리고 그 특허발명이 공지된 발명과 과제가 공통되고 수치한정의 유무에서만 차이가 있을 뿐이며 그 특허발명의 명세서에 한정된 수치를 채용함에 따른 현저한 효과 등이 기재되어 있지 않다면, 특별한 사정이 없는 한 그와 같이 한정된 수치범위 내에서 현저한 효과의 차이가 생긴다고 보기 어렵다(대법원 2007. 11. 16. 선고 2007후1299 판결 등 참조).

2) 이 사건 제1항 정정발명의 '가교도'의 의미

이 사건 정정발명의 정정된 명세서 기재를 바탕으로 살펴보면, 이 사건 정정발명의 '가교도'는 '히알루론산에 대한 가교결합제의 %중량비'로 기재되어 있어, 이를 $[(\text{히알루론산의 중량} / \text{가교결합제의 중량}) \times 100\%]$ 로 측정할 수 있고, 이러한 가교도와 관련하여 이 사건 정정발명의 구체적인 실시예들에서도 히알루론산에 대하여 요구되는 가교도에 따라 제조과정에서 해당하는 양의 가교제를 투입하여 히알루론산 유도체를 수득하는 것이 기재되어 있으며(식별번호 [0015], [0022] 내지 [0025], [0040] 내지 [0042] 참조), 특히 출원인이 발명을 설명하기 위하여 어떠한 용어를 특정한 의미로 사용하고자 하는 경우에 그 용어의 의미를 정의하여 사용하는 것이 허용되고, 그러한 경우에 그 용어의 의미는 명세서에 정의된 대로 해석하는 것이라 할 수 있으므로, 이 사건 정정발명의 '가교도'는 히알루론산과 가교결합제의 투입량의 비율로 해석된다.

3) 구성 대비

구성 요소	이 사건 제1항 정정발명	선행발명 1(갑 제5호증)
1	전체 조성물에 대해 1 중량% 이상 10 중량% 미만의 0.1 % 내지 200 %의 가교도를 갖는 히알루론산 유도체	<ul style="list-style-type: none"> - 보형물(prostheses), 특히 유방 보형물(mammary prostheses)의 충전 물질로서 히알루론산 및/또는 폴리데옥시리보뉴클레오타이드를 기반으로 하는 하이드로겔의 용도(청구항 1). - 상기 히알루론산이 가교 중합체 형태인 것을 특징으로 하는 용도(청구항 4).
2	및 전체 조성물에 대해 0.1 내지 4 중량%의 DNA 분획물을 포함하는	상기 하이드로겔이 히알루론산의 염(들)과 폴리데옥시리보뉴클레오타이드의 염(들)의 하이드로겔의 혼합물이고, 폴리데옥시리보뉴클레오타이드의 염(들)은 염(들)의 총 중량의 최대 50 중량%, 바람직하게는 1 내지 10 중량%를 나타내는 것을 특징으로 하는 용도(청구항 11).
3	히알루론산 주사용 조성물	히알루론산 및 그의 염들은 주사제로 사용될 수 있다. 또한, 히알루론산 겔은 수술 분야, 특히 안과 분야에서 사용될 수 있다. 또한, 최근에 FIDIA 연구소에서

	개발한 히알루론산염의 국소 사용이 골관절염에 장기 지속 효과가 있다고 1993년 1월 3일자 Doctor's Daily 에 최근에 보고되었다. 더욱이 다양한 폴리데옥시리보 뉴클레오티드가 의약 원료물질로 알려져 있고, 주사제로 사용할 수 있으며, 사용상의 큰 안전성이 있다(제2면 1행 내지 7행).
--	--

4) 공통점 및 차이점

가) 구성요소 1

구성요소 1과 선행발명 1의 대응 구성요소는 모두 가교된 히알루론산 유도체(↔가교 결합된 히알루론산 중합체)라는 점에서 공통된다.

다만 구성요소 1의 히알루론산 유도체는 중량비가 '전체 조성물에 대해 1 중량% 이상 10 중량% 미만'이고 가교도가 '히알루론산에 대한 가교결합체의 %중량비'(식별번호 [0014] 참조, 이하 '투입 가교도'라고 한다)로서 0.1 % 내지 200 %로 한정된 반면, 선행발명 1의 대응 구성요소는 히알루론산 유도체의 중량비와 가교도가 한정되어 있지 않다는 점에서 차이가 있다(이하 '차이점 1'이라 한다).

