

# 특 허 법 원

## 제 5 - 1 부

### 판 결

사 건	2023허10798 거절결정(특)
원 고	A
	일본
	대표자 B
	소송대리인 특허법인(유한) 다래
	담당변리사 강승옥, 최영민
피 고	특허청장
	소송수행자 김동석, 노석철
환송전 판결	특허법원 2019. 10. 4. 선고 2019허1377 판결
환 송 판 결	대법원 2023. 3. 13. 선고 2019후11800 판결
변 론 종 결	2023. 7. 13.
판 결 선 고	2023. 8. 24.

### 주 문

1. 특허심판원이 2018. 11. 16. 2017원2375 사건에 관하여 한 심결을 취소한다.
2. 소송비용은 피고가 부담한다.

## 청 구 취 지

주문과 같다.

## 이 유

### 1. 기초 사실

가. 이 사건 출원발명(갑 제2호증, 갑 제3호증)

1) 발명의 명칭: 결정

2) 국제출원일/ 우선권 주장일/ 번역문 제출일/ 출원번호: 2010. 6. 25./ 2009. 6. 26./ 2012.

1. 6./ 제10-2012-7000526호

3) 청구범위(2017. 2. 24. 보정된 것, 갑 제3호증)

【청구항 1】 분말 X선 회절도가 CuK $\alpha$  방사선을 이용하여 얻어지는 것으로서, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 다음의 회절각 2 $\theta$ :9.4도, 9.8도, 17.2도 및 19.4도에 회절 피크를 나타내는, 2-{4-[N-(5,6-디페닐피라진-2-일)-N-이소프로필아미노]부틸옥시}-N-(메틸술포닐)아세트아미드의 I형 결정(이하 '이 사건 제1항 발명'이라 하고 나머지 청구항도 같은 방식으로 부른다).

【청구항 2, 3】 (삭제)

【청구항 4】 제1항에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는, 당뇨병성 신경 장애, 당뇨병성 괴저, 말초 순환 장애, 만성 동맥 폐색증, 간혈성 파행, 강피증, 혈전증, 폐고혈압증, 심근경색, 협심증, 사구체 신염, 당뇨병성 신증, 만성 신부전, 기관지 천식, 간질성 폐렴, 만성 폐색성 폐질환, 뇨세관 간질성 신염, 염증성 장질환, 또는 척추관 협착증에 따르는 증상의 치료제.

【청구항 5 내지 13】 (각 기재 생략)

4) 발명의 개요

㉠ 기술분야

[0001] 본 발명은, 2-{4-[N-(5,6-디페닐피라진-2-일)-N-이소프로필아미노]부틸옥시}-N-(메틸술포닐)아세트아미드(이하 '화합물 A' 또는 '셀렉시팍'이라 한다)의 신규 결정에 관한 것이다.

㉡ 배경기술

[0004] 화합물 A는, 우수한 PGI<sub>2</sub> 수용체 작동 작용을 가지며, 혈소판 응집 억제 작용, 혈관 확장 작용, 기관지근 확장 작용, 지질 침착 억제 작용, 백혈구 활성화 억제 작용 등, 여러 가지의 약효를 나타내는 것이 알려져 있다(예컨대 특허문헌 1 참조).

[0006] 상기한 바와 같이, 화합물 A가 각종 질환에 대한 치료약 등으로서 유용한 것이 알려져 있지만, 결정의 존재 유무 등에 대해서는 기재도 시사도 되어 있지 않다.

㉢ 해결하려는 과제

[0008] 본 발명은, 우수한 약효를 갖는 화합물 A의 신규 결정을 제공하는 것을 주목적으로 하는 것이다. 또한, 본 발명은, 상기 결정의 제법, 상기 결정을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물을 제공하는 것을 목적으로 하는 것이다.

㉣ 과제해결수단

[0009] 의약품 원말은, 항상 일정한 작용 효과를 기대할 수 있는 고품질의 것으로서, 공업적으로 취급하기 쉬운 형태의 것이 요구되고 있다.

[0010] 그래서 본 발명자들은 예의 연구를 거듭한 결과, 화합물 A의 신규 결정을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

[0011] 본 발명에서는, 예컨대 하기 (1)~(4)를 들 수 있다.

[0012] (1) 분말 X선 회절도가 CuK $\alpha$  방사선( $\lambda=1.54\text{\AA}$ )을 이용하여 얻어지는 것으로서, 화합물 A의 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 다음의 회절각 2 $\theta$ : 9.4도, 9.8도, 17.2

도 및 19.4도에 회절 피크를 나타내는, 화합물 A의 I형 결정(이하, 「본 발명 I형 결정」이라고 함),

[0013] (2) 분말 X선 회절도가 CuK $\alpha$  방사선( $\lambda=1.54\text{\AA}$ )을 이용하여 얻어지는 것으로서, 화합물 A의 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 다음의 회절각 2 $\theta$ : 9.0도, 12.9도, 20.7도 및 22.6도에 회절 피크를 나타내는, 화합물 A의 II형 결정(이하, 「본 발명 II형 결정」이라고 함),

[0014] (3) 분말 X선 회절도가 CuK $\alpha$  방사선( $\lambda=1.54\text{\AA}$ )을 이용하여 얻어지는 것으로서, 화합물 A의 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 다음의 회절각 2 $\theta$ : 9.3도, 9.7도, 16.8도, 20.6도 및 23.5도에 회절 피크를 나타내는, 화합물 A의 III형 결정(이하, 「본 발명 III형 결정」이라고 함),

[0015] (4) (1)~(3) 중 어느 하나에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물(이하, 「본 발명 의약 조성물」이라고 함).

