

mRNA诉讼案件回顾之一：Moderna v. Arbutus

前文中《[mRNA诉讼案件概览及专利布局分析](#)》，我们梳理归纳了mRNA疫苗领域相关的专利诉讼情况，并针对mRNA分子和阳离子脂质（LNP）递送载体这两个细分领域进行了简单总结。作为专利律师，我们对文中各案也予以关注，其中，Moderna与Arbutus之间的纠纷历时最长，可得资料最多，因而成为该领域诉讼的研究样本。希望借由对该案当事双方的诉讼行为、诉讼策略、以及相关诉讼结果的分析，为国内相关研发机构提供一定参考和借鉴。



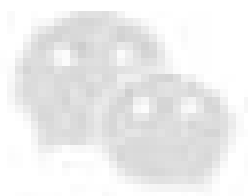
一、诉讼源起

Moderna和Arbutus之间的专利纠纷明面上始于2018年2月。彼时，Arbutus刚刚宣称在一场历时两年多的诉讼中获胜，如愿终止了其与第三方公司之间的专利交叉许可协议。这份协议原本构成Moderna有权使用Arbutus名下LNP技术的重要基石。Moderna迅速做出反应，在协议终止的当月、次月以及第二年1月（即2018年2月、3月和2019年1月）分别针对Arbutus名下的US9404127（下文称为127号专利）、US9364435（下文称为435号专利）和US8058069（下文称为069号专利）的有效性相继发起挑战。



二、诉讼历程

如下图所示，127号、435号和069号专利的挑战均先后经过向美国专商局审判和上诉委员会（PTAB）提起多方复审（IPR）以及向联邦巡回上诉法院（CAFC）提起上诉的复杂程序。



此图片来自微信公众平台
未经允许不可引用

目前，三件专利分别处于如下状态：127号专利被全部无效，435号专利经限缩后部分有效，069号专利全部有效。其中，127号专利上诉程序尚未完结，因此全部无效的决定尚未最终生效；435号和069号专利有效的决定已得到CAFC判决支持。虽然仍存在Moderna向美国最高法院申请再审这一不确定因素，但鉴于再审启动的非必然性及其成功率，435和069号专利的稳定性已经获得极大地保证。

专利权人Arbutus的判断显然也相同。具体表现为，其于2022年2月正式起诉Moderna在售的mRNA疫苗（mRNA-1273，商品名Spikevax）构成专利侵权，侵权对象为435号专利、069号专利，以及其他四件专利（US8492359、US8822668、US11141378、US9504651）。目前处于无效决定上诉阶段的127号专利未被Arbutus作为侵权起诉的权利基础，这显然是为了避免两场同步进行的诉讼之间可能存在对彼此不利的干扰。

Arbutus起诉的6件专利分属于两个专利家族。其中，651号专利保护的對象是LNP组合物的制备工艺和专用设备，没有中国同族。另外5件专利实际上都是069号专利的分案或续案，均要求保护包含核酸与LNP的组合物，彼此之间仅仅在各组分的数值范围上存在些微差异，属于典型的“专利丛林”式保护策略。值得注意的是，069号专利具有相应的中国同族专利（ZL200980122413.4），其涵盖的组分数值范围更宽，保护范围甚至大于069号专利。该专利在中国的保护期限至2029年4月方截止，因此构成我们重点关注的对象。

作为核心专利，069专利的权利要求1的中译文如下所示，其保护的实质上是一种包含核酸与四组分脂质的组合物，其中四种脂质组分均限定有具体的数值范围：

权利要求1：“一种核酸-脂质颗粒，包含：

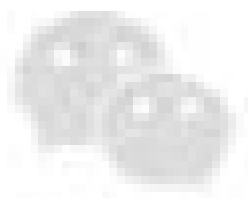
(a) 核酸；

(b) **阳离子脂质**，其占所述颗粒中存在的总脂质的**50 mol%至65 mol%**；

(c) 非阳离子脂质，其包括磷脂和胆固醇或其衍生物的混合物，其中所述**磷脂**占所述颗粒中存在的总脂质的**4 mol%至10 mol%**（注：相应的中国同族专利为**3 mol%至15 mol%**），和**胆固醇或其衍生物**占所述颗粒中存在的总脂质的**30 mol%至40 mol%**；和

(d) 抑制颗粒聚集的**缀合脂质**，其占所述颗粒中存在的总脂质的**0.5 mol至2 mol**。”

