

生物医药 发展战略报告

科学技术部社会发展科技司 编写

专利篇



科学出版社

www.sciencepress.com

国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目

生物医药发展战略报告

——专利篇

科学技术部社会发展科技司 编写

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书为《生物医药发展战略报告》丛书之专利篇。本书从生物医药专利政策发展趋势、生物制药相关技术专利以及重要生物医药案例三个方面，探讨生物医药相关专利问题。政策趋势部分重点关注美国、印度及我国等知识产权政策最新进展。技术专利分别探讨了 RNA 干扰、干细胞、生物芯片、基因治疗、基因、抗体、纳米医药及系统生物学等生物医药密切相关的热点技术专利问题。案例剖析部分重点分析了近年来对生物制药影响较大的里程碑式案例。

本书可供政府产业决策与科研管理人员、制药与生物医药企业界、生物医药领域的科研院所研究人员、专利审批机构、咨询与情报研究从业者阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物医药发展战略报告：专利篇 / 科学技术部社会发展科技司编.
—北京：科学出版社，2009
ISBN 978-7-03-024203-7

I. 生… II. 科… III. 生物医学工程—专利—研究报告—世界 IV. R318
中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 031174 号

责任编辑：侯俊琳 牛 玲 宋 旭 陈珊珊 / 责任校对：刘亚琦

责任印制：赵德静 / 封面设计：一明

编辑部电话：010-64035853

E-mail: houjunlin@mail.sciencep.com

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码：100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 4 月第 一 版 开本：B5 (720 × 1000)

2009 年 4 月第一次印刷 印张：21 1/4

印数：1—2 000 字数：400 000

定价：48.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换)

《生物医药发展战略报告》

总策划：刘燕华

策 划：马燕合 杨 哲 闫 金

《生物医药发展战略报告》编写组

组 长：马燕合 杨 哲

副组长：王 震 刁天喜 高柳滨

成 员(按姓氏笔画排序)：孙继林 邹健强 张兆丰
周乃元 郑 忠 高 波

报告执笔人：

政策篇 王 震 阮梅花 高柳滨

计划篇 高柳滨 王 震 杨 渊 陈云鹏

投入篇 高柳滨 吴 慧 王 震 陈云鹏 杨 渊

机构篇 孙继林 王小理 杨 文 郑 森

园区篇 熊 燕 杨 俊 高柳滨 高培德

技术篇 楼铁柱 刘 术 张 音 刁天喜 王 震 武士华 王松俊

产业篇 吴曙霞 高云华 庞乐君 刁天喜 王 震 武士华 王松俊

专利篇 王 磊 赵晓宇 蒋 霞 倪 娜 王 震 刁天喜 武士华

王松俊

新的科技革命在哪里

当前,一场历史罕见的金融危机正在蔓延加剧,给包括中国在内的全球经济带来很大冲击,我们正面临严峻挑战。温家宝总理指出:“历史表明,每一次大的危机常常伴随着一场新的科技革命;每一次经济的复苏,都离不开技术创新。通过科学技术的重大突破,创造新的社会需求,催生新一轮的经济繁荣。”人们不禁预测:“谁”将担负起新的科技革命的重担呢?

继信息技术革命之后,以生物技术为背景的技术革命序幕正慢慢拉开。

自1953年Watson和Crick阐明了脱氧核糖核酸(DNA)的双螺旋结构以来,生命科学和生物技术领域取得了突飞猛进的发展。重组DNA技术和杂交瘤技术的应用,转基因动植物的相继问世,克隆羊多莉的诞生,特别是人类基因组等生命组学计划的完成,为人类解决饱受困扰的健康和发展等重大问题带来希望。诊断试剂和疫苗技术的不断更新,为人类抗击诸如SARS、禽流感、艾滋病等新发传染病和重大传染性疾病预防提供了可靠的技术手段。重大疾病的全基因组关联分析和分子分型等技术的诞生为重大疾病治疗最终走向个体化奠定了基础。基于生物信息学的药物设计技术大大缩短了新药研发时间,降低了研发成本,极大提高了对新发疾病的反应速度。干细胞与组织工程技术的快速发展,正孕育着从技术到手段新的医学革命。生物基材料为材料领域带来了重大变革,生物能源减少了对不可再生能源的依赖,生物催化和生物转化正加速绿色制造技术革命。据统计,生物技术专利总数已占世界专利总数约30%;在近期上市的新药中,20%属于生物技术药物,而超过80%的新药都不同程度上利用了生物技术开发手段。