#### ☐ 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 발명 I형 결정은, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 9.4도, 9.8도, 17.2도 및 19.4도에 회절 피크를 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0019] 본 발명 II형 결정은, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 9.0도, 12.9도, 20.7도 및 22.6도에 회절 피크를 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0020] 본 발명 III형 결정은, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 9.3도, 9.7도, 16.8도, 20.6도 및 23.5도에 회절 피크를 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0031] B. 본 발명 I형 결정, 본 발명 II형 결정, 본 발명 III형 결정(이하, 통합하며 「본 발명 결정」이라고 함.)의 제조

[0032] (I) 본 발명 I형 결정의 제조

[0033] 본 발명 I형 결정은, 예컨대 다음에 기재된 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0034] (1) 용해 공정

[0035~0037] 본 공정은, 화합물 A를 용매에 가열하여 용해시키는 공정이다. 본 공정에서 사용할 수 있는 용매로서는, 예컨대 알코올계 용매, (중략) 가열 온도는 용매의 종류 및 그 사용량에 따라 상이하지만, 통상 용매의 비점 이하로서, 60℃~100℃의 범위 내가 바람직하

고, 70℃~90℃의 범위 내가 특히 바람직하다.

[0039] 냉각 공정

[0040] 본 공정은, 상기 (1)의 공정에서 조제한 용액을 냉각하여 본 발명 I형 결정을 석출시키는 공정이다. 본 공정은, 가온 기능 및 교반 기능을 갖는 정석 장치를 사용하는 것이 바람직하다.

[0041] 냉각 온도(석출 결정을 채취할 때의 온도)는, -10℃~50℃의 범위 내가 적당하고, 0℃~10℃의 범위 내가 보다 바람직하다. 본 공정에서는, 상기 냉각 온도에 도달할 때까지 3시간~95시간 들여 서냉하는 것이 바람직하다.

[0043] (3) 결정 채취, 건조 공정

[0044] 본 공정은, 상기 (2)의 공정에서 얻어지는 석출 결정을 여과, 원심 분리 등 공지의 수단에 의해 채취하고, 건조시키는 공정이다.

[0047] (II) 본 발명 II형 결정의 제조

[0048] 본 발명 II형 결정은, 예컨대 다음에 기재된 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0049] (1) 용해 공정

[0050~0051] 본 공정은, 화합물 A를 용매에 가열하여 용해시키는 공정이다. 본 공정에서 사용할 수 있는 용매로서는, 예컨대 알코올계 용매, (중략) 가열 온도는 용매의 종류 및 그 사용량에 따라 상이하지만, 통상 용매의 비점 이하로서, 60℃~90℃의 범위 내가 바람직하고, 70℃~80℃의 범위 내가 특히 바람직하다.

[0053] 냉각 공정

[0054] 본 공정은, 상기 (1)의 공정에서 조제한 용액을 냉각하여 본 발명 II형 결정을 석출시키는 공정이다. 본 공정은, 가온 기능 및 교반 기능을 갖는 정석 장치를 사용하는 것이 바람직하다.

[0055] 냉각 온도(석출 결정을 채취할 때의 온도)는, -10℃~50℃의 범위 내가 적당하고, 0℃~20℃의 범위 내가 바람직하며, 0℃~10℃의 범위 내가 바람직하다.

[0057] 단, 알코올계 용매, 또는 알코올계 용매와 케톤계 용매의 혼합 용매를 이용하여 본 발명 II형 결정의 종결정을 첨가하여 냉각하거나, 또는 상기 (1)의 공정에서 조제한 용액을 급냉해야 한다. 냉각 속도는, 60℃/시간~600℃/시간의 범위 내가 적당하다.

[0058] (3) 결정 채취, 건조 공정

[0059] 본 공정은, 상기 (I) 본 발명 I 결정의 제조의 (3) 결정 채취, 건조 공정과 같은 방법에 의해 행할 수 있다.

[0060] (III) 본 발명 III형 결정의 제조

[0061] 본 발명 III형 결정은, 예컨대 다음에 기재된 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0062] (1) 용해 공정

[0063~0064] 본 공정은, 화합물 A를 용매에 가열하여 용해시키는 공정이다. 본 공정에서 사용할 수 있는 용매로서는, 예컨대 에스테르계 용매, (중략) 가열 온도는 용매의 종류 및 그 사용량에 따라 상이하지만, 통상 용매의 비점 이하로서, 40℃~90℃의 범위 내가 바람직하고, 50℃~80℃의 범위 내가 특히 바람직하다.

[0066] 냉각 공정

[0067] 본 공정은, 상기 (1)의 공정에서 조제한 용액을 냉각하여 본 발명 III형 결정을 석출시키는 공정이다. 본 공정은, 가온 기능 및 교반 기능을 갖는 정석 장치를 사용하는 것이 바람직하다.

[0068] 냉각 속도는 0.5℃/시간~120℃/시간의 범위 내가 적당하다. 냉각 온도(석출 결정을 채취할 때의 온도)는, -10℃~30℃의 범위 내가 적당하고, 0℃~20℃의 범위 내가 바람직하며, 0℃~10℃의 범위 내가 바람직하다.

[0069] (3) 결정 채취, 건조 공정

[0070] 본 공정은, 상기 (I) 본 발명 I 결정의 제조의 (3) 결정 채취, 건조 공정과 같은 방법에 의해 행할 수 있다.

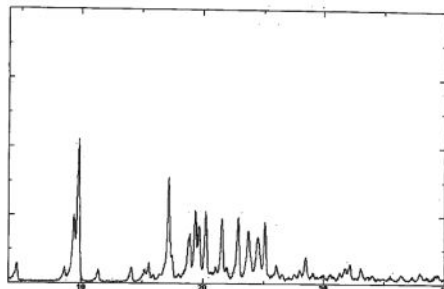
#### **▣ 실시예**

[0097]~[0099] 실시예 1 본 발명 I형 결정의 제조

화합물 A(40g)에 에탄올(440mL)을 가하여, 100℃~110℃의 유욕에서 가열하면서 교반하고, 화합물 A를 용해한 후, 에탄올(280mL)을 증류 제거하였다. 얻어진 농축액을 80℃의 수욕에서 가열 환류시키면서 1시간 교반하였다. 교반하면서 10℃까지 20시간 들여 서냉하고, 석출한 결정을 여과하여 취했다. 얻어진 결정을 소량의 에탄올(48mL)로 세정하고, 60℃에서 감압 건조하여 본 발명 I형 결정(38.93g, 97.3%)을 얻었다. 본 발명 I형 결정의 분말 X선 회

질 스펙트럼을 도 1에 도시한다.