与之相对，Moderna使用的对比文件中公开的组合物与069号专利的对比如下表所示：



此图片来自微信公众平台
未经允许不可引用

其中，196号PCT的区别主要在于没有明确地将磷脂和胆固醇区别为两个独立组分，而是将二者上位概括为非阳离子脂质，并且针对各组分均公开了较宽泛的含量范围。而189号申请在实施例中公开了特定的2:40组合物，所含四种脂质组分均相同，区别仅在于阳离子脂质含量较低，同时胆固醇含量较高。

Moderna一直试图将上述区别解释为常规参数的选择或组合，同时主张现有技术教导了可预见的技术效果，但上述主张始终未得到PTAB和CAFC的认可。我们初步分析，Moderna失利的原因可能包括以下方面：

首先，Moderna在诉讼策略中选择的最接近现有技术均为专利权人Acutas或其前身公司的专利申请，并且所挑选的具体实施例组合物（2:30或2:40）也均是被诉069号专利中作为主要对比例的组合物，换言之，Moderna选择的无效思路恰恰采用了专利

权人在撰写专利之初就最精心防备的思路，专利权人有充分而详实的内部和外部证据回应Moderna在整个诉讼过程中的质疑，使整个诉讼处处陷于以虚对实、以弱对强的艰难境地。

其次，Moderna的主要攻击点之一在于069号专利仅仅涉及参数的调整。根据美国的相关审查实践和判例，评判这类发明的创造性时通常会考虑以下两类因素：

一是考虑这类参数本身是否属于“结果效应变量（result-effective variable）”，即，本领域技术人员能够合理预期到其调整结果的参数。如果缺乏这样的合理预期，那么即使参数本身是常规参数，甚至结果也并无显著差异，本领域技术人员仍然可能缺乏调整动机，从而具有非显而易见性。例如本案中的磷脂成分。对此，Moderna仅仅举证一篇非专利文献和专家证言，这样的举证力度显然未能充分说服法庭与合议组。

二是考虑技术效果是否具有可预见性。这也是069号专利创造性最终被认可的关键所在。对此，Moderna提供了多篇现有技术，试图证明本领域对于任何一种LNP组分的调整效果都进行过充分研究并且可以预期其调整结果。但是，作为外部证据，这些对比文件的实验设计思路和证明力度显然不如专利权人精心设计过的涉案专利说明书，最终未能动摇法院和PTAB对于069号专利记载效果的认可。不仅如此，多份对比文件之间难以避免地存在不协调、甚至矛盾之处，反而促使法官更加认可涉案专利效果的不可预见性。例如，对比文件中的2:40组合物的组成比2:30组合物更接近069号专利，但其体内效果反而不如后者，法官认为这实际上反证了涉案专利是不可预见的。

此外，Moderna方证人在并行的435号专利无效诉讼中的证言，对于069号专利无效的结果也产生了较为不利的影响。其在另案证言中提到，确定非阳离子脂质的特定数值范围并非简单优化（not simple optimization），需要进行大量超出必要限度的实验（undue experimentation）。法院认为该证言也佐证了069号专利效果的不可预见。

至于Moderna与Arbutus之间的侵权之诉，目前尚未出现实质性进展。但是，Moderna于2022年5月提交驳回诉讼的动议已于2022年12月2日被驳回，其呼吁美国政府基于重大公共利益而介入诉讼的免责请求可能也暗示了其对于赢得侵权

诉讼并无充足信心，因此该案有可能最终走向庭外和解。对于此案进展，我们保持关注。



三、结果反思

069号专利在美国的无效和诉讼结果对于试图运用LNP脂质递送技术的企业而言难言乐观。根据我们收集的资料，早在疫情之前，专利权人Arbutus对LNP技术的专利许可费开价可能已超过1亿美元，根据其官网公布的最新几起许可交易，许可费打包总额已增至几倍。此次赢得Moderna的专利诉讼，无疑将进一步巩固其对于专利稳定性和高额许可费的信心。

总体来说，本案中的当事双方均表现出值得学习和借鉴之处。从Moderna获得的教训自不必说，作为另一方当事人，专利权人Arbutus不仅长年深耕技术，而且高度重视对技术的知识产权保护，其几次在关键节点动用法律武器保护知识产权资产的魄力和眼光也令人印象深刻。

2023-01-05