生物产业发展的脚步紧随其后。据世界权威医药咨询机构IMS Health近期发布的《2009年全球制药和医疗前瞻性报告》,2009年全球制药市场规模将超过8200亿美元。全球生物技术产业的销售额每五年翻一番,已成为增长最快的经济领域。预计到2020年,生物医药占全球药品的比重将超过1/3,10%—20%的化学材料将被生物材料替代,生物质能源将占世界能源消费比重的5%。经过若干年的成长,生物产业完全有望与信息产业并驾齐驱。

我国生物技术经过近20年的迅猛发展,实力已今非昔比。

从技术成果上看,胡锦涛总书记在 2006 年全国科学技术大会上的讲话中提到的新中国成立以来特别是改革开放以来的七大科技成就中,人工合成牛胰岛素、杂交水稻、基因组研究三项属生物领域范畴。近年来,我国生物科技论文和专利数量成倍增加,在国际学术界产生了重要影响,提升了我国科技的国际地位。

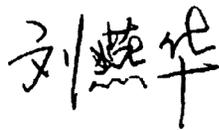
从产业规模上看,我国生物医药产业正处于大规模产业化的开始阶段和上升时期。截至 2008 年 8 月,中国生物、生化制品行业销售收入达到 446 亿元,同比增长 30%。世界最畅销的前 20 位基因工程药物和疫苗大部分已在我国上市。目前,我国涉及现代生物技术的企业约有 500 家,从业人员超过 5 万人,每年新增企业近 100 家。北京、上海、广州、深圳等地已经建立起 20 多个生物技术园区。

我国生物技术和产业具有链条完整、资源丰富、发展潜力和消费市场巨大的优点,但也存在大而不强、全而不精、技术含量不高、低水平竞争等弱点。如何扬长补短,把握好生物产业特别是生物医药产业的发展机遇,为今后的产业腾飞打好基础,对于我国官产学研各界都是一个重大而十分紧迫的课题。

对此,科学技术部社会发展科技司组织专家进行了深入研究,查阅了大量国内外最新文献,积累了丰厚的研究成果,现集结成套与读者共享。

这套丛书共分政策、计划、机构、投入、园区、产业、技术、专利等 8 篇,从宏观政策思路、中观计划投入到微观技术专利等三个层面着眼,密切跟踪国内外发展动态,材料新鲜,科学严谨,言之有物。读者既可以将之作为生物医药技术和产业的普及读物,也可以将之视为专业研究工具书。

希望以此为起点,进一步开拓思路,拓展视野,深入调研,扩大战果,开展“十二五”生物医药领域的发展规划战略研究。我相信,在当前世界金融危机和经济危机波及我国的时候,在我国加紧扩大内需、增加就业、促进产业升级、确保经济增长的时候,如果我们把更多的力量投入到生物医药领域,我国生物技术和产业将完成一次脱胎换骨式的发展,我们得到的回报将是战略性的和历史性的。



中华人民共和国科学技术部副部长

2009 年 2 月 9 日

前 言

21 世纪是生命科学和生物技术的世纪，生命科学研究、生物技术发展不断取得重大突破，为解决人类社会发展所面临的健康、食物、能源、生态、环境等重大问题提供了强有力的手段，开辟了崭新的路径，特别是在提高人民健康水平方面具有重要的、不可替代的作用。

随着以生命科学和生物技术为主导的新科学革命的逐步形成，以医药生物技术为核心的第一次生物技术浪潮正在向纵深发展。生物医药技术的突破和发展，正在使人类疾病的预防、诊断、治疗等产生革命性的变化，并开启了个体化医疗、芯片实验室诊断、组织工程、再生医学等崭新的领域，推动了医学史上继公共卫生制度建立、麻醉术、疫苗、抗生素应用之后的第四次革命，将在人类预防及战胜一系列重大疾病、保障身体健康的进程中发挥越来越重要的作用，使人类的健康水平再度迈上新台阶。