[도 1]



[0099] 융점: 140.4℃(일본약국방, 융점 측정법 제1법)

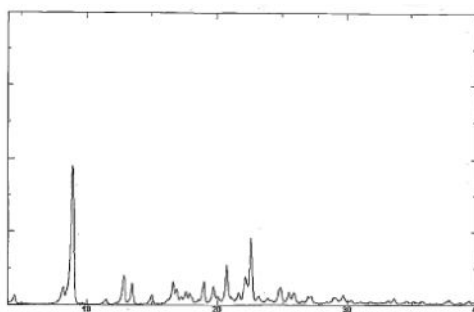
[0100]~[0101] 실시예 2 본 발명 I형 결정의 제조

화합물 A(20g)에 에탄올(99g)과 메틸에틸케톤(11g)을 가하여, 77℃로 가열하고 화합물 A를 용해한 후, 10℃까지 20시간 들여 서냉하였다. 냉각 중에, 본 발명 I형 결정을 소량 첨가하였다. 냉각 후, 석출한 결정을 여과하여 취하고, 에탄올로 세정한 후, 60℃에서 감압 건조하여 본 발명 I형 결정(18.72g, 93.6%)을 얻었다.

[0102] 실시예 3 본 발명 II형 결정의 제조

[0103] 화합물 A(100g)에 에탄올(550g)과 메틸에틸케톤(550g)을 가하여 77℃로 가열하고, 가열시 가압 여과를 행하였다. 얻어진 여과액을 교반하면서, 70℃부터 0℃까지 30분 들여 냉각하고, 0℃ 도달 후, 0℃에서 2.5시간 교반하였다. 석출 결정을 여과하여 취하고, 에탄올(200mL)로 세정 후, 감압 건조하여 본 발명 II형 결정(18.73g, 93.7%)을 얻었다. 본 발명 II형 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼을 도 2에 도시한다.

[도 2]



[0104] 융점 : 135.2℃(일본약국방, 융점 측정법 제1법)

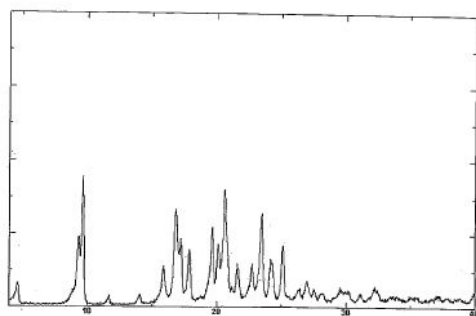
[0105] 실시예 4 본 발명 II형 결정의 제조

[0106] 화합물 A(20g)에 에탄올(99g)과 메틸에틸케톤(11g)을 가하여, 77℃로 가열하여 화합물 A를 용해한 후, 10℃까지 냉각하였다. 냉각 중에, 본 발명 II형 결정을 소량 첨가하였다. 냉각 후, 석출한 결정을 여과하여 취하고, 에탄올로 세정한 후, 60℃에서 감압 건조하여 본 발명 II형 결정(19.70g, 98.5%)을 얻었다.

[0107] 실시예 5 본 발명 III형 결정의 제조

[0108] 화합물 A(36.7g)에 초산 n-부틸(500mL)을 가하여, 75℃로 가열하고, 화합물 A를 용해한 후, 5℃까지 냉각하였다. 계속하여, 60℃로 가열하고, 5℃까지 냉각하는 조작을 행하며, 이 조작을 반복하였다. 석출한 결정을 여과하여 취하고, 초산 이소프로필(50mL)로 세정하며, 감압 건조하여 본 발명 III형 결정(29.0g, 79.0%)을 얻었다. 본 발명 III형 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼을 도 3에 도시한다.

[도 3]



[0109] 융점 : 138.0℃(일본약국방, 융점 측정법 제1법)

[0110] 이하의 시험예 1~3에서 사용한 본 발명 결정은, 다음에 기재한 방법으로 조정된 것을 사용하였다.

[0111] 본 발명 I형 결정, 본 발명 II형 결정, 본 발명 III형 결정은, 각각 실시예 2, 실시예 4, 실시예 5와 같은 방법으로 조제한 것이다.

[0112]~[0120] 시험예 1 입자 직경 측정

(1) 본 발명 결정의 입자 직경 분포의 측정

20mg의 본 발명 결정에 분산매 10mL를 가하여 섞은 후, 초음파를 이용하여 분산시켰다.



이 분산액에 대해, LA-910[(주)호리바제작소제]을 이용하여 입자 직경 분포를 구하였다. 그 결과를 표 1에 나타낸다. 또한, 분산매로서, 0.1v/v% 폴리솔베이트 80 수용액으로 화합물 A의 포화 용액을 조제하고, 여과한 것을 사용하였다.

[표 1]

	결정형	D 1 0	D 5 0	D 9 0
1	본 발명 I형 결정	5. 6	1 2. 8	2 5. 8
2	본 발명 II형 결정	5. 2	1 1. 3	2 2. 0
3	본 발명 III형 결정	4. 3	8. 0	1 4. 4

[0123] 상기 (1) 및 (2)의 결과로부터, 본 발명 I형 결정은, 다른 본 발명 II형 결정, 본 발명 III형 결정보다 입자 직경이 큰 것을 알았다.

