

美国药品橙皮书框架下专利信息介绍与启示

沙明泉, 李逸云, 温宝书* (国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

摘要: **目的** 通过对《经治疗等效性评价批准的药品》(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 简称“美国药品橙皮书”)中的专利信息研究, 为我国构建药品专利信息检索系统, 完善我国药品专利链接制度提供参考依据。**方法** 列举并分析美国药品橙皮书收录的专利信息及专利信息的提交、变更、删除等管理机制。**结果** 药品专利信息是构建药品监管信息发布的重要组成部分, 提高专利登记信息的真实性和准确性是一项长期存在并需要持续优化的工作。**结论** 建议结合我国监管框架, 不断完善药品专利信息的收录和公示, 推动建立医药企业良好竞争秩序, 从而提升医药企业开展药品研发创新的动力和信心。

关键词: 药品注册; 药品橙皮书; 药品专利信息; 专利链接制度

Pharmaceutical Patent Information under the Framework of American Orange Book

SHA Mingquan, Li Yiyun, WEN Baoshu* (Center for Drug Evaluation, NMPA, Beijing 100022, China)

Abstract: Objective To provide reference for China's establishment of a drug patent information retrieval system and for the improvement of the drug patent linkage system in China through research on the patent information in the American Orange Book. **Methods** The patent information included in the American Orange Book and the management mechanisms for the submission, modification, and deletion of patent information were analyzed. **Results** Pharmaceutical patent information was an important part of drug regulatory information. Improving the authenticity and accuracy of patent registration information was a long-term undertaking that requires continuous optimization. **Conclusion** It is recommended that the collection and release of drug patent information continue to be improved in line with the actual situation in China, and that pharmaceutical companies compete on an equal footing so as to leave pharmaceutical companies more motivated for and confident about drug R&D and innovation.

Keywords: drug registration; Orange Book; patent information; patent linkage

医药是知识产权高度密集的行业, 专利商战属性在医药行业体现尤为明显。药品专利链接制度即仿制药注册申请应当考虑先前已上市药品的专利状况, 从而避免可能的专利侵权, 以此鼓励廉价仿制药的供应和创新药上市之间的平衡, 为仿制药上市批准与创新药品专利期满提供“链接”。

美国药品专利链接制度主要有 2 个特点: ①仿制药厂在提交简略新药申请 (ANDA) 时对在先的原研药发起专利挑战, 首个挑战成功的仿制药厂会获得 180 d 的市场专属期奖励; ②原研药厂向仿制药厂提起侵权诉讼, 不管诉讼结果如何, 仿制药的上市审批都会被推迟 30 个月, 原研药厂在这段被称为“批准

等待期”的时间内可以继续享受市场垄断。

无论是“专利挑战”还是“侵权诉讼”, 都是以《经治疗等效性评价批准的药品》(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 简称“美国药品橙皮书”)公开的专利信息作为基础。仿制药厂只需成功挑战美国药品橙皮书上列明的全部专利, 就有机会争夺首仿奖励; 原研药厂也只有基于美国药品橙皮书中列明的专利提起侵权诉讼, 才有可能给仿制药戴上批准等待期的枷锁。可见美国药品橙皮书在整个美国药品专利链接制度中扮演“链接点”的角色, 重要性不言而喻。

2021 年 7 月, 《药品专利纠纷早期解决机制实施办法 (试行)》发布, 提出并搭建了中国上市药品专利信息登记平台^[1]。为建立完善我国药品专利链接制度, 本研究通过分析美国药品橙皮书专利信息相关内容, 为我国药品专利信息登记信息平台实践提供参考。

基金项目: 重大新药创制国家科技重大专项 2017 年度 (2017ZX09101001-001-002)。

作者简介: 沙明泉, 女, 硕士, 主管药师, 药品审评管理。

***通信作者:** 温宝书, 男, 硕士, 高级工程师, 药品审评管理。
E-mail: wenbsh@cde.org.cn

1 美国药品专利链接制度产生背景和作用

1962 年起,美国联邦法律要求制药公司证明其产品的安全性和有效性^[2]。当制药公司首次开发治疗某种疾病的新药并上市销售时,将受到专利保护,只有拥有专利的医药公司才被允许生产、销售该药品,并从中获利。药品专利的有效期限因国家和药物而异,如美国药品专利的有效期限通常约 20 年。由于制药公司在开展药品安全性和有效性临床试验前就申请了专利,最终获得批准后的专利有效期限通常为 7~12 年。