与此同时，生物医药技术的发展推动了一个新的产业——生物医药产业的崛起。从 20 世纪 70 年代初第一家生物技术制药公司成立至今，生物技术产业已有近 40 年历史。在这期间，生物医药制品已广泛应用于治疗癌症、多发性硬化症、贫血、发育不良、糖尿病、肝炎、心力衰竭、血友病、囊性纤维变性和一些罕见的遗传性疾病。生物医药产业涉及疾病预防、疾病诊断、生物技术药物、生物治疗及再生医学等现代医药领域，已经成为当前生物产业中市场前景最好的高新技术产业。

随着生物技术的飞速发展，生物制药在制药业的地位越来越重要，生物制药的专利保护问题越来越突出。药品专利关系到制药公司的切身利益，专利药会给制药公司带来巨额的利润，在发达国家，专利保护对生物制药公司的投资决策产生强烈影响。生物制药的专利保护具有很强的特殊性，许多问题尚处于探讨中，并不断向规范化的方向发展。随着生物技术的迅猛发展，其相关专利问题正在全世界范围内引起人们的特别关注与研究。

面对生命科学和生物技术发展的汹涌浪潮，世界各国都在抢占生物技术的制高点。生物技术领域是我国与国际先进水平差距较小，最有希望实现跨越式发展

的领域之一，当前正进入一个全新的发展阶段。国家中长期科学和技术发展规划指出，把生物技术作为未来高技术产业迎头赶上的重点，加强生物技术在农业、工业、人口与健康等领域的应用。在这样的背景下，受科技部的委托，我们在承担国家高技术研究发展计划（“863”计划）课题研究的基础上，历时两年，形成了《生物医药发展战略报告》丛书。希望本丛书的出版，为我国生物技术和生物产业的发展起到积极的推动作用。

本书是《生物医药发展战略报告——专利篇》，共“政策趋势”、“技术专利”和“案例剖析”三章，是在调研国内外大量素材的基础上形成的。王震、刁天喜、王磊、高波提出并确定了编写大纲，王磊、王震、赵晓宇、倪娜、蒋霞负责材料整理、分析及文稿编撰与修改，武士华和王松俊负责全书的统稿。

本书可为从事生物医药发展战略研究和规划制定的读者提供借鉴，也可为生物医药领域的管理人员、研究人员、生物医药企业界提供参考。

在编写过程中，科技部领导给予了鼎力支持，刘燕华副部长特为本书作序，他们的战略眼光、创新思维和严谨学风给全体编写者以极大鼓舞，对此我们深表感谢。我们还要感谢科学出版社科学人文分社的侯俊琳社长、牛玲编辑和宋旭编辑，感谢他们的辛勤劳动，使本书得以顺利完稿和出版。

在本书脱稿之际，我们深感生物医药发展之迅猛，加之编者水平所限，书中难免存在缺憾和错误之处，敬请读者批评指正并提出宝贵意见，以期更加完善和进一步修订。

《生物医药发展战略报告》编委会

2008年12月31日

目 录

新的科技革命在哪里 (刘燕华)

前言

第一章 政策趋势	1
1.1 从美国专利制度改革看制药业对美国政策的影响	2
1.2 美国药品管理与专利政策之间的协调	14
1.3 印度新专利法及对制药产业的影响	21
1.4 我国药品相关的知识产权保护政策分析	28
1.5 生物制药专利池	38
1.6 基因专利的法理探讨	54
1.7 发达国家基因专利立法趋势分析及对我国立法的建议	81
1.8 药品专利的强制许可	104
1.9 仿制药专利问题分析	116
第二章 技术专利	127
2.1 全球生物技术专利发展态势	128
2.2 RNA 干扰专利	142
2.3 干细胞专利	150
2.4 生物芯片专利	171
2.5 基因治疗专利	181
2.6 基因专利	189
2.7 抗体专利	209
2.8 纳米医药专利	221
2.9 系统生物学专利	238
第三章 案例剖析	245
3.1 对生物制药影响较大的里程碑式案例	246

3.2	2006 年以来全球影响较大的药品专利案例	261
3.3	中国制药企业与跨国制药巨头的专利纠纷及启示	279
3.4	与权利要求过宽问题相关的专利案例	285
3.5	与显而易见性问题相关的专利案例	292
3.6	与可实现性问题相关的专利案例	301
3.7	基因专利权归属案例	307
3.8	KSR 案对美国医药专利的影响	320