[0124]~[0134] 시험예 2 본 발명 결정 중에 포함되는 잔류 용매 농도의 측정

본 발명 결정 중에 포함되는 잔류 용매 농도를 이하의 측정 조건을 이용하여 측정하였다. 그 결과를 표 2에 나타낸다.

[표 2]

	결정형	용매	함유량 (p p m)
1	본 발명 I형 결정	에탄올 메틸에틸케톤	3 7 1 8 2
2	본 발명 II형 결정	에탄올 메틸에틸케톤	2 1 6 9 2 4 6
3	본 발명 III형 결정	초산이소프로필 초산 n-부틸	9 3 2 7 8 1

[0135] 어느 본 발명 결정에서도, 그 결정 중에 높은 레벨의 잔류 용매를 포함하지는 않지만, 그 중에서도 본 발명 I형 결정은, 결정 중에 포함되는 잔류 용매가 다른 본 발명 II형 결정, 본 발명 III형 결정과 비교하여 가장 적다.

[0136]~[0151] 시험예 3 재결정에서의 불순물 제거 효과

본 발명 결정의 재결정 공정에서의 불순물 제거 효과를 이하의 특정 조건을 이용하여 측정하였다. (중략)

각 결정에서의 화합물 A의 순도(%) =

(각 결정에서의 화합물 A의 피크 면적)/(전체 피크 면적의 총 합)×100

다음에, 각 결정에서의 불순물 제거율(%)은 이하의 식에 의해 산출하였다.

각 결정에서의 불순물 제거율(%) =

$$[(\text{각 결정에서의 화합물 A의 순도}) - (\text{원료에서의 화합물 A의 순도})] / \{100 - (\text{원료에서의 화합물 A의 순도})\} \times 100$$

그 결과를 표 3에 나타낸다.

[표 3]

	결정형	각 결정에서의 화합물 A의 순도 (%)	각 결정에서의 불순물 제거율 (%)
	원료	98.04	
1	본 발명 I형 결정	99.51	75
2	본 발명 II형 결정	99.33	66
3	본 발명 III형 결정	98.97	47

[0152] 상기 결과로부터, 본 발명 I형 결정은, 다른 본 발명 II형 결정, 본 발명 III형 결정과 비교하여, 재결정 공정에서의 불순물 제거 효과가 높다.

[0153] 시험예 4 결정화 용매의 검토

[0155] (1) 화합물 A에 결정화 용매(표 4, 및 표 5를 참조)를 가하여, 50℃로 가열하면서 60분간 교반하고, 여과하였다. 여과 후, 여과액을 60℃로 가열하면서 30분간 교반하였다. 그 후, 교반하면서 5℃까지 11시간을 들여 서냉하고, 5℃에서 72시간 교반하여, 석출물을 여과하여 취했다. 얻어진 석출물을 20℃에서 감압 건조하였다.

[0157] 그 결과를 표 4(단일 용매에서의 검토) 및 표 5(혼합 용매에서의 검토)에 나타낸다.

[0158] 또한, 혼합 용매에서의 결정화 검토에서는, 각각의 용매를 동일 용량으로 혼합한 것을 사용하였다.

[표4]

	결정화 용매	결정형
1	tert-부틸에틸에테르	NA
2	아세톤	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
3	클로로포름	NA
4	메탄올	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
5	테트라히드로푸란	본 발명 II형 결정
6	다이소프로필에테르	NA
7	2-메틸테트라히드로푸란	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
8	에탄올	NA
9	시클로헥산	NA
10	아세트나이트릴	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
11	1,2-디클로로에탄	NA
12	플루오로벤젠	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
13	1,2-디메톡시에탄	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
14	메틸시클로헥산	NA
15	니트로에탄	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
16	1,4-디옥산	NA
17	3,3-디메틸-2-부타논	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
18	이소부탄올	NA
19	톨루엔	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
20	탄산디에틸	본 발명 III형 결정
21	초산 n-부틸	본 발명 III형 결정
22	클로로벤젠	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
23	에틸벤젠	NA
24	p-크실렌	NA
25	초산이소아밀	본 발명 III형 결정
26	초산 n-아밀	본 발명 III형 결정
27	메틸-페닐-에테르	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
28	시클로헥사논	NA
29	비스(2-메톡시에틸)에테르	본 발명 III형 결정
30	1,3,5-트리메틸벤젠	비결정
31	4-히드록시-4-메틸-2-펜타논	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
32	2,6-디메틸-4-헵타논	본 발명 III형 결정

[표5]

	결정화 용매	결정형
1	글로로포름	NA
	아세토니트릴	
2	테트라히드로푸란	본 발명 II형 결정
	시클로헥산	
3	포름산에틸	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
	물	
4	메탄올	NA
	물	
5	아세토니트릴	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
	물	
6	1,2-디메톡시에탄	본 발명 II 결정+본 발명 III형 결정
	물	
7	메탄올	본 발명 II형 결정
	물	
8	시클로헥산	본 발명 II형 결정
	1,4-디옥산	
9	2-프로판올	본 발명 II형 결정
	물	
10	시클로헥사논	NA
	테트라히드로푸란	
11	1-프로판올	본 발명 II형 결정
	물	
12	1,4-디옥산	본 발명 II형 결정
	물	
13	2-부탄올	본 발명 II형 결정
	물	
14	시클로헥사논	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
	시클로헥산	
15	1-부탄올	본 발명 II형 결정
	물	
16	시클로헥사논	본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정
	1,4-디옥산	

[0163] (2) 상기 (1)의 결정화 용매(표 4 및 표 5 참조)의 검토에서 결정이 얻어지지 않은 조건 및 그것과 유사한 조건에 대해서, 이하의 방법을 이용하여 검토를 더 행하였다. 또한 한층 더 검토를 행한 결정화 용매는, 용매의 독성, 화합물 A의 용매에 대한 용해성, 공업적으로 사용 가능한 용매인 것 등을 고려하여 선택하였다.

