

mRNA 백신 플랫폼 특허기술 동향

이혜리 변리사 정진국제특허법률사무소
백가람 이사 노벨티노빌리티

🏥 기술 분류

1. Tech-Tree 분류

- Tech-Tree란 목적하는 제품을 개발하기 위하여 필요한 일련의 기술을 도출하고, 이를 분류 및 그룹핑하는 것으로, 대상 기술 영역의 기술 체계를 구축하기 위함임
- 특허분석에서는 Tech-Tree를 바탕으로 특허 기술을 분류하고, 검색식을 작성하며, R&D 전략 및 특허 전략의 기초 자료로 이용하고, 궁극적으로는 해당 Tech-Tree 각 요소기술 별로의 특허 포트폴리오를 구축하는데에 활용함

2. mRNA 치료제 Tech-Tree 구성

- mRNA를 활용한 광의의 치료제에 대한 Tech-Tree는 하기와 같이 구성할 수 있음

대분류	중분류	소분류
API	Target	Target 항원
		프로모터
		5' UTR / 3' UTR
		기타변형
	mRNA	변형핵산
		Caping
		기타변형
Delivery	LNP 조성	
	LNP 내 담침 방법 / 조건	
Application	Vaccine	Coronavirus / HIV / 기타
	치료제	Oncology / genetic disease
Formulation	원료 의약품 제형	조성 / 첨가제
	원료 의약품 제형	조성 / 첨가제

대분류	중분류	소분류
Container	Syringe	Fingergrip / Barrel / Stopper / Pluger
	Whole Package	pack / 소독 / 보관 / 운반
용량 / 용법	용량 / 용법	투여 용량
		투여 주기
제조방법	mRNA 합성 / 생산	합성 또는 생산 조건
	방법 / 조건 / 저장	배양 / 정제 / 저장조건

- 의약품 분야에서의 Tech-Tree는 기본적으로 의약품의 주성분인 API (Active Pharmaceutical Ingredients)를 기초로, 적응증 (application), 제형 (formulation), 용기 (container), 용량용법, 제조방법으로 기본적으로 분류할 수 있으며, 그 중 통상적으로 API가 의약품의 가장 핵심기술로 여겨짐
- mRNA 치료제의 API에 관한 기술은 크게 mRNA 표적 항원 최적화, mRNA 조성(mRNA 변형), mRNA 전달을 위한 Delivery 기술로 분류할 수 있음. (i) 항원 최적화 기술은 프로모터, 5' UTR, 신호서열(sig.Seq), 스파이크 단백질, 3' UTR, 코돈최적화 등을 통한 항원 변형에 관한 것이고, (ii) mRNA 변형 기술은 체내의 면역반응 제어를 위하여 변형핵산을 이용하거나 캡핑(capping), 호소 반응 등에 관한 것이며, (iii) mRNA 전달 기술은 지질나노입자(lipid nanoparticle: LNP) 등을 통한 핵산 전달체에 관한 것임
- 본 보고서에서는 mRNA 변형핵산 및 이의 전달체 LNP에 관한 주요 원천특허를 검토하고, 각 연구분야별로의 기술 발전 양상을 살펴보기로 함

mRNA 변형핵산

1. 원천특허

- mRNA 치료제의 개발은 헝가리 출신의 여성 과학자 카탈린 카리코(Katalin Kariko) 박사 에 의하여 이루어진 바 있음. 카리코 박사는 1980년대에 미국 템플대와 펜실베이니아대 (UPENN)를 거친 바 있으며, 미비한 연구성과에도 불구하고 굳은 신념으로 연구를 지속하였음
- 카리코 박사의 연구는 1997년 면역학자인 드류 바이스만(Drew Weissman) MD PhD를 만 남으로써 새로운 국면을 맞이하였으며, 2000년 초반부터 주목할 만한 결과들을 연이어 발표할수 있었음
- 특히, 유리딘을 슈도유리딘으로 치환하면 in vitro transcribed (IVT) mRNA를 동물모델 적용할 때에 발생하는 면역반응이 억제되며, 단백질 발현량이 증가된다는 것을 발견하였으며,