专利过期后,该药品可被其他公司生产和销售,但仿制药必须在疗效、安全性、用量、给药途径、药代动力学、药效学等方面和原研药相同。非专利药物进入市场,专利持有人的垄断地位会消失。仿制药鼓励了医药行业竞争,导致药物成本大幅下降,从而确保挽救生命的急需药物能够以较低的价格让更多公众获得。

按照当时法规要求^[2]仿制药上市必须与原研药一样进行完整的临床试验以证明其安全性和有效性,使得仿制药成本增加,药企没有积极性生产仿制药,导致仿制药供应不足,用药成本居高不下。为解决这一问题,美国 1984 年通过《药品价格竞争和专利期限恢复法案》(Hatch-Waxman 法案),包括了一整套药品知识产权的法律制度,将仿制药上市批准行为与创新药品专利期满相“链接”,明晰原研药和仿制药之间的博弈规则,以形成良性竞争,逐步修改完善成为了现在的美国药品专利链接制度^[3]。

2 美国药品橙皮书在美国药品专利链接制度中的作用

Hatch-Waxman 法案主要包括简化仿制药程序、Bolar 例外条款、专利期补偿制度、数据保护制度、以及在全球首次建立的药品专利链接制度等^[3]。药品专利链接制度包括了美国药品橙皮书、专利声明、专利挑战、180 d 市场独占期机制等。美国药品橙皮书附表中纳入了美国食品药品监督管理局(FDA)根据《联邦食品、药品和化妆品法》基于安全性和有效性批准的药品及相关专利信息 and 专有信息^[4]。

美国药品专利链接制度的基础信息来源于美国药品橙皮书中的专利信息,因此美国药品橙皮书对美国药品专利链接制度的主要作用有:①便于制药商更容易监控市场上出现的侵犯其自身专利的新仿制药,拥有 FDA 批准药品专利的企业很容易知道在生产和销售新的仿制药;②若新药制造商在美国药品

橙皮书中找到其仿制药版本,可以将侵权通知至新创建者,随后提起专利侵权诉讼,提起诉讼将自动生成 30 个月保留期,保留期内其仿制药生产商将无法出售其药品;③美国药品橙皮书公开并免费查询和使用,除制药企业、医生、患者可使用外,消费者也可查看药品到期日及与特定药物有关的任何其他信息。

3 美国药品橙皮书中专利信息最新进展

FDA 始终致力于美国药品橙皮书专利信息的公开透明,并一直考虑对其专利登记要求进行变更,通过颁布《橙皮书现代化法案》^[5]对专利登记进行了规范,同时建立了专利信息公开评论制度,以收集社会公众对美国专利清单的评论。

《橙皮书现代化法案》于 2021 年 1 月 5 日颁布,阐明要在美国药品橙皮书中列出的专利和排他性相关信息的类型,对现有登记要求进行规范,进一步保障美国药品橙皮书公示的专利信息及时、准确和真实。新颁布的《橙皮书现代化法案》中:①对提交的专利类型,从以往的政策规定转变为法规条文中的内容,即新药上市申请(NDA)持有人必须在美国药品橙皮书中列出的专利类型,包括原料药(有效成分)、药品(制剂或组合物)或申请中包含的使用方法的专利提交专利信息;②规定专利持有人提交专利信息的时限要求,即在批准之日起 30 d 内提交美国药品橙皮书清单的相关专利信息,如果在批准之时尚未颁发专利,则不迟于 30 d 在专利发布之日后提交;③经美国专利审判和上诉委员会(PTAB)法院判决为取消或认定无效的专利,NDA 持有人在应在 14 d 内通知 FDA 从美国药品橙皮书专利信息中剔除;④删除了 505(b)(1) 中“在批准申请后,局长应发布在前两条规定下提交专利信息”,即 FDA 可以按照 505(j)(7) 的规定在批准后 30 d 发布专利信息,而不需批准后立即公开专利信息。

4 美国药品橙皮书专利信息的提交与变更管理

4.1 收载药品范围

根据美国药品橙皮书(第 41 版)序言^[6],收载产品包括:①经批准具有治疗等效性评价的处方药品;②经批准的非处方药(OTC);③在法案 505 条款指导下,由 FDA 生物制品评价与研究中心(CBER)批准的药品;④未上市销售、或用于出口或军事方面、或已在市场上停止销售、或安全性或有效性以外的原因而撤回申请导致在市场上停止销售的药品。