[0164] 화합물 A에 상기 (1)에서의 검토보다 적은 양의 결정화 용매를 가하여, 75℃로 가열하면서 교반하고, 화합물 A를 용해한 후, 계속하여 65℃로 가열하면서 5시간~8시간 교

반하였다. 그 후, 교반하면서 20℃까지 9시간 들어 서냉하고, 석출한 결정을 여과하여 취했다. 얻어진 결정을 70℃에서 감압 건조했다. 얻어진 결정에 관해서 분말 X선 회절 스펙트럼을 측정하여, 결정형을 결정하였다.

[0165]~[0167] 그 결과를 표 6에 나타낸다. 또한, 혼합 용매에서의 결정화 검토에서는, 각각의 용매를 동일한 용량으로 혼합한 것을 사용하였다.

[표 6]

	결정화 용매	결정형
1	tert-부틸메틸에테르	NA
2	디이소프로필에테르	NA
3	시클로헥산	NA
4	에탄올	본 발명 I형 결정
5	2-프로판올	본 발명 I형 결정+본 발명 III형 결정
6	에틸벤젠	본 발명 III형 결정
7	물	본 발명 I형 결정+본 발명 III형 결정
	메탄올	
8	시클로헥사논	NA
	테트라히드로푸란	

[0169] 상기 (1), (2)의 검토 결과로부터, 본 발명 II형 결정 및 본 발명 III형 결정은 여러 가지의 결정화 용매를 이용하는 것에 의해 취득할 수 있는 것을 알 수 있다.

[0170] 한편, 본 발명 I형 결정을 포함하는 결정은, 결정화 용매로서 알코올계 용매를 사용한 경우에 취득할 수 있고, 고순도의 본 발명 I형 결정은, 에탄올을 사용한 경우에 취득할 수 있었다.

#### 나. 선행발명(갑 제4호증)

2004. 2. 18. 공개된 공개특허공보 KR 10-2004-15174호에 게재된 '복소환 유도체 및 의약'에 관한 것으로, 주요 내용은 아래와 같다.

##### ㉠ 기술분야

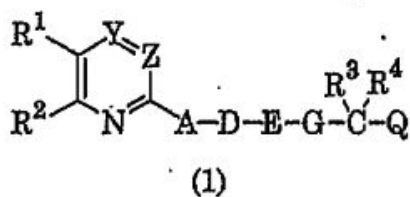
본 발명은 의약으로서 유용한 신규 복소환 유도체 또는 그 염, 및 그것을 유효 성분으로서 함유하는 PGI2 수용체 작동제에 관한 것이다(2면 2~3행).

##### ㉡ 배경기술

프로스타글란딘  $I_2$ ( $PGI_2$ )는 생체 내에서 아라키돈산으로부터 프로스타글란딘  $H_2$ ( $PGH_2$ )를 경유하여 생산되는 물질이며, 강력한 혈소판 응집 억제 작용, 혈관 확장 작용, 지질 침착 억제 작용, 및 백혈구 활성화 억제 작용 등의 다방면에 걸친 약리 효과를 갖고 있다. 따라서  $PGI_2$ 는 말초 순환 장애(예, 만성 동맥 폐색증, 간혈성 파행, 말초 동맥 색전증, 진동병, 레이노병), 전신성 에리테마토데스, 경피적 관동맥 형성술(PTCA) 후의 재폐색·재협착, 동맥 경화증, 혈전증, 당뇨병성 신경 장애, 당뇨병성 신증, 고혈압, 허혈성 질환(예, 뇌경색, 심근경색 등), 일과성 뇌허혈 발작, 사구체 신장염 등의 치료, 또는 말초 혈관 재건술 또는 혈관 신생 요법에 있어서의 혈관 형성 촉진에 유효하리라고 생각되고 있다(2면 5~11행).

#### ㉔ 발명의 설명

본 발명의 목적은 신규한  $PGI_2$  수용체 작동제, 및 신규한 복소환 유도체를 제공하는 데 있다. 본 발명자들은 상기 목적을 달성하기 위해서 여러 가지의 화합물을 합성하여, 검토하는 과정에서, 다음 화학식(1)으로 표시되는 복소환 유도체(이후, 복소환 유도체(1)라고도 함)가 우수한  $PGI_2$  수용체 작동 작용을 갖는 것을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다(2면 30~34행).



본 발명에 따른 화합물은 유리의 염기 또는 산 그대로 의약으로서 사용할 수 있지만, 공지의 방법에 의해 약학적으로 허용되는 염의 형태로 하여 사용할 수도 있다(21면 6~7행).

#### ㉔ 실시예

**실시예 84. 2-{4-[N-(5,6-디페닐피라진-2-일)-N-이소프로필아미노]부틸옥시}-N-(메틸술포닐)아세트아미드(셀렉시파)**

아르곤 분위기하에, 실시예 42에서 얻어진 2-{4-[N-(5,6-디페닐피라진-2-일)-N-이소프로필아미노]부틸옥시}초산 300mg의 무수 테트라히드로푸란 5ml 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 128mg을 첨가하고, 실온 30분 교반한 후, 30분 가열 환류하였다. 실온까지 방냉하고,

메탄술폰아미드 69mg을 첨가하여, 10분 교반한 후, 1,8-디아자비시클로[5.4.0.]-7-운데센 0.11ml를 적하하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응액을 물로 희석하고, 디에틸에테르로 추출하였다. 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하고, 잔류물을 실리카 겔의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 목적 화합물 272mg을 얻었다.

