

mRNA诉讼案件概览及专利布局分析

作者：侯宝光 廖雅静

2022年8月26日，重磅新冠疫苗Spikevax的研发者和生产商Moderna宣布，其已基于两项关键mRNA技术的专利侵权正式向法院起诉辉瑞和BioNTech，后二者生产的Comirnaty仍然是目前唯一称得上Spikevax竞品的新冠mRNA疫苗。

Moderna的这一起诉并非mRNA疫苗领域的孤立事件。实际上，即便在新冠疫情开始前，围绕该技术就已经发生了好几起专利诉讼。本文将截止2022年8月26日的mRNA专利诉讼梳理概括如下。

表 1：mRNA重要专利诉讼概况

起诉日期	原告/请求人	被告	主要诉讼请求	涉诉专利
2018/02~ 2021/12	Moderna	Arbutus Genevant	专利权无效	US9404127 (全部无效) US9364435 (部分有效) US8058069 (维持有效)
2022/2/28	Arbutus Genevant	Moderna	专利侵权	US8058069 US8492359 US8822668 US9364435 US11141378 (以上均为四组分LNP组合 物) US9504651 (LNP制备工艺和设备)
2022/3/17 2022/7/12	Ainylam	Moderna	专利侵权	US11246933 (阳离子脂质) US11382979 (阳离子脂质、LNP组合 物)
		Pfizer	专利侵权	US11246933 (阳离子脂质) US11382979 (阳离子脂质、LNP组合 物)
2022/3/18	Acuitas*	Arbutus Genevant	专利权无效 确认不侵权	US8058069 US8492359 US8822668 US9364435 US11141378 US9504651 (LNP制备工艺和设备, 其余 8件均为四组分LNP组合物) US9006417 US9404127 US9518272
				EP1857122B1 (mRNA修饰和制备方法) DE202015009961U1 (mRNA治疗或预防 方法)
				EP1857122B1 (mRNA修饰和制备方法) DE202015009961U1 (mRNA治疗或预防 方法)
				EP1857122B1 (mRNA修饰和制备方法) DE202015009961U1 (mRNA治疗或预防 方法)
2022.07.07	CureVac	BioNTech	专利侵权	EP1857122B1 (mRNA修饰和制备方法) DE202015009961U1 (mRNA治疗或预防 方法) DE202021003575U1 (阳离子脂质、 mRNA) DE202015009974U1 (mRNA治疗或预防 方法)
2022.07.25	BioNTech Pfizer	CureVac	确认不侵权	US11135312 (122欧洲专利同族) US11149278 (961和974号德国专利同 族) US11241493 (575号德国专利同族)
2022/08/26	Moderna	Pfizer BioNTech	专利侵权	暂未公布**

*：原告Acuitas在起诉理由中提及，专利权人Arbutus曾于2020年11月23日和2021年10月12日两次通知辉瑞和BioNTech对涉诉的9件专利构成侵权，从而严重干扰其与辉瑞等基于LNP许可达成的合成。但截止发文日，法院已对Acuitas的起诉资格提出质疑。因此，本案不排除追加辉瑞和BioNTech作为原告的可能性。

**：Moderna公布的两项涉诉技术描述为：（1）能够避免引起不良免疫反应的mRNA化学修饰技术，和（2）在LNP配方中包含编码冠状病毒的全长刺突蛋白的技术。

由上表可见，mRNA技术的专利纠纷集中在两项核心技术——mRNA分子和阳离子脂质纳米颗粒（LNP），且以后者更甚。通过对相关专利的初步梳理，我们提出如下简要分析意见：



针对 mRNA 分子技术

mRNA的核心专利权人主要是上表中的CureVac（它掌握有一系列对mRNA分子的编码区和非编码区进行优化设计的专利），以及宾夕法尼亚大学（假尿苷修饰专利）。

表 2：mRNA 分子中国专利（不完全统计）

重编程诱导多能干细胞的方法	2010/12/07	CN102947450B	宾夕法尼亚州大学信托人
非治疗方法或体外方法	2010/12/07	CN107090436B	宾夕法尼亚州大学信托人
纯化RNA的方法	2007/12/20	CN101563457B	CureVac
免疫刺激组合物	2009/9/30	CN102123733B	CureVac
mRNA序列	2015/5/13	CN103068987B	CureVac
mRNA的制药用途	2018/3/9	CN104105792B	CureVac
mRNA的制药用途	2018/6/1	CN104114705B	CureVac
mRNA的制药用途	2018/11/9	CN104271746B	CureVac
人工核酸分子	2018/6/8	CN104284979B	CureVac
人工核酸分子	2018/8/10	CN104321432B	CureVac
人工核酸分子	2022/2/8	CN108026537B	CureVac

通常，这种大保护范围的平台专利往往会被专利权人频频用于专利诉讼，例如PD-1单抗的著名的878号欧洲专利^[1]。然而，两位专利权人均没有这样做。就宾大而言，作为研究机构而非药企，其并未针对该技术形成“专利丛林”式的布局；另外，由于它并未直接投身mRNA疫苗的研发竞争，因此对待专利许可的态度可能更加开放和积极。