4.2 收载专利信息

药品专利信息通过美国药品橙皮书附表展示,

包括新药申请类型、NDA 编号、产品编号、专利号、专利到期日期、专利使用代码、专利除名请求标志、专利提交日期。登记的专利类型包括活性成分专利(含晶型专利)、用途专利(适应证)、工艺定产品专利、制剂专利(剂型组方),代谢物专利、中间体专利、包装和工艺专利不需要纳入美国药品橙皮书。

4.2.1 活性成分专利或活性药物成分专利(API) 该专利可以作为保护新药的最强手段,因为活性成分专利涵盖了药物的作用机制,此专利适用于任何形式的药物,包括片剂、胶囊、膏剂、液体制剂等。活性成分专利又称为物质组合专利、复合专利和产品专利,有时可以互换使用。此专利也可应用于马库西结构(Markush 结构),其核心分子结构具有可选结构,可以附着其上产生功能等效的变体,从而覆盖多个结构。

4.2.2 制剂专利 制药公司经常使用已知的化合物,然后对其进行新的修饰。就配方专利而言,通常采用重组化学分子或将其与其他成分结合的形式,这是延长传统但很受欢迎产品寿命的有效手段。

4.2.3 使用方法专利 对于使用方法专利,涵盖了药物治疗疾病的用途。制造商必须提供有关方法的描述,称为“使用代码说明”。FDA 不会调查或验证已确定的专利或用途,但会在美国药品橙皮书的“具有治疗等效性评估的批准药品”中发布该信息。

4.3 专利信息提交程序

对 NDA 提交时已授权的专利,信息申报义务人以 3542a 表的形式随 NDA 一并提交专利信息;在 NDA 或补充 NDA 获批后 30 d 内,还可通过 3542 表的形式向 FDA 申报专利信息,超出此时限申报的专利信息不会被 FDA 录入美国药品橙皮书中。不被录入的专利,也就不能成为专利挑战和侵权诉讼的基础^[7]。

对于 NDA 获批之后授权的专利,NDA 持有人必须在专利授权后 30 d 内向 FDA 申报专利信息,否则就成为 FDA 登记的补充专利信息,仿制药以及改良型新药的申请人可以不针对补充专利重新提交专利声明,因此就无法启动相应的专利链接程序。

为保障专利链接制度的实时性和激励性,2017 年 11 月 21 日,FDA 在美国药品橙皮书中增加了新的公示内容,即原专利持有人向 FDA 申报专利信息的日期(简称“申报日”),意在刺激仿制药厂主动监督申报日。

4.4 专利信息更正程序

美国药品橙皮书的专利信息通常是由原研药厂

向 FDA 申报的。然而 FDA 并不承担审核信息的职责,而是将药品专利信息报送至美国专利商标局(USPTO)进行审核,并将审核结果反馈给 FDA,由 FDA 将审核后的专利信息在美国药品橙皮书中列出,主动接收来自仿制药厂的监督,如向 FDA 请求更正错误信息等^[7]。

4.4.1 对 NDA 持有人提出的更正请求 当出现以下情形时,FDA 将根据 NDA 持有人的请求直接修改:

- ①不再符合法定上市要求的专利或专利权要求书;
- ②专利术语恢复;
- ③提交对专利信息的更正或变更;
- ④提出专利撤回请求,将专利从列表中删除。

4.4.2 对 NDA 持有人以外的其他人提出的更正请求

NDA 持有人以外的其他人提出修改请求时,将启动专利清单纠纷程序^[8]。专利清单争议沟通必须包括一份争议声明,描述关于专利信息的准确性或相关性存在分歧的具体理由,以便 FDA 发送给适用的 NDA 持有人。对于有关已批准的药品使用方法的专利信息的准确性或相关性的争议,该争议声明必须是当事人对该专利范围的解释的叙述性描述(不超过 250 字)。FDA 在不经审核的情况下将该请求转送给 NDA 持有人,后者在 30 d 内答复是否决定撤回或修改争议信息,FDA 将根据此决定修改或维持原信息。

4.5 专利信息删除程序

如果 NDA 持有人确定某项专利权不再符合上市要求,则 NDA 持有人必须立即通知 FDA 修改专利信息或撤回专利或专利信息,并要求 FDA 将专利信息从列表中删除。撤回专利时需提供包含 NDA 申请号、专利号等内容的声明。如果 NDA 持有人被法庭要求从美国药品橙皮书中修订或撤回专利,则必须在命令下达 14 d 内向 FDA 提交一份修订案。