이를 2005년 세계적인 면역학 저널에 최초로 발표하였고(Karikó, K. et al. Immunity 23, 165-175 (2005)), 관련 내용에 대해 특허출원 한 바 있음(2005. 8. 23. US 가출원)
 - 카리코 박사는 2005년 US 가출원에 대한 우선권을 주장하면서 2006. 8. 21. PCT 출원하였으며, 이의 주요 미국 특허는 다음과 같음

발명의 명칭	RNA containing modified nucleosides and methods of use thereof		
출원번호 (출원일)	US 11/990646 (2006.08.21)	등록번호 (등록일)	US 8278036 B2 (2012.10.02)
PCT 출원번호 (출원일)	PCT/US2006/032372 (2006.08.21)	우선권 (우선일)	US 60/710164 (2005.08.23)
현재 권리자	TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA	존속기간 만료일	2027.05.24 (PTA-연장)
요약	This invention provides RNA, oligoribonucleotide, and polyribonucleotide molecules comprising pseudouridine or a modified nucleoside, gene therapy vectors comprising same, methods of synthesizing same, and methods for gene replacement, gene therapy, gene transcription silencing, and the delivery of therapeutic proteins to tissue in vivo, comprising the molecules. The present invention also provides methods of reducing the immunogenicity of RNA, oligoribonucleotide, and polyribonucleotide molecules.		
특허청구범위			
claim 1	1. A method for inducing a mammalian cell to produce a protein of interest comprising: contacting said mammalian cell with in vitro-synthesized modified RNA encoding a protein of interest, wherein said in vitro-synthesized modified RNA comprises the modified nucleoside pseudouridine.		

- 상기 특허의 청구범위는 관심 단백질을 생산하도록 포유동물 세포를 유도하는 방법에 대하여 청구하고 있으며, 상기 포유동물 세포를 관심 단백질을 코딩하는 시험관내 합성된 변형된 RNA와 접촉시키는 단계를 포함하며, 상기 변형된 RNA는 변형된 뉴클레오시드 슈도유리딘을 포함하는 것을 권리화하고 있음
- 즉, 해당 권리범위는 mRNA를 체내의 세포에 전달하기 위하여 슈도유리딘을 이용한다는 기술 개념 자체에 대하여 권리화한 특허로, 매우 광범위한 권리범위를 확보하고 있음
- 해당 미국 특허의 존속기간 만료일은 276일의 PTA(Patent Term Adjustment; 특허청 심사 지연으로 인한 존속기간 연장)를 적용받아, PCT 출원일인 2006년 8월 21일로부터 20년인 2026년 8월 21일보다 긴, 2027년 5월 24일에 해당함
- 해당 특허권은 현재 UPENNI가 보유하고 있으며, 특허를 소유한 UPENN은 생명과학 기업인 mRNA RiboTherapeutics에 독점실시권을 넘겼고, 이어서 이의 계열사인 셀스크립트(Cellscript)에 재실시권을 부여하였으며, 셀스크립트(Cellscript)는 모더나와 바이오엔텍에 다시 실시권을 허락하였음
- 추후, 바이오엔텍은 2013년에 발명자 커리코를 영입했으며, 모더나는 2010년부터 커리코의 특허를 바탕으로 자체 연구를 계속해왔음

2. N1-메틸슈도유리딘 관련 특허

- 모더나와 바이오엔텍에서도 변형핵산을 이용하여 mRNA에 대한 연구를 수행하였으며, 현재 출시된 모더나와 화이자 백신에는 변형핵산으로 N1-메틸슈도유리딘이 사용된 바 있음
- N1-메틸슈도유리딘과 관련한 특허는 모더나가 보유하고 있으며, 주요 특허 리스트는 다음과 같음
- 하기 특허들은 한국, 미국, 유럽, 일본 등 다양한 국가에서 등록된 상태이며, 유럽 특허 EP 3492109 B1에 대해서는 바이오엔텍과 사노피가 이의신청(Opposition)을 진행 중에 있음