원소 분석치(C<sub>26</sub> H<sub>32</sub> N<sub>4</sub> O<sub>4</sub> S로서)

계산치(%) C : 62.88 H : 6.49 N : 11.28,

실측치(%) C : 63.06 H : 6.47 N : 10.98(53면 9~19행)

#### o 시험예 5. 원숭이 생체외(ex vivo) 혈소판 응집 억제 실험

실시에 84의 화합물을 0.3 또는 1mg/kg의 용량으로 각각 2마리의 개잡이 원숭이(Macaca fascicularis, 수컷, 3~5세)에 경구 투여하고, 투여 전 및 투여로부터 2, 4, 8시간 후에, 3.8% 시트르산 수용액을 채혈량의 1/10 함유하는 주사기를 사용하여 각 4.5ml 채혈하였다. (중략) 응집을 야기하였다. PPP를 맹검으로 하여, 혈소판 응집 측정 장치(PM8C, 메바닉스, 동경)로 혈소판 응집율을 측정하고, 약제 투여전의 응집율과 투여후의 응집율의 비교로부터 하기 식에 의해 혈소판 응집 억제율을 구하였다. 그 결과를 표 3에 나타낸다. 실시에 84의 화합물은 투여 2~8시간에 걸쳐 지속적이고 또한 용량 의존적으로 혈소판 응집을 억제하고, 약효 지속이 긴 것이 분명하다(58면 21행 내지 59면 8행).

$$\text{혈소판 응집 억제율(\%)} = 100 - (\text{약제 투여후의 응집율}) / (\text{약제 투여전의 응집율}) \times 100$$

[표 3]

시간(hr)	실시에 84의 화합물의 투여량(mg/kg)	
	0.3	1
2	28	63
4	34	40
8	19	52

#### 다. 이 사건 심결, 환송전 판결 및 환송판결의 경위

1) 특허청 심사관은 2016. 7. 5. '이 사건 제1항 내지 제11항 발명은 그 발명이 속하

는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 사람(이하 '통상의 기술자'라 한다)이 선행발명으로부터 쉽게 발명할 수 있고, 이 사건 제4항 내지 제8항 발명은 특허법 제42조 제4항 제2호의 청구범위 기재요건을 위반하였다.'라는 의견제출통지를 하였고, 원고는 2016. 9. 13. 기존의 청구항 4 내지 11을 삭제하고, 청구항 4 내지 13을 신설하는 내용의 보정서와, '이 사건 제1항 내지 제13항 발명의 결정형은 선행발명에 전혀 기재 또는 암시되어 있지 않고, 의약품 원물질로서 고품질이며 공업적으로 취급하기 용이한 형태에 해당하는 점에서 진보성이 있다.'라는 취지의 의견서를 제출하였으나, 특허청 심사관은 2017. 1. 2. '여전히 이 사건 제1항 내지 제13항 발명의 진보성 부정의 거절이유가 해소되지 아니하였다.'는 이유로 이 사건 출원발명에 대해 거절결정을 하였다.

2) 이에 원고는 2017. 2. 24. 청구항 2 및 3을 삭제하는 내용의 보정서와 의견서를 제출하면서 재심사를 청구하였으나, 특허청 심사관은 2017. 4. 14. '이 사건 제1항, 제4항 내지 제13항 발명은 2016. 7. 5. 의견제출통지서의 거절이유를 여전히 해소하지 못하였다.'는 이유로 이 사건 출원발명에 대해 거절결정을 하였다.

3) 이후 원고는 2017. 5. 16. 특허심판원에 피고를 상대로 '이 사건 출원발명은 선행발명에 의하여 쉽게 발명할 수 없어 진보성이 인정되므로 특허등록이 되어야 한다.'고 주장하면서 거절결정불복심판(2017원2375)을 청구하였으나, 특허심판원은 2018. 11. 16. '이 사건 제4항 발명은 선행발명에 의하여 진보성이 부정된다.'고 판단하여 원고의 위 심판청구를 기각하는 심결(이하 '이 사건 심결'이라 한다)을 하였다.

4) 원고는 이에 불복하여 특허법원에 이 사건 심결의 취소를 구하는 소를 제기하였는데(특허법원 2019허1377), 특허법원은 2019. 10. 4. 선행발명에 의해 이 사건 제1항 및 제4항 발명의 진보성이 부정된다고 보아 원고의 청구를 기각하는 판결(이하 '이 사



건 환송전 판결'이라 한다)을 하였다.

5) 원고는 이에 불복하여 2019. 10. 25. 대법원에 상고하였는데(대법원 2019후11800), 대법원은 2023. 3. 13. '피고가 제출한 자료만으로는 통상의 기술자가 선행발명에 의하여 이 사건 제1항 및 제4항 발명을 쉽게 발명할 수 있다고 단정하기 어렵다.'는 이유로 이 사건 환송전 판결을 파기하고 사건을 특허법원에 환송하는 취지의 판결(이하 '이 사건 환송판결'이라 한다)을 하였다.

[인정근거] 다툼 없는 사실, 이 법원에 현저한 사실, 갑 제1 내지 22호증, 을 제1 내지 13호증의 각 기재, 변론 전체의 취지

## 2. 이 사건 심결의 위법 여부

### 가. 원고 주장의 요지

1) 이 사건 출원발명은 다른 결정형보다 우수한 효과를 갖는 화합물 A의 신규한 I형 결정에 관한 것으로, 분말 X선 회절 스펙트럼에서의 특정 피크값들에 의해 한정된 결정형을 기술적 구성으로 하고 있다. 반면, 선행발명에는 화합물 A의 결정형이 개시되어 있지 않은데, 어떤 화합물의 특정 결정형은 그 구조 및 특성은 물론, 존재 여부조차 예측이 불가능하고, 화합물 A의 I형 결정의 경우 구체적인 결정화 조건이나 제조방법을 찾아내는 데에 수많은 실험과 시행착오가 필요하다. 따라서 통상의 기술자라도 선행발명으로부터 이 사건 출원발명의 I형 결정을 도출해낼 수 없다.