나) 구성요소 2

구성요소 2는 '전체 조성물에 대해 0.1 내지 4 중량%의 DNA 분획물'이고, 선행발명 1의 대응 구성요소는 '폴리데옥시리보뉴클레오타이드(이하 'PDRN'이라 한다)를 1 내지 10 중량%의 비율로 포함'하는 것이다. 이 사건 정정발명의 명세서에는 'DNA 분획물'이 'PN 또는 PDRN'이라고 정의되어 있으므로(식별번호 [0005], [0015]), 구성요소 2와 선행발명 1의 대응 구성요소는 '일정 중량비의 DNA 분획물을 포함'한다는 점에서 공통된다.

다만 구성요소 2는 PDRN의 중량비가 전체 조성물에 대해 '0.1 내지 4 중량%'인

반면, 선행발명 1의 대응 구성요소는 '1 내지 10 중량%'라는 구체적인 수치한정에서 차이(이하 '차이점 2'라 한다)가 있다.

다) 구성요소 3

(1) 구성요소 3과 선행발명 1의 대응 구성요소는 모두 조성물의 '주사 용도'라는 점에서 동일하다.

(2) 원고는 이에 대하여 선행발명 1의 조성물은 인체 보형물의 충전 용도로 사용되는 것이므로 주사 용도로 볼 수 없고, 통상의 기술자가 선행발명 1로부터 이 사건 제1항 정정발명의 필러 주사 용도를 쉽게 도출할 수도 없다는 취지로 주장하나, 원고의 이 부분 주장은 아래와 같은 이유로 받아들일 수 없다.

(가) 특허발명의 보호범위는 청구범위에 적혀 있는 사항에 의하여 정하여지는 것이고, 발명의 설명이나 도면 등 다른 기재에 따라 청구범위를 제한하거나 확장하여 해석하는 것은 허용되지 않는다. 따라서 이 사건 제1항 정정발명은 '주사용 조성물'로 기재되어 있으므로 그 용도가 필러 주사로 한정되는 것은 아니며 인체 삽입물의 충전용 주사 용도를 배제하는 것이라고 볼 수 없다.

(나) 설령 선행발명 1의 용도가 주사 용도에 포함되지 않는다고 하더라도, 선행발명 1에는 히알루론산 및 PDRN이 각각 주사제로 사용될 수 있다는 취지의 내용이 기재되어 있고(갑 제5호증 제2면 1행 내지 12행 참조), 선행발명 3에는 '주름 충전 등 성형 수술 용도의 히알루론산겔 주사' 용도가 개시되어 있다. 따라서 통상의 기술자라면 선행발명 1에 선행발명 3을 결합하여 신체에 히알루론산과 PDRN의 조성물을 신체에 직접 주입하는 주사 용도를 쉽게 도출할 수 있다.

5) 차이점들에 대한 검토

가) 차이점 1

차이점 1은 히알루론산 유도체의 중량비와 가교도의 수치 범위를 한정 한 것인데, 아래와 같은 사실과 사정들을 종합하여 보면, 차이점 1은 통상의 기술자가 선행발명 1과 3을 결합하여 쉽게 극복할 수 있다.

(1) 이 사건 정정발명의 명세서에는 히알루론산 유도체의 중량비를 '전체 조성물에 대하여 1 내지 10%'로, 히알루론산 유도체의 가교도를 '0.1 % 내지 200 %'의 투입 가교도로 한정 한 이유나 위 수치범위들의 내외에서 현저한 효과의 차이가 나타난다는 등의 임계적 의의를 확인할 수 있는 기재가 없다.

(2) 이 사건 제1항 정정발명의 '가교도'의 의미를 원고 주장과 같이 '투입 가교도'로 해석하는 경우, 이 사건 제1항 정정발명은 '제조방법이 기재된 물건발명'에 해당한다. 가교된 히알루론산 유도체의 경우, 제조과정에서 투입되는 가교제의 투입량 자체가 실제로 만들어지는 물건의 구조나 성질 등에 직접적인 연관성이 있는 것이 아니라 실제 가교가 얼마나 되는지 여부에 따라서 물건의 구조나 성질, 효과 등에 영향을 미칠 것으로 보이는데, 이 사건 제1항 정정발명에서 '제조과정에서 투입하는 가교결합제 중량의 비율'에 의해서 실제 가교되는 비율이 얼마나 되는지, 위 투입량 비율이 최종 제조되는 물건의 구조나 성질에 어떤 영향을 미치는지를 알 수 있는 기재가 없다.⁴⁾