No.	출원번호	출원일	발명의 명칭	패밀리 국가별 문헌수
1	PCT/US2011/054617	2011.10.03	Modified nucleosides, nucleotides, and nucleic acids, and uses thereof	IL(1), RU(1), IN(1), JP(1), ZA(2), EP(9), CN(3), MX(1), NZ(1), ES(1), BR(1), AU(3), SG(2), WO(3), US(14), CA(2)
2	PCT/US2012/031781	2012.04.02	Delivery and formulation of engineered nucleic acids	AU(5), JP(6), WO(2), EP(1), US(9), CA(1)
3	PCT/US2012/058519	2012.10.03	Modified nucleosides, nucleotides, and nucleic acids, and uses thereof	IL(5), RU(7), HK(15), IN(1), JP(53), KR(4), ZA(1), EP(26), CN(9), MX(3), NZ(1), BR(1), SG(4), AU(40), WO(24), US(156), CA(18)
4	PCT/US2013/030059	2013.03.09	Modified polynucleotides for the production of membrane proteins	IL(5), RU(7), HK(15), IN(1), JP(53), KR(4), ZA(1), EP(26), CN(9), MX(3), NZ(1), BR(1), SG(4), AU(39), WO(24), US(156), CA(18)

mRNA delivery를 위한 LNP

1. 원천 기술 관련 라이선스 history

- mRNA는 인체 내에서 체내 면역계의 공격을 받지 않고, 세포로 안전하게 전달되어 단백질을 생산할 수 있어야 함
- 이에, mRNA를 세포로 전달하는 기술이 핵심적이며, 현재 상용화된 모더나와 바이오엔텍 백신에서는 지질나노입자(Liquid Nano-Particle, LNP)를 이용하여 mRNA를 전달하고 있음
- 이러한 LNP와 관련한 기술은 1998년 브리티시 콜롬비아 대학교와 아버투스 바이오파마 (Arbutus Biopharma)가 공동으로 최초 연구하였으며, 이어 브리티시 콜롬비아 대학교에서

특허를 등록한 후 아버터스에 이전한 바 있음

- 2012년에 아버터스는 아퀴타스 테라퓨틱스(Acuitas Therapeutics)에 특허 라이선스를 허여하였으며, 아퀴타스는 큐어백(CureVac)과 2016년 LNP 관련 기술에 관한 특허를 실시할 수 있는 옵션권 계약을 체결하였음
- 또한, 아퀴타스는 모더나에게도 서브 라이선스를 허여했는데, 캐나다 법정에서는 해당 서브 라이선스가 부적합함을 다투는 법적 분쟁이 발생하기도 함. 캐나다 분쟁은 종국적으로 양사간의 합의(settle)로 종결되었는데, 그 내용은 아퀴타스는 아부트스의 LNP 특허를 모더나에게 서브 라이선스를 부여할 수 있는 권리가 없음을 분명히 하는 것이었음. 이에 따라, 모더나는 2018년 아퀴타스의 특허 3건에 대해 미국 특허청(USPTO)에 특허 무효 소송(inter partes review, IPR)을 청구한 바 있음(아래 항목 3.2 참조)
- 또한, 아퀴타스는 자체적으로 개발한 양이온성 지질 등을 이용한 LNP 기술로 바이오엔텍과 협력 중에 있음
- 곧 이어 아버터스는 로이반트(Roivant)와 공동으로 제네반트(Genevant)를 스피아웃하였고, 제네반트는 LNP 기술에 대한 특허 라이선스를 부여받았음. 제네반트는 바이오엔텍에 서브 라이선스를 허여했고, 이에 따라 바이오엔텍과 화이자가 코로나19 백신을 개발하게 되었음