4.6 专利信息异议程序

对于美国药品橙皮书中专利信息的异议程序可以仅依请求启动,即由仿制药厂向 FDA 提交书面异议请求并附上相关的证明文件。收到请求后,FDA 通常并不自行作出判断,而是依照听证原则,先给予权利人书面答辩的机会,然后再判断是接受异议(修改或删除相关专利)还是驳回异议。如权利人对异议结果不服的,可以进一步设置行政复议程序予以救济。

5 专利信息登记对我国的启示

本研究通过列举美国药品橙皮书收录的专利信息及专利信息的提交、变更、删除等管理机制,可以

看到, FDA 在过去 40 年中, 通过增加其他参考信息和优化检索功能, 不断更新和完善美国药品橙皮书。2021 年 FDA 推出 2 个公众评论平台, 一个用来收集利益相关者和公众如何使用以及如何改进美国药品橙皮书的评论, 而另一个主要收集关于美国药品橙皮书专利信息清单的评论意见, 持续致力于提高专利信息透明化和用户使用度。

由此可见, 提高专利登记信息的真实性和准确性是一项长期存在并需要持续优化的工作, 随着我国《药品专利纠纷早期解决机制实施办法(试行)》的发布和不断实践, 将进一步完善专利信息登记过程中变更、删除、异议处理等操作程序, 以保障专利信息的有效维护。

我国药品专利链接制度已初步建成, 在实践过程中可以继续借鉴美国药品橙皮书的良好做法, 结合我国监管框架进行补充和细化。通过不断完善药品专利信息的收载和公示, 保障药品专利权人的利益, 满足仿制药申请人的需求, 推动建立医药企业良好竞争秩序, 从而提升医药企业开展药品研发创新的动力和信心。

参考文献

[1] National Medical Products Administration, China National Intellectual Property Administration. Announcement on the issuance of the "Implementation Measures for the Early Resolution

Mechanism for Drug Patent Disputes (Trial)" (No. 89 of 2021)[EB/OL]. (2021-07-04) [2021-07-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210703223942131.html>.

- [2] Yang Y, Dong L. Research on the US FDA's handling of drug registration patent link[J]. Chinese Journal of Medicinal Guide (中国医药导刊), 2006, 8(5): 387-390.
- [3] Zhang J, Xing H. Enlightenment of American Hatch-waxman act on deepening the reform of drug evaluation and approval system in China[J]. China Modern Medicine (中国当代医药), 2019, 26(33): 172-175.
- [4] Zhang YY, Yang JH, Wu ZA. Analysis of orange book system in USA and discussion of the necessity of establishing orange book system in China[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs (中国药事), 2017, 31(10): 1123-1130.
- [5] Authenticated US. Government Information. Orange Book Modernization Act[EB/OL]. (2021-01-05) [2021-05-10]. <https://www.congress.gov/116/bills/hr1503/BILLS-116hr1503enr.pdf>.
- [6] Food and Drug Administration. Orange Book Preface[EB/OL]. (2021-01-21) [2021-05-10]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/orange-book-preface>.
- [7] Food and Drug Administration. 21CFR314 Submission of Patent Information to the Orange Book[EB/OL]. (2020-04-01) [2021-05-10]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.94>.
- [8] Food and Drug Administration. Orange Book Patent Listing Dispute List[EB/OL]. (2021-07-09) [2021-07-10]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/orange-book-patent-listing-dispute-list>.

(收稿日期: 2021-05-31 编辑: 徐璐雨)



(上接第 805 页)

[16] General Office of the National Health Commission. COVID-19 Prevention and Control Scheme (Trial 4th Edition)[EB/OL]. (2020-01-27) [2021-02-01]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.

[17] Food and Drug Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma[EB/OL].(2020-08-24) [2021-03-01]. www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma.

[18] Van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, et al. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea[J]. N Engl J Med, 2016, 374 (1): 33-42.

[19] Researchgate, Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications[EB/OL].(2020-04-06)[2021-03-01].https://www.researchgate.net/publication/340471619_Neutralizing_antibody_responses_to_

SARS-CoV-2_in_a_COVID-19_recovered_patient_cohort_and_their_implications.

- [20] Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, et al. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow[J]. Transfus Clin Biol, 2016, 23(1): 39-44.
- [21] Koutsakos M, Rowntree LC, Hensen L, et al. Integrated immune dynamics define correlates of COVID-19 severity and antibody responses[J]. Cell Rep Med, 2021, 2(3): 100208.
- [22] Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 324(5): 460-470.
- [23] Liu STH, Lin HM, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study[J]. Nat Med, 2020, 26(11): 1708-1713.

(收稿日期: 2021-06-07 编辑: 钟尉)