▶ 선행발명 3(갑 제7호증)의 제7면 제14 내지 24행

실시에 2

종래 기술의 공정에 의한 충전겔의 제조

4) 이 사건 제1항 정정발명의 '가교도'의 의미가 제조과정에서의 히알루론산 및 가교제의 투입량의 비율(투입 가교도)로만 정의되고, 실제 가교된 정도에 관해서는 아무런 한정이 없으므로, 이 사건 제1항 정정발명은 그 청구범위에 히알루론산과 가교제가 화학적으로 전혀 반응하지 않은 경우를 포함하게 되고, 이와 같은 경우 이 사건 제1항 정정발명의 '히알루론산 유도체'는 '히알루론산'과 동일한 것이므로, 이 사건 제1항 정정발명의 '히알루론산 유도체' 및 'DNA 분획물'을 포함하는 조성물은 선행발명 1의 히알루론산과 폴리데옥시리보뉴클레오타이드를 포함하는 하이드로겔과 동일한 것으로 볼 여지도 있다.

미리 건조된 히알루론산 나트륨(NaHa, 분자량 $M_w \approx 2.106 \text{ Da}$) 섬유 1g을 계량하여 첫 번째 용기에 넣는다.

6.7g의 1% 수산화나트륨 용액을 NaHa 섬유를 함유하는 동일한 용기에 첨가하고 혼합물을 2시간 30분 내지 3시간 00분 동안 실온에서 균질화하면서 실온에서 방치한다.

이 단계는 NaHa 섬유가 수화되는 단계에 해당한다. 가교되지 않은 NaHa 중합체는 겔 형태로 얻어진다.

실시에 1에서 사용한 것과 동일한 가교제, 즉 BDDE 60mg을 NaHa 겔 및 수산화나트륨 용액을 함유하는 동일한 용기에 첨가하고, BDDE를 NaHa 겔에서 기계적으로 균질화한다.

(3) 선행발명 3에 '히알루론산 분자 중 이당류 단위의 총수에 대한 가교제 중 반응기의 총수'로 정의된 0.1 내지 0.5의 가교도가 개시되어 있을 뿐만 아니라, 선행발명 3의 실시예 2에는 히알루론산 나트륨 1g에 BDDE 60mg을 첨가하여 가교 히알루론산을 제조하는 내용이 기재되어 있는데 그 투입 가교도가 6중량%(60mg/1g)라는 점을 알 수 있으므로(갑 제7호증의 제7면 제14 내지 24행), 선행발명 3에는 이 사건 제1항 정정발명의 가교도의 수치 범위와 중복되는 가교도를 갖는 히알루론산 유도체가 이미 개시되어 있다.

(4) 뒤에서 살피는 바와 같이 이 사건 제1항 정정발명에 기재된 수치범위들의 내에서 현저한 효과의 차이가 나타난다고 보기 어려우므로, 위 수치범위들은 통상의 기술자가 통상적이고 반복적인 실험을 통하여 적절히 선택할 수 있는 단순한 수치한정에 불과하다.

나) 차이점 2

차이점 2는 DNA 분획물의 중량비를 전체 조성물에 대해 '0.1 내지 4 중량%'로 한정된 것인데, 이 사건 정정발명의 명세서에는 위 수치한정의 이유나 위 수치범위의 내에서 현저한 효과의 차이가 나타난다는 등의 임계적 의의를 확인할 수 있는 기재가

없다.

또한 선행발명 1의 대응 구성요소는 DNA 분획물의 중량비가 '1 내지 10 중량%'로서, 구성요소 2의 수치 범위와 상당 부분 중복되고, 위 수치범위 내외에서 현저한 효과의 차이가 나타난다고 보기 어려우므로, 위 수치범위는 통상의 기술자가 통상적이고 반복적인 실험을 통하여 적절히 선택할 수 있는 단순한 수치한정에 불과하다. 따라서 차이점 2는 통상의 기술자가 선행발명 1로부터 쉽게 극복할 수 있다.