1.1 从美国专利制度改革看制药业对美国政策的影响

伴随着美国从制造业向知识经济的转型，专利纠纷也在不断升级，专利制度正在经受考验。针对上述情况，美国自 2005 年起开始讨论修改专利法的问题。

一、美国专利制度及《专利改革法案》

（一）美国专利制度沿革

美国是世界上最早实行专利制度的国家之一。1787 年 9 月制定的《美利坚合众国宪法》第 1 条第 8 款第 8 项明确规定：“为发展科学和实用技术，国会有权保障作者和发明人在有限的时间内对其作品和发明享有独占权。”这也是《美国专利法》的立法依据。

第一部《美国专利法》于 1790 年 4 月 10 日由总统签署。现行专利法于 1952 年制定，之后于 1984 年和 1994 年做过两次重大修订。

1999 年 11 月 29 日时任总统克林顿签署了《美国发明人保护法》，其中多项重要条款直接列入专利法，包括将完全审查制度改为早期公开、延迟审查制等。

2005 年 6 月 9 日，美国国会开始正式讨论《2005 年专利改革法案》，如果此次改革法案能获准通过，美国专利制度将迎来继 1952 年专利法之后最重要、最复杂的修订。

(二) 美国《专利改革法案》的主要内容

《专利改革法案》包括 10 多条修订内容，对现行的专利法予以了三处重大修正：其一，修改了专利持有人的定义，以“先申请制”取代“先发明制”；其二，在美国专利与商标局（United States Patent and Trademark Office, USPTO）设置再审程序（second window），让第三方可在专利授权后借助该程序向 USPTO 请求专利无效，无需再向法院提起诉讼；其三，修改了损害赔偿金的计算依据，由按含有侵权技术的商品数量计算赔偿金额改为以实际专利技术价值来判断。总体看来，《专利改革法案》争论的焦点在于降低专利侵权赔偿金额，允许重新评估获准专利等内容，是否会减弱专利保护力度，抑制创新。

1. 新法案对制药业产生重要影响的内容

对于制药公司而言，主要关心新专利法对如下方面进行的改革：

1) 限制提出延续性专利申请的次数

根据修改前美国专利法的相关规定，为了尽可能地使发明人的发明能够受到专利保护，申请人可以通过多种程序使母案申请获得延续，并且仍享有母案申请的申请日，同时次数没有限制。这些程序包括：完全延续性申请，部分延续性申请，分案申请和继续审查请求。通常提出完全延续性申请的目的是为了申请不同于母案的权利要求；提出部分延续性申请的目的是为了加入母案中未披露的新内容以及申请不同于母案的权利要求。

而根据新法规，对每件专利申请，申请人提出延续程序的次数将受到限制。一般仅允许提出两次完全延续性申请和（或）部分延续性申请，以及提出一次继续审查请求。

在申请人目前获得的专利保护范围不完备的情况下，这些新规则限制了申请人通过延续程序，对已获得的专利保护范围进行完善的能力。因此，今后申请人要对所寻求的保护范围把握更为准确，并且要更为妥善地处理每次和 USPTO 的交流。

根据新法规，申请人不能随意地提出分案申请，仅在审查员提出限制性要求时，申请人才有机会提出分案请求。这样，如果申请人在原先的申请中，对某些主题没有主张权利要求，申请人通过提出分案申请来弥补的能力将受到极大的限制。因此，申请人在提交新申请时，对整个专利申请的考虑要更为全面。

2) 限制专利申请中的权利要求项数

根据新法规，专利申请的权利要求中，独立权项的数目被限制在 5 项以内，权项总数被限制在 25 项以内。申请人如果请求更多的权利要求，需要在收到第

一次审查意见之前提交“审查辅助文件”(examination support document, ESD)。

因此,申请人需要分辨和把握每件申请中最为重要的和次重要的构思,以便更好地使用有限的权利要求。

3) 增加附加的报告信息义务

对于具备以下特征的非临时申请,申请人必须向 USPTO 作出披露:①具有公共所有人;②具有公共发明人;③所主张的申请日或优先权日与另一个在审查中的申请所主张的申请日或优先权日的间隔在两个月内。