2) 이 사건 출원발명의 명세서에 따르면 화합물 A의 I형 결정은 통상의 기술자가 선행발명으로부터 예측하기 어려운 큰 입자 직경, 낮은 잔류 용매 농도, 재결정에서의 불순물 농도, 높은 안정성에 있어서 선행발명에 비해 양적으로 현저한 효과를 가진다.

3) 따라서 이 사건 출원발명은 선행발명에 의하여 진보성이 부정되지 않는다. 그럼

에도 이와 달리 판단한 이 사건 심결은 위법하므로 취소되어야 한다.

#### 나. 관련 법리

1) 발명의 진보성 유무를 판단할 때에는 적어도 선행기술의 범위와 내용, 진보성 판단의 대상이 된 발명과 선행기술의 차이 및 통상의 기술자의 기술수준에 대하여 증거 등 기록에 나타난 자료에 기하여 파악한 다음, 통상의 기술자가 특허출원 당시의 기술수준에 비추어 진보성 판단의 대상이 된 발명이 선행기술과 차이가 있음에도 그러한 차이를 극복하고 선행기술로부터 그 발명을 쉽게 발명할 수 있는지를 살펴보아야 한다. 이 경우 진보성 판단의 대상이 된 발명의 명세서에 개시되어 있는 기술을 알고 있음을 전제로 하여 사후적으로 통상의 기술자가 그 발명을 쉽게 발명할 수 있는지를 판단하여서는 아니 된다(대법원 2009. 11. 12. 선고 2007후3660 판결, 대법원 2016. 11. 25. 선고 2014후2184 판결 등 참조).

2) 의약화합물의 제제설계(製劑設計)를 위하여 그 화합물이 다양한 결정 형태 즉 결정다형(polymorph)을 가지는지 등을 검토하는 다형체 스크리닝(polymorph screening)은 통상 행해지는 일이다. 의약화합물 분야에서 선행발명에 공지된 화합물과 화학구조는 동일하지만 결정 형태가 다른 특정한 결정형의 화합물을 청구범위로 하는 이른바 결정형 발명의 진보성을 판단할 때에는 이러한 특수성을 고려할 필요가 있다. 하지만 그것만으로 결정형 발명의 구성의 곤란성이 부정된다고 단정할 수는 없다. 다형체 스크리닝이 통상 행해지는 실험이라는 것과 이를 통해 결정형 발명의 특정한 결정형에 쉽게 도달할 수 있는지는 별개의 문제이기 때문이다. 한편 결정형 발명과 같이 의약화합물 분야에 속하는 발명은 구성만으로 효과의 예측이 쉽지 않으므로 구성의 곤란성을 판단할 때 발명의 효과를 참작할 필요가 있고, 발명의 효과가 선행발명에 비하여 현저

하다면 구성의 곤란성을 추론하는 유력한 자료가 될 수 있다.

결정형 발명의 구성의 곤란성을 판단할 때에는, 결정형 발명의 기술적 의의와 특유한 효과, 그 발명에서 청구한 특정한 결정형의 구조와 제조방법, 선행발명의 내용과 특징, 통상의 기술자의 기술수준과 출원 당시의 통상적인 다형체 스크리닝 방식 등을 기록에 나타난 자료에 기초하여 파악한 다음, 선행발명 화합물의 결정다형성이 알려졌거나 예상되었는지, 결정형 발명에서 청구하는 특정한 결정형에 이를 수 있다는 가르침이나 암시, 동기 등이 선행발명이나 선행기술문헌에 나타나 있는지, 결정형 발명의 특정한 결정형이 선행발명 화합물에 대한 통상적인 다형체 스크리닝을 통해 검토될 수 있는 결정다형의 범위에 포함되는지, 그 특정한 결정형이 예측할 수 없는 유리한 효과를 가지는지 등을 종합적으로 고려하여, 통상의 기술자가 선행발명으로부터 결정형 발명의 구성을 쉽게 도출할 수 있는지를 살펴보아야 한다(대법원 2022. 3. 31. 선고 2018후10923 판결 참조).

3) 결정형 발명의 효과가 선행발명 화합물의 효과와 질적으로 다르거나 양적으로 현저한 차이가 있는 경우에는 진보성이 부정되지 않는다(대법원 2011. 7. 14. 선고 2010후2865 판결 등 참조). 결정형 발명의 효과의 현저성은 그 발명의 명세서에 기재되어 통상의 기술자가 인식하거나 추론할 수 있는 효과를 중심으로 판단하여야 하고, 만일 그 효과가 의심스러울 때에는 그 기재 내용의 범위를 넘지 않는 한도에서 출원일 이후에 추가적인 실험 자료를 제출하는 등의 방법으로 그 효과를 구체적으로 주장·증명하는 것이 허용된다(대법원 2021. 4. 8. 선고 2019후10609 판결 등 참조).

#### **다. 이 사건 제1항 발명 및 제4항 발명의 진보성 부정 여부**

##### **1) 이 사건 제1항 발명과 선행발명의 구성 대비**

이 사건 제1항 발명의 각 구성요소와 선행발명의 대응구성은 아래 표와 같다.

이 사건 제1항 발명	선행발명
<p>분말 X선 회절도가 CuK<math>\alpha</math> 방사선을 이용하여 얻어지는 것으로서, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 다음의 회절각 2<math>\theta</math> : 9.4도, 9.8도, 17.2도 및 19.4도에 회절피크를 나타내는, 2-{4-[N-(5,6-디페닐피라진-2-일)-N-이소프로필아미노]부틸옥시}-N-(메틸술포닐)아세트아미드 I형 결정</p>	<p>· 2-{4-[N-(5,6-디페닐피라진-2-일)-N-이소프로필아미노]부틸옥시}-N-(메틸술포닐)아세트아미드(실시예 84)</p> <p>· 원숭이 생체 외 혈소판 응집 억제 실험 결과 실시예 84의 화합물이 지속적이고 용량 의존적인 혈소판 응집 억제 효과를 나타냄(시험예 5)</p>

## 2) 공통점 및 차이점

이 사건 제1항 발명과 선행발명은 의약 활성성분인 셀렉시팍 화합물을 제공한다는 점에서 공통된다.