6) 이 사건 제1항 정정발명의 작용효과

가) 이 사건 정정발명 중 발명의 설명에는 '상기 제조방법에 따라 수득한 본 발명에 따른 히알루론산 주사용 조성물은 우수한 탄성적 성질 및 압출력을 나타내며, 효소저항성(특히, 히알루로니다제 효소 저항성)을 갖는다.'는 내용(식별번호[0024]), '본 발명에 따른 히알루론산 주사용 조성물 및 이의 제조방법에 의하면, 우수한 탄성적 성질 및 압출력을 나타내고 효소 저항성을 갖는 히알루론산 주사용 조성물을 제공하므로, 미용 또는 치료적인 목적으로 유용하게 사용될 수 있다'는 내용(식별번호[0028]), '본 발명에 따른 실시예 2은 실시예 1, 3 및 4, 비교예 1 내지 4에 비해 높은 복합점도를 가지면서도 우수한 탄성적 성질(보다 낮은 Tan delta⁵⁾)을 나타내는 것으로 판단된다.'는 내용(식별번호[0049]) 등이 기재되어 있다. 따라서 이 사건 정정발명의 명세서로부터 추론되는 이 사건 제1항 정정발명의 효과는 '우수한 탄성적 성질, 주사 용이성(우수한 압출력) 및 효소저항성'을 가진다는 것이다.

나) 그러나 선행발명 1에 히알루론산의 가교 결합을 통해 점성을 증가시키는 것이 기재되어 있고(갑 제5호증의 번역문 제5면 7, 8행 부분 참조), 선행발명 3에는 원하는

5) 저장탄성계수(G')에 대한 손실점성계수(G'')의 상대적 비율(G''/G')을 의미한다.

부위에 확산 없이 이식되면서 동시에 주사에 적합한 하이드로겔이 기재되어 있어(갑 제7호증의 번역문 제3면 26 내지 28행 부분 참조), 이 사건 제1항 정정발명의 히알루론산 주사용 조성물의 효과는 선행발명 1, 3과 비교하여 이질적인 것이라 할 수 없다.

다) 또한 수치 한정에 따라 그 효과의 현저성이 인정되기 위해서는 그 한정된 수치의 전후로 발명의 효과에 현저한 차이가 있어야 하는데, 이 사건 정정발명의 명세서를 전체적으로 살펴볼 때, 히알루론산 유도체의 함량 범위가 1 중량% 이상 10 중량% 미만, 가교도의 범위가 0.1% 내지 200%이고, DNA 분획물 함량 범위가 0.1 내지 4 중량%일 때, 그 수치한정 범위에 특별한 기술적 의의가 있다고 볼만한 사항이 구체적으로 기재되어 있지 않고, 앞에서 본 증거들에 의해 인정되는 아래와 같은 사실과 사정들에 비추어 보면, 이 사건 제1항 정정발명에 선행발명 1, 3에서 예측할 수 없는 현저한 효과가 있다고 보기 어렵다.

(1) 이 사건 정정발명의 명세서에 기재된 실시예 및 비교예의 조성과 점탄성 수치들을 정리하면 아래 표와 같다.⁶⁾

	구성성분	가교도 (%)	PDRN용액의 중량퍼센트(%)	PDRN ^{2D} 중량(mg)	PDRN의 중량퍼센트(%)
실시예 1	가교 HA	5	-	-	-
실시예 2	가교 HA + DNA 분획물	5	15	1.875	0.1875
실시예 3		5	15	1.875	0.1875
실시예 4		5	15	1.875	0.1875
실시예 5	가교 HA + 비가교 HA	5	-	-	-
비교예 1	가교 HA	알 수 없음	-	-	-
비교예 2		알 수 없음	-	-	-
비교예 3		알 수 없음	-	-	-
비교예 4		알 수 없음	-	-	-
실시예 6	가교 HA	0.05	-	-	-
실시예 7	가교 HA + DNA 분획물	0.1	0.1	0.08	0.008
실시예 8		0.1	50	40	4
실시예 9		0.1	70	56	5.6
실시예 10		200	0.1	0.08	0.008
실시예 11		200	50	40	4
실시예 12		200	70	56	5.6
실시예 13		400	0.1	0.08	0.008
실시예 14		400	50	40	4
실시예 15		400	70	56	5.6

6) 노란색으로 표시된 부분이 이 사건 제1항 정정발명의 청구범위에 속하는 조성물이다.