4) 新专利法制定的意义

首先,USPTO 希望通过改革减少审查员的工作量,减少申请案的积压。据 USPTO 统计,2007 年 USPTO 共受理了约 467 000 件专利申请,其中约有 30% 是延续性专利申请,而目前专利局只有 5400 个审查员从事专利审查工作。USPTO 希望限制延续性专利申请从而减少积压的专利申请。USPTO 局长还指出,有数据显示,如果专利申请包含 25 项以上的权利要求,审查员就很容易出错。如果对一项质量不高的发明授予专利权,那么对发明人来说也是不负责任的。因此,希望通过限制权力要求项数来提高审查员的审查质量。

其次,新的专利法规也得到了信息技术行业的鼎力支持,因为他们希望增加“专利诱饵公司”获取专利的难度。所谓“专利诱饵公司”是指那些积极申请或购买专利(通常从破产的公司)并且寻求授权对象的个人或团体。他们并不把专利投入实际生产,而是等待其他公司来生产和销售产品,对这项专利技术声称享有权利并要求支付许可费。他们提出的专利申请常常有大量的权利要求,并采用延续性申请的方法来延续被驳回的申请。新的制度将使精明的、深思熟虑的申请人受益,而使无知的、懈怠的申请人付出更高的代价。

2. 新法案对生物技术产业产生重要影响的内容

美国生物技术工业协会(Biotechnology Industry Organization, BIO)于2008年2月公布了一项有关美国专利法改革议案的研究结果。该项研究结果显示,美国专利法的改革议案对美国经济将产生不利影响,尤其是在专利依赖性很强的生物技术行业中,这种负面效应可能会尤为突出。

1) BIO 主要反对的三项改革内容

美国专利法修改议案目前还处于议会讨论阶段,其中涉及了美国专利体系中各个方面的改革建议。BIO 主要反对其中的三项修改条款。

第一,关于损害赔偿,维持损害赔偿额不能低于专利的合理使用费的原则,但增加如下规定:法院判定“合理使用费”时须基于该专利与在先技术相比的特殊贡献,即损害赔偿以其实际专利技术价值来判断,专利侵权诉讼的胜诉方将

不能再按含有侵权技术的商品数量来计算赔偿金额。

第二，专利改革法案在 USPTO 设置了一个专利授予后的异议程序，专利权人以外的申请人可以在不迟于专利被授予后的 12 个月内请求 USPTO 启动该程序申请确定该专利的有效性，而无需再向法院提起诉讼确定专利的有效性。

在异议程序中取消“专利有效推定”也是一个重要修改。“专利有效推定”是指所有经授权的专利都被推定是有效的。法院在受理无效诉讼时，所有权利要求都被推定是有效的，证明专利无效的举证责任在原告，专利权人不需要提供证据证明自己专利的有效性，原告则要提供“清楚而有说服力”的证据证明专利被错误地授予。而在异议程序中取消这一推定，增加专利的不确定性，权利人仍然要举证证明专利的有效性，这使权利人的权利被削弱，其负担会进一步加重。

第三，建议把有些法庭已经采纳的“不正当行为”可以导致专利无效的判定标准纳入美国专利法。这些“不正当行为”包括在专利申请的任何阶段故意隐藏某些技术信息不向 USPTO 提供，或故意提供虚假信息。即使这些“不正当行为”不会对专利申请的结果产生任何影响，也会使整个专利被判定无效。

2) BIO 的研究结果

BIO 通过对以往专利申请、无效、再审以及侵权赔偿的费用进行统计分析，并对新法规将带来的费用变化及对创新的影响进行预测性研究，得出以下结论：

首先，研究表明专利侵权损失赔偿依据的改变很可能会减少侵权人的赔偿额度，因此，会增加侵权行为的发生率。这样一来，新的法规将会使研发新产品和新技术带来的回报减少，从而减少用于研发的投资，以至创新速度减慢。此外，由于新的法规禁止依据侵权产品的市场价值来确定损害赔偿金额，因此，会把侵权者的部分法律责任转嫁给专利持有者。在这种情况下，侵权者很可能在支付了有限的损害赔偿金之后，继续侵权行为。因为新的赔偿标准并不能使侵权者受到任何损失，反而能够获得更好的商业利益。对于高投入、高风险的生物制药行业来说，这势必会大大挫伤研发投资者的积极性。