다만, 이 사건 제1항 발명은 셀렉시팍 화합물의 X선 회절 분석 결과 회절각(2 $\theta$ )이 9.4, 9.8, 17.2 및 19.4°로 특징된 I 형 결정형인데 비하여, 선행발명에는 셀렉시팍 결정의 존재 유무에 관한 기재가 없다는 점에서 차이가 있다.

## 3) 차이점에 대한 검토

앞서 든 사실관계와 변론 전체의 취지에 의하여 알 수 있는 다음과 같은 사정에 의하면, 상기 차이점은 통상의 기술자가 선행발명으로부터 쉽게 극복할 수 있다고 볼 수 없다.

가) 이 사건 출원발명의 명세서에 의하면, 이 사건 출원발명은 항상 일정한 작용 효과를 기대할 수 있는 공업적으로 취급하기 쉬운 형태인 셀렉시팍의 신규한 결정을 제공하는 것을 목적으로 하는 발명으로, 셀렉시팍의 결정다형으로 I 내지 III형을 제시하고 있다. 이 사건 출원발명의 명세서 및 추가실험자료에 의하면 셀렉시팍의 결정다형

중 이 사건 제1항 발명의 I형 결정은 II, III형 결정보다 입자 직경이 크고, 결정 중에 포함되는 잔류 용매의 농도가 적으며, 재결정 공정에서의 불순물 제거 효과가 높고, 안정성이 높음을 알 수 있다.

나) 선행발명은 셀렉시팍의 화합물을 개시하고 있는데 그 형태가 결정형(crystal form)인지 무정형(amorphous form)인지에 대하여는 밝히지 않았고, 이 사건 제1항 발명의 출원 당시 셀렉시팍이 다양한 결정 형태(결정다형성)를 가진다는 점 등이 알려져 있었다고 볼만한 자료도 없다. 선행발명에 개시된 셀렉시팍 화합물과 이 사건 제1항 발명이 청구하는 I형 결정은 각각의 형태를 도출하기 위한 출발물질은 물론 용매, 온도, 시간 등의 구체적인 결정화 공정 변수가 상이한데, 피고가 제출한 출원 당시의 통상적인 다형체 스크리닝 방식에 관한 자료만으로는 통상의 기술자가 결정화 공정 변수를 적절히 조절하거나 통상적인 다형체 스크리닝을 통해 선행발명으로부터 위와 같은 특성을 갖는 I형 결정형을 쉽게 도출할 수 있는지 분명하지 않다.

다) 이 사건 출원발명의 명세서에는 셀렉시팍의 I 내지 III형 결정의 입자직경, 잔류 용매 농도, 재결정 공정에서의 불순물 제거 효과 등에 대한 구체적인 실험 결과가 기재되어 있다. 그 중 입자 직경(D90)에 관하여 보면, 이 사건 제1항 발명인 I형 결정은 25.8 $\mu$ m, II형 결정은 22.0 $\mu$ m, III형 결정은 14.4 $\mu$ m로서 I형 결정이 II, III형 결정에 비하여 큰 입자 직경을 가지고 있음을 알 수 있다. 잔류 용매량과 관련하여서는, I형 결정형은 453ppm, II형 결정은 2,415ppm, III형 결정은 2,874ppm로서 I형 결정이 II, III형 결정에 비하여 잔류 용매가 가장 적다. 재결정에서의 불순물 제거 효과와 관련하여서는, I형 결정의 불순물 비율은 0.11%, II형 결정은 0.14%, III형 결정은 0.46%로서 I형 결정이 II, III형 결정에 비하여 재결정 공정에서의 불순물 제거 효과가 가장 높다. 또한

통상의 기술자는 이 사건 출원발명의 명세서를 보고 선택시팍 결정형의 안정성을 이 사건 출원발명의 효과로 인식할 수 있을 것으로 보이는데, 안정성에 관한 추가실험결과에 의하면, 습도 가혹시험과 열 가혹시험 결과에서 모두 I형 결정이 III형 결정에 비하여 안정성이 우수하였음을 알 수 있다. 그런데 선행발명에는 입자 직경, 잔류 용매량, 재결정에서의 불순물 제거 효과, 안정성 등과 관련하여 III형 결정 수준의 효과를 나타내는 선택시팍의 결정형조차 공지되어 있지 않다는 점을 고려하면, 피고가 제출한 자료만으로는 III형 결정 또는 II형 결정에 비해 우수한 위와 같은 I형 결정의 효과를 선행발명으로부터 예측할 수 있는 정도라고 단정하기는 어려워 보인다.

라) 결국 이 사건 출원발명의 명세서에 개시된 발명의 내용을 이미 알고 있음을 전제로 하여 사후적으로 판단하지 않는 한, 피고가 제출한 자료만으로는 통상의 기술자가 선행발명에 의하여 이 사건 제1항 발명 및 제1항 발명의 결정을 유효성분으로 하는 이 사건 제4항 발명을 쉽게 발명할 수 있다고 단정하기는 어렵다.

#### **4) 소결**

앞서 본 바와 같이 이 사건 제1항 발명과 선행발명 사이에 존재하는 차이점은 통상의 기술자가 선행발명으로부터 쉽게 극복할 수 있다고 볼 수 없으므로, 이 사건 제1항 및 제4항 발명은 선행발명에 의하여 그 진보성이 부정되지 않는다. 따라서 이와 결론을 달리한 이 사건 심결은 위법하다.

### **3. 결 론**

그러므로 원고의 이 사건 청구는 이유 있으므로 이를 인용하기로 하여 주문과 같이 판결한다.

재판장      판사      임영우

         판사      우성엽

         판사      김기수