[표 1, 3]	구성성분	저장탄성계수(G')	손실점성계수(G'')	Tan delta (G''/G')	복합점도
실시예 1	가교 HA	366	115	0.315	61
실시예 2	가교 HA + DNA 분획물	1,012	120	0.118	162
실시예 3		458	116	0.254	75
실시예 4		447	136	0.304	74
실시예 5	가교 HA + 비가교 HA	5.6	1.5	0.260	0.9
비교예 1	가교 HA	390	63	0.161	63
비교예 2		705	508	0.721	138
비교예 3		502	255	0.508	90
비교예 4		278	38	0.137	45
실시예 7	가교 HA + DNA 분획물	407	27	0.067	65
실시예 8		507	134	0.264	84
실시예 9		139	18	0.126	22
실시예 10		468	119	0.254	77
실시예 11		506	100	0.197	82
실시예 12		317	312	0.985	71
실시예 13		290,760	124,537	0.428	50,342
실시예 14		8,226	3,446	0.419	1,420
실시예 15		3,596	1,800	0.501	640

(2) 을 제6호증의 기재에 의하면, 필러로서 적합한 점탄성 수치는 그 사용 부위에 따라서 다르고, G' , G'' , Tan delta 등의 점탄성 수치들은 유체가 상대적으로 고체에 가까운 정도를 의미한다는 점에서도 반드시 특정 수치가 높거나 낮을수록 주사로서의 성능이 우수하다고 보기 어렵다. 따라서 이와 다른 전제에서 '높은 G' 를 우선하고 다음으로 Tan delta가 낮을수록 우수하며, 실시예 8은 비교예 3보다 G' 값이 낮지만, Tan delta 값이 낮으므로 성능이 우수하다'는 원고의 주장은 그대로 받아들이기 어렵다.

▶ 을 제6호증(대한피부항노화연구회_Volume 1_Issue 1_July 2013) 제11면

따라서 G' 이 높은 물질은 팔자주름이나 마리오네트 라인과 같은 근육의 움직임이 많은 부위에서 더 높은 지지력과 지속기간을 가지게 된다. 잔주름이나 움직임이 적은 부위에는 낮은 G' 값을 가지는 물질이 더 적합하다.

(3) 이 사건 제1항 정정발명의 청구범위에 속하는 '실시예 3, 4'의 경우 '실시예 2'와 제조과정에서 사용된 NaOH 용액의 농도에서만 차이가 있음에도 불구하고, DNA 분획물을 포함하지 않아 위 청구범위에 속하지 않는 '비교예 2, 3'보다 낮은 G' 값을 나

타내고, 위 제1항 정정발명의 청구범위의 기재의 범위를 벗어나 극히 적은 양의 DNA 분획물(0.008 중량%)을 포함하고 있을 뿐인 '실시예 7, 10'과 유사한 정도의 G' 및 복합점도 값과 높은 Tan delta 값을 나타낸다. 따라서 이 사건 제1항 정정발명에서 히알루론산 유도체의 가교도, 이의 함량 및 DNA 분획물의 함량의 수치범위의 한정으로 인하여 점탄성 특성에 있어서 선행발명 1과 3에서 예측할 수 없는 현저한 효과가 있다고 보기 어렵다.

(4) 그밖에 실시예 1과 실시예 2의 토출하중을 비교한 결과(식별번호 [0059], 도 2a, 도 2b), 실시예 2와 비교예 1, 2의 입자분포도를 비교한 결과(식별번호 [0066], 표 2), 실시예 2와 비교예 1의 히알루로니디아제 저항성을 비교한 결과(식별번호 [0070], 도 5)만으로는 토출하중, 입자분포도, 효소저항성에 관한 이 사건 제1항 정정발명의 현저한 효과를 인정하기 부족하고, 달리 이를 인정할 증거가 없다.

7) 원고의 주장에 관한 판단

원고는, 이 사건 제1항 정정발명은 그 청구항에 기재된 수치한정이 선행발명들과 상이한 과제를 달성하기 위한 기술수단으로서의 의의를 가지고 효과도 이질적이므로 진보성이 부정되지 않는다는 취지로 주장한다.

그러나 선행발명 3도 주름 충전 등의 용도로 사용되는 주사의 성능을 확보하기 위한 기술적 수단으로 가교 히알루론산 기반 조성물을 채택하고, 추가될 수 있는 유리한 성분으로 DNA를 개시하고 있다는 점에서 이 사건 제1항 발명과 다르지 않다(갑 제7호 증 초록, 컬럼 1의 44 내지 51행, 컬럼 4의 20 내지 29행, 컬럼 4의 41 내지 45행 참조).

▶ 선행발명 3(갑 제7호증)

[초록] 본 발명은 다당류의 가교 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 하나 이상의 다기능성 가교제의 작용 하에 다당류 및 이의 유도체로부터 선택된 하나 이상의 중합체를 가교시키는 방법으로서, 다기능 교차결합제가 수화 과정에서 고체상태에서 중합체와 반응한다는 특징이 있다. 본 발명은 특히 성형 또는 미용 수술에 사용될 수 있는 하이드로겔 및 겔의 제조에 적용된다.