其次，新的授权后异议程序也有可能阻碍创新。新的授权后异议程序设立的理由主要为：当前的专利法对专利提出异议的途径局限于复审程序或高额的诉讼，而新设立的异议程序据称可以在诉讼前提供相对经济、迅速确定专利有效性的专利异议途径。然而，这个异议程序使侵权人可以轻易地对有效专利提出连续的挑战，增加了专利权人和投资人的成本和投资的不确定性，使投资者对专利权的有效性缺乏信心，从而减少对研发的投资。这项新的异议程序将成为损害专利持有者利益的一项工具。如果这项程序在美国的启动频率与在欧洲相似，那将给 USPTO 增加很大的工作压力。

最后，BIO认为任何“不正当行为”都可导致专利无效的规定过于苛刻，会在很大程度上损害专利持有者的利益。

依据新专利法中的判定标准，无论专利的持有人或被许可人与当初专利申请时的“不正当行为”是否有关系，也无论当时的“不正当行为”会不会影响专利申请的结果，只要曾经出现过“不正当行为”，都会导致专利全部无效的后果，甚至有时会导致与之相关的其他专利也被判无效。可见，这项改革给专利价值评估增加了太多的不确定因素，使人们在专利资助、购买以及实施许可之前面临更大的风险，从而很难作出判断，因此，这项改革最终将阻碍技术创新和新技术的传播。

通过对以往案例的统计还发现，虽然利用“不正当行为”使专利无效的成功率并不会很高，但是这条判定标准将会鼓励被指控专利侵权人想方设法搜寻专利持有者在专利申请中曾有不良行为的证据，即使是很多年前的行为也会被抓住不放，从而大大增加专利诉讼的成本和复杂性。BIO认为应该取消这项标准或者规定只有那些能够影响专利申请最终结果的“不正当行为”才能导致专利无效。

3) 结论

总而言之，这三项建议案不仅仅触动了生物医药公司的利益，也触动了所有依赖专利保护的创新型公司的利益。这三项建议案将会使专利的获取变得更加复杂和昂贵，而使专利无效变得更加容易，也会使侵权应付出的代价越来越低，实际上是会降低专利的价值，减少研发投入，从而减慢创新的速度，因此，BIO认为以上这些建议案是不合理的，不应采纳。

（三）各界对该法案的反应

对于该专利改革法案，美国国内存在赞同和反对两种截然不同的声音，多数美国企业赞成专利改革，而反对声音主要来自生物制药公司。

绝大多数科技企业都对本次提出的专利法改革表示赞同。微软、英特尔、苹果和IBM等知名企业5年来一直在美国国会奔走，企图修订美国现有的专利制度。他们认为，新法案将减少劣质专利申请，降低企业因众多的专利侵权诉讼而产生的高额费用，从而促进自由创新。电脑公司常常成为那些不打算生产和服务的专利持有人的诉讼目标，例如，微软已经遭受了35起以上的专利侵权起诉。微软知识产权许可部门总裁Kaefer称，当前的专利制度赋予了专利持有人太大的权利，可以要求任何规模的赔偿。而绝大多数的诉讼案是由那些主要业务就是专利许可的个人和小公司提起的，他们的专利质量和专利合法性存在很大的不确定性。IBM认为该法案将能协助美国保有创新的领导地位，减少过多的相关诉讼案件及损害赔偿。由微软、英特尔及苹果所组成的游说团体——商业软件联盟

(Business Software Alliance) 顾问 Emery Simon 表示：“当美国从一个依赖制造业起家的社会转变成以知识为主的经济体时，蜂拥而来的专利诉讼逼迫着专利法的转型。”美国华盛顿法院行政处 (U. S. Administrative Office of the Courts in Washington) 的资料显示，2005 年在美国境内新产生的专利诉讼案已经达到 2706 件。

改革法案的反对者以国际医药、生物业的巨头为主，如辉瑞、百时美施贵宝、礼来、葛兰素史克、安进和强生等公司。他们声称，新法案降低了专利保护力度，势必纵容专利侵权，特别是将导致外国竞争者趁机渔利。如果新法案得以通过，最终结果只能是威胁到新药的发展。事实上，一种药品通常的生命周期超过 10 年，而某种电子设备的生命周期不到 1 年，所以制药公司与电子设备公司在专利改革方面截然相反的态度不难理解。同时，一个专利可能应用于一种特定的药物，然而，一部手机平均就要有数千项专利，导致制药公司与电子设备公司对专利许可的争议和解决的底线各不相同。另外，药品的复杂性和高成本，使得药品及生物技术公司不太容易成为诉讼目标。总体看来，《专利改革法案》提高了专利授权的门槛，增加了专利诉讼的难度，这与生物制药巨头的根本利益背道而驰。