另一方面，就CureVac而言，其专利布局的数量和时间覆盖程度远大于宾大。但它最大的问题在于技术本身的临床表现不佳。据报道，CureVac自研疫苗的临床有效率不足50%，远低于宾大的假尿苷修饰技术^[2]。受此影响，CureVac空有一系列平台专利，却少有用武之地。

值得注意的是，被CureVac起诉侵权的BioNTech同样也是宾大假尿苷技术的被许可人^[1]。如果最终BioNTech被认定侵权，意味着CureVac拥有了基于其自有专利对宾大技术的被许可人发起侵权诉讼的可能性。另外，虽然涉诉的欧洲122号专利已过有效期，而3件德国专利在中国大陆没有有效同族，但由表2可见，CureVac在中国仍有大量有效专利。因此，不排除类似专利的存在，该项诉讼及其在美国的反诉结果仍然值得业界关注。



针对 LNP 技术

与相对平和的mRNA分子不同，阳离子脂质纳米颗粒（LNP）的早期（2019年新冠疫情以前）平台专利几乎垄断性

地掌握在少数生物技术公司手中。最主要的核心专利权人是上表中的Arbutus，此外还包括Alnylam等。

表3：LNP及其重要组分的中国专利（不完全统计）

LNP	2005/11/23	CN1228041C	Arbutus*
LNP	2012/6/27	CN101291653B	Arbutus
LNP；缀合脂质	2012/8/15	CN1882693B	Arbutus
LNP；阳离子脂质	2012/8/29	CN101163796B	Arbutus
LNP；阳离子脂质	2010/5/5	CN1981044B	Arbutus
LNP；siRNA平台	2015/7/22	CN101346393B	Arbutus
LNP	2015/6/3	CN102119217B	Arbutus**
阳离子	2017/7/7	CN104119242B	Arbutus
LNP；阳离子脂质	2020/7/28	CN105709229B	Arbutus
LNP	2021/11/16	CN107208095B	Arbutus
阳离子	2015/7/22	CN101616677B	Alnylam
LNP	2015/7/22	CN102421900B	Alnylam
LNP；阳离子脂质	2016/3/2	CN102421417B	Alnylam
LNP；阳离子脂质	2015/6/3	CN102625696B	Alnylam
LNP	2015/2/11	CN102458366B	Alnylam
LNP；阳离子脂质	2016/8/17	CN103096875B	Alnylam
LNP；阳离子脂质	2020/5/29	CN106795096B	Acuitas
LNP；阳离子脂质	2021/12/31	CN107922364B	Acuitas
LNP；阳离子脂质	2021/9/3	CN108368028B	Acuitas
LNP	2021/4/6	CN107072945B	BioNTech

*实际控制公司的专利均计入Arbutus名下

**Arbutus诉Moderna侵权的069号美国专利同族

这些公司对待专利诉讼的态度显然更加积极主动。目前唯二上市的mRNA疫苗均遭到了侵权起诉。除了Moderna在2018至2021年间主动提起的三件无效IPR外，其余诉讼案件均处于非常早期的阶段，尚未公开与专利效力相关的实质性法庭文件。但可以预见，诉讼一旦涉及对专利的保护范围及其效力进行认定的实质内容，都将对后续跟进者的研发管道设计产生影响，因为目前看来，大部分LNP专利的权利要求均采用与涉诉专利类似的“组分+数值范围”的限制方式。因此，即使大部分涉案专利尚没有中国同族，业界仍应当给予关注。

此外，所有上述侵权诉讼中的专利权人没有申请禁令，并且均在起诉书中明确表态不会考虑使用禁令。因此，作为被告的生产商们需要评估的经济损失主要只涉及侵权损害赔偿。根据美国判例的常规做法，通常会以“合理许可费”的方式做出。然而，这样的优待显然是因为涉诉产品（即，新冠疫苗）的重大公共安全属性，在目前的疫情时

期，即使提出禁令，也难以得到法院的支持。然而，对于其他疫苗产品，或者疫情缓和后的新冠疫苗而言，可能很难再得到免于禁令的优待。

总而言之，mRNA疫苗/药物领域的专利纠纷频率还远低于单抗等成熟的生物药，但是，随着重磅疫苗的诞生、技术本身优点的体现、以及大量投资的涌入，该领域已经初步呈现出未来诉讼热点领域的潜力。此外，该预期还依据于该领域中专利布局的现状，即，最关键的两类技术——mRNA分子和脂质纳米颗粒（LNP）——均存在涵盖范围极为宽泛的核心专利以及层层设防的后续专利布局。对此，我们将在后续文章中进行分析和介绍。

1. EP1537878

2. Pedro Morais *et al.*, The Critical Contribution of Pseudouridine to mRNA COVID-19 Vaccines *Front Cell Dev Biol.*, 2021 Nov 4;9:789427

2022-08-30