[컬럼 1의 44 내지 46행] 이러한 가교 중합체를 기반으로 하는 하이드로겔의 주사 성능을 최적화하는 이러한 기술적 문제를 참고하여 본 발명을 개발하게 되었다.

[컬럼 4의 20 내지 29행] 본 발명의 충전겔의 베이스를 형성하는 가교결합된 하이드로겔(들)은 다소간 충전되거나 충전되지 않을 수 있다. 예를 들어, 이들은 방부제 및 해당 인체 또는 동물 신체의 구역에 존재하는 것이 유리한 기타 물질이 선택적으로 충전될 수 있다.

따라서, 본 발명의 충전겔의 적어도 연속상을 구성하는 상기 하이드로겔은 유리하게는 데옥시리보핵산(DNA)을 함유한다. 이 제품은 염증 반응을 줄이고 조직 재생을 촉진하는 것으로 알려져 있다.

[컬럼 4의 41 내지 45행] 본 발명의 충전겔은 성형 수술, 예를 들어 주름을 보다 정확하고, 더 신뢰할 수 있고, 쉬운 방식으로 충전하기 위해 사용될 수 있는데, 이는 종래 기술의 충전겔과 대조적으로 매우 균일한 주입 수준을 갖기 때문이다.

따라서 이 사건 제1항 정정발명이 선행발명들과 상이한 과제를 달성하기 위한 수단으로서 수치범위를 한정하였다고 볼 수 없고, 앞서 살펴본 바와 같이 선행발명들과 비교하여 이질적인 효과가 있다고 보기도 어려우므로 위 원고의 주장은 받아들일 수 없다.

8) 검토 결과의 정리

앞에서 살펴본 바와 같이 차이점 1, 2는 통상의 기술자가 선행발명 1에 선행발명 3을 결합하여 쉽게 극복할 수 있고, 이 사건 제1항 정정발명에 통상의 기술자가 예측할 수 없는 현저한 효과가 있다고 볼 수도 없으므로, 이 사건 제1항 정정발명은 선행발명 1과 선행발명 3에 의해 그 진보성이 부정된다.

나. 이 사건 제4, 10, 11항 정정발명의 진보성 부정 여부

1) 이 사건 제4항 정정발명은 이 사건 제1항 정정발명의 종속항으로서 DNA 분획물의 종류를 '폴리뉴클레오티드(Polynucleotide, PN) 및 폴리데옥시리보뉴클레오타이드(Polydeoxyribonucleotide, PDRN)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것'으로 한정하는 것이다.

그러나 선행발명 1에 가교된 히알루론산 및 폴리데옥시리보뉴클레오타이드를 포함하는 하이드로겔이 기재되어 있고, 위 폴리데옥시리보뉴클레오타이드는 이 사건 제4항 정정발명에서 한정된 DNA 분획물과 동일한 것이므로, 이 사건 제4항 정정발명도 이 사건 제1항 정정발명과 마찬가지로의 이유로 선행발명 1과 3의 결합에 의해 그 진보성이 부정된다.

2) 이 사건 제10항 및 제11항 정정발명은 이 사건 제1항 또는 제4항 정정발명에 따른 조성물을 포함하는 '점성보충용 조성물' 또는 '피부 주입용 필러'에 관한 것이다.

그런데 선행발명 1에 미용 및 치료용 히알루론산 기반의 하이드로겔이 기재되어 있고, 선행발명 3에 피부 미용을 위한 주사제가 기재되어 있을 뿐만 아니라, 히알루론산 기반의 하이드로겔의 피부 주입을 통한 미용 및 치료 용도는 이미 이 기술분야에 널리 알려진 것이므로 그 한정에 관한 특별한 기술적 의의를 인정할 수 없다. 따라서 이 사건 제10항 및 제11항 정정발명도 이 사건 제1항 정정발명과 마찬가지로의 이유로 선행발명 1과 3의 결합에 의해 그 진보성이 부정된다.

다. 검토결과에 정리

앞에서 살펴본 바와 같이, 이 사건 제1항, 제4항, 제10항 및 제11항 정정발명은 선행발명 1과 선행발명 3의 결합에 의해 그 진보성이 부정되므로 나머지 점에 관하여 더

나아가 살펴볼 필요 없이 그 특허등록이 무효로 되어야 한다.

4. 결 론

그렇다면 원고의 이 사건 청구는 이유 없으므로 이를 기각하기로 하여 주문과 같이 판결한다.

재판장 판사 임영우

판사 우성엽

판사 김기수