2. 모더나와 아버터스의 법적 분쟁

- 모더나는 아버터스가 보유하고 있는 LNP 특허에 대한 특허성을 미국 및 유럽에서 다투는 바 있음
- 해당 분쟁과 관련한 특허는 다음과 같음

발명의 명칭	Non-liposomal systems for nucleic acid delivery		
출원번호 (출원일)	US 14/642452 (2015.03.09)	등록번호 (등록일)	US 9404127 (2016.08.02)
현재 권리자	ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION	존속기간 만료일	2031.06.30
특허청구범위			
claim 1	A composition comprising: a plurality of nucleic acid-lipid particles, wherein each particle in the plurality of particles comprises: (a) a nucleic acid; (b) a cationic lipid; (c) a non-cationic lipid; and (d) a conjugated lipid that inhibits aggregation of particles, wherein at least about 95% of the particles in the plurality of particles have a non-lamellar morphology.		

발명의 명칭	Non-liposomal systems for nucleic acid delivery		
출원번호 (출원일)	US 14/462441 (2014.08.18)	등록번호 (등록일)	US 9364435 (2016.06.14)
현재 권리자	ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION	존속기간 만료일	2029.04.15
특허청구범위			
claim 1	<p>1. A nucleic acid-lipid particle comprising:</p> <p>(a) a nucleic acid;</p> <p>(b) a cationic lipid comprising from 50 mol % to 85 mol % of the total lipid present in the particle;</p> <p>(c) a non-cationic lipid comprising from 13 mol % to 49.5 mol % of the total lipid present in the particle; and</p> <p>(d) a conjugated lipid that inhibits aggregation of particles comprising from 0.5 mol % to 2 mol % of the total lipid present in the particle.</p>		
발명의 명칭	Lipid formulations for nucleic acid delivery		
출원번호 (출원일)	US 12/424367 (2009.04.15)	등록번호 (등록일)	US 8058069 (2011.11.15)
현재 권리자	ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION	존속기간 만료일	2029.04.15
특허청구범위			
claim 1	<p>1. A nucleic acid-lipid particle comprising:</p> <p>(a) a nucleic acid;</p> <p>(b) a cationic lipid comprising from 50 mol % to 65 mol % of the total lipid present in the particle;</p> <p>(c) a non-cationic lipid comprising a mixture of a phospholipid and cholesterol or a derivative thereof, wherein the phospholipid comprises from 4 mol % to 10 mol % of the total lipid present in the particle and the cholesterol or derivative thereof comprises from 30 mol % to 40 mol % of the total lipid present in the particle; and</p> <p>(d) a conjugated lipid that inhibits aggregation of particles comprising from 0.5 mol % to 2 mol % of the total lipid present in the particle.</p>		
발명의 명칭	Novel lipid formulations for nucleic acid delivery		
출원번호 (출원일)	EP 2009-731866 (2009.04.15)	등록번호 (등록일)	EP 2279254 (2017.07.05)
현재 권리자	ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION(CA)	존속기간 만료일	2029.04.15
특허청구범위			
claim 1	<p>A nucleic acid-lipid particle comprising:</p> <p>(a) a nucleic acid;</p> <p>(b) a cationic lipid comprising from 50 mol % to 65 mol % of the total lipid present in the particle;</p> <p>(c) a non-cationic lipid comprising up to 49.5 mol % of the total lipid present in the particle and comprising a mixture of a phospholipid and cholesterol or a derivative thereof, wherein the cholesterol or derivative thereof comprises from 30 mol % to 40 mol % of the total lipid present in the particle; and</p> <p>(d) a conjugated lipid that inhibits aggregation of particles comprising from 0.5 mol % to 2 mol % of the total lipid present in the particle.</p>		