(四) 美国《专利改革法案》的改革进展

1. 众议院已经通过

2007 年 9 月 7 日，美国众议院以 220 票赞成、175 票反对的投票结果通过了《专利改革法案》(众议院版，议案号 HR1908)。但要想使《专利改革法案》正式成为法律，尚需获得参议院的通过，并经总统布什批准。

截至目前，美参议院尚未公布讨论参议院版《美国专利改革法案》(议案号 S1145) 的具体日期，但毫无疑问批准过程将比众议院更加艰难。若参议院版专利改革法案得以通过，将会举行与众议院版专利改革法案的合并讨论会，寻找折中方案，最后由总统签署生效。

2. 目前障碍重重

2007 年 6 月 11 日，5 名参议员和 1 名众议员分别致信两院司法委员会，要求推迟表决时间，并建议多召开几次听证会，就损害赔偿金额的确定、专利授权后如何提出异议以及扩大 USPTO 职权范围等问题作进一步探讨。这些议员在信中说，这是美国近 50 年来最大规模的一次专利制度改革，众多位于创新前沿的美国知名企业对此极为关注，因此，国会要充分重视这项工作，谨慎从事，并建议尽量减小对专利法的修改幅度。

2008 年 2 月 4 日，布什政府正式表态，反对《专利改革法案》的部分条款。

2008年2月6日，包括美国专利局职业协会（Patent Office Professional Association, POPA）在内的14家行业协会，联合致函参议院，请求阻止该法案通过。他们警告说，该法案将助长专利盗用和侵权，削弱美国的创新能力，从而严重损害美国经济。

3. 反对者的声音

葛兰素史克等公司认为专利改革提案会对生物技术和药物研发产生十分不利的影 响，因此，针对此项新法规向法院提起诉讼，申请禁止该新法规的施行。葛兰素史克公司的态度实际上也反映出大多数生物技术和制药公司对该法案的意见。由于生物技术和制药行业的产品研发具有特殊性——不确定性，因此，比其他任何一个行业都需要在专利申请中包含范围更广、数量更多的权利要求，也更加需要延续性申请来保证其专利申请能够延续下去并最终获得授权。

加利福尼亚的一位专利律师指出，“发明者可能并不知道他发现的新分子具有哪些应用价值，因此，会申请比较广泛的权利要求，每一项权利要求可能覆盖了不同疾病的靶标”，当发现了较好的市场前景后，他们会选择重点申请某一项权利要求，当然这时他们之前那份权利要求很广泛的专利申请很可能已经被驳回，因而，只能进行延续性申请。

限制延续性申请给药物研发者带来的最主要的问题就是使发明很难满足实用性的要求——能够证明某项发明具有特定用途的重要实验结果。生物技术和药物专利要想证明其具有实用性是非常困难的，因为生物技术和化学领域具有更多的不确定性，相比之下，机械工程的发明在设计之前就已经知道发明的功能与用途了。

举例来说，专利审查员可能会重点审查专利申请中是否描述了某个新的抗体与疾病靶标的关系，这就需要科学家去收集额外的临床数据，或者从现有技术中去寻找证据证明该抗体能够对特定疾病靶标产生影响。而这些重要的证据往往在接下来的延续性申请时才能被找到。1995~1999年，41%的药物专利申请都是在延续性申请中得到授权的，而在授权的机械工程专利中延续性只占总授权专利的22%。

虽然在生物技术领域也存在权利要求过多和专利延续性申请滥用的问题，但总的来说不限制权利要求项数和延续性申请的次数对生物技术行业来说还是利大于弊。一些大公司常常会在基础研究完成之前就申请几百个专利，而其中仅有一两项权利要求中的发明可能会在临床上有效，并且有效的概率非常低，因此，进行广泛权利要求的申请以及进行延续性申请的确是生物技术和制药公司最终获取专利的一种最佳策略。