- 상기 특허는 (a)핵산; (b)양이온성 지질; (c)비-양이온성 지질; 및 입자의 응집을 억제하는 접합 지질을 포함하는 핵산-지질 입자에 관련한 특허로, 조성비, morphology 등이 조금씩 상이한 청구범위를 확보하고 있음
- 상기 특허는 조성비를 수치로 한정하고 있는 범위가 좁지 않다는 점, 특히, 청구범위를 구성하고 있는 구성요소가 매우 기능적으로 기술되어 있다는 점을 보아 광범위한 권리범위를 확보하고 있는 것으로 보임
- 모더나는 2018년 아퀴타스의 미국 특허 3건에 대해 미국 특허청(USPTO)에 특허 무효 소송(IPR)을 청구하였고, 유럽 특허에 대해 이의신청을 청구한 바 있음.
- 아퀴타스 미국 특허 중 US Patent No. 9,404,127에 대해서는 특허 전부가 무효로 판단되었으나, US Patent No. 8,058,069에 대해서는 유효로 판단되었고(CAFC 판결), US Patent No. 9,364,435에 대해서는 일부 무효로 판단되었음(CAFC 판결). 이에 따라 모더나는 아퀴타스에게 특허침해로 인한 손해배상 청구를 당할 가능성이 높아짐.

3. mRNA - LNP 기술에 대한 추가 특허

- LNP를 mRNA 전달에 이용하고 있는 모더나, 큐어백 등의 기업은 자체 R&D를 통하여, 또는 관련기업과의 공동연구를 통하여 신규한 특허를 지속적으로 출원하고 있으며, 주요 출원인의 관련 특허 출원 리스트는 다음과 같음

No.	출원인	출원번호	출원일	발명의 명칭	패밀리 국가별 문헌수
1	ACUITAS THERAPEUTICS INC.	PCT/US2015/034496	2015. 06.05	Novel lipids and lipid nanoparticle formulations for delivery of nucleic acids	IL(3), AU(3), JP(3), WO(1), EP(3), CN(3), US(9), CA(1), ES(1)
2		PCT/US2016/059575	2016. 10.28	Novel lipids and lipid nanoparticle formulations for delivery of nucleic acids	IL(1), AU(4), JP(1), WO(2), CN(2), EP(2), US(5), CA(1)
3		PCT/US2017/058619	2017. 10.26	Lipid nanoparticle formulations	IL(1), AU(2), JP(1), WO(2), CN(2), EP(2), US(5), CA(1)
4	MODERNATX, INC.	PCT/US2016/052352	2016. 09.16	Compounds and compositions for intracellular delivery of therapeutic agents	TW(1), AU(3), JP(1), WO(2), EP(2), US(15), CA(1)
5		PCT/US2018/022717	2018. 03.15	Compounds and compositions for intracellular delivery of therapeutic agents	RU(2), IL(1), SG(1), AU(1), JP(1), KR(1), WO(1), CN(1), EP(1), CA(1), US(3)
6	CUREVAC AG ACUITAS THERAPEUTICS INC.	PCT/EP2017/077517	2017. 10.26	Lipid nanoparticle mrna vaccines	IL(1), IN(1), JP(1), KR(1), MX(1), EP(1), CN(1), BR(1), SG(1), AU(1), WO(1), US(2), CA(1)
7	CUREVAC AG	PCT/EP2021/052455	2021. 02.03	Coronavirus vaccine	WO(1)

- 모더나는 Cationic lipid (SM-102), PEG-lipid관련 특허를 출원하고 있으며, 아퀴타스의 경우, cationic lipid 관련 (ACL-0315), lipid 관련 ALC-0159, LNP 제형에 대한 특허를 출원하고 있음
- 또한, 큐어백의 경우, 단독 또는 아퀴타스와 공동출원으로 ALC-0159, ALC-0315 등 LNP 제형 및 비율과 관련한 특허들을 출원하고 있음
- mRNA 전달을 위한 LNP의 경우 LNP를 구성하는 구성요소의 비율이 LNP의 물성 및 핵산 전달능에 큰 영향을 미치는 바, 구성요소 비율에 대한 최적화를 위한 R&D가 진행되고 있으며, 이에 대한 결과로 상기와 같은 특허출원 등이 발생하고 있는 것으로 보임

Writer

이혜리 경진국제특허법률사무소, 변리사

Reviewer

백가람 노벨티노빌리티, 이사

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2021년 12월 | 발행인 : 고한승 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
 * 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



한국바이오경제연구센터
 KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 682002
 ISSN 2508-6820