二、从美国专利法改革看制药公司对美国政策的影响

制药公司在华盛顿有最大的游说团，它们对政治竞选慷慨解囊。立法者从制药业那里受惠良多，要想打破这种局面将十分困难。

（一）制药业通过专利药获取高额利润

制药公司的专利确实是十分有价值的财产。制药工业最大的特点是产业的高度专利依赖性和专利药品发达国家的高度垄断性，知识产权保护尤为重要。垄断权对制药业而言，就像人体的血液一样重要，因为它意味着其他公司在一段时期内都不能销售与之相同的药物。当市场垄断权到期之后，复制品（被称为“仿制药”）进入市场，通常价格会下降至原来的 20%。

正是因为专利药对创新药公司的获利具有特别重要的作用，创新药公司往往给它们的畅销药不仅申报一项专利，而是申报在该药生命周期内的一连串专利。这些专利涉及药物的几乎每个可能想象到的方面，与此同时必然出现实用性、新颖性或非显而易见性标准不高的现象。根据美国现行的专利法，获得专利是一件相对比较容易的事情。其结果就是仿制药公司很容易被控诉侵犯了创新药专利中的某一项。

对美国制药业而言，1980 年是一个分水岭。1960 ~ 1980 年，处方药的销售额占美国国内生产总值的比例一直保持稳定，但是 1980 ~ 2000 年，这个比例增至 3 倍。现在，处方药的销售额每年超过 2000 亿美元。而且，从 1980 年年初开始，制药业一直是美国最赚钱的行业（只是在 2003 年，它在列入财富 500 强的 47 个行业中排名降到了第 3 名）。

（二）美国一系列药品相关法案一直在向有利于制药巨头的方向发展

1980 年，里根总统的当选可能是大型制药公司崛起的一个最根本的原因。里根政府不仅在政策上而且在整个社会范围内大力促进商业发展。从 1980 年开始，议会颁布了一系列法案，以促进财政资金资助的基础研究更快地转化为有用的新产品，这一过程有时被称为“技术转让”，目的同样是为了提高美国的高技术企业在世界市场上的竞争力。

1. 《贝赫 - 多尔法案》

《贝赫 - 多尔法案》(Bayh-Dole Act) (又称《拜杜法案》) 是里根政府通过对制药业来讲最重要的一项法案，其主要的发起人是参议员贝赫和多尔。《贝

赫-多尔法案》规定大学和小公司有权为得到美国国立卫生研究院（National Institute of Health, NIH）资助的研究成果申请专利，然后将这些垄断性专利转让给制药公司。此前，财政资助的研发成果是不受专利保护的，属于社会公有财产。

《贝赫-多尔法案》极大地推动了新生的生物科技行业以及大型制药公司的发展。许多大学的研究人员为了将自己的发现付诸实践而设立了小型生物科技公司。很快就涌现出了大批这样的小公司。它们主要进行早期的药物开发工作，希望能和大型制药公司达成交易，将新药推向市场。通常，学术研究人员及其机构都在其参与的生物科技中拥有股份。因此，如果一个大学或者小型生物科技公司拥有专利最终授权给一家大型制药公司的话，所有的参与者都在财政资助的研究项目上获得了好处。

《贝赫-多尔法案》意味着制药公司不再需要依靠自己的力量进行新药的研发，事实上也很少有公司这样做。它们在新药的研发上越来越依赖学术界、小型生物科技公司和 NIH。至少现在大型制药公司所推销药物的 1/3 都是大学和小型生物科技公司授权的，并且通常是那些最具创新意义的药物。对大型制药公司和生物科技行业来说，《贝赫-多尔法案》显然是个福音。

2. 《哈奇-维克斯曼法案》

1984 年，议会通过了《药品价格竞争及专利恢复法案》（*Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*），就是通常所说的《哈奇-维克斯曼法案》（*Hatch-Waxman Act*）。该法案的两位发起人是参议员哈奇和众议员维克斯曼。该法案的初衷是要鼓励仿制药的发展，同时给创新药的长期开发提供更长的市场垄断权时限。该法案试图在仿制药行业和大型制药公司之间建立一种平衡。

该法案极大地简化了美国食品和药物管理局（Food and Drug Administration, FDA）对仿制药公司的批准程序。根据《哈奇-维克斯曼法案》，因为创新药公司已经做了相关工作，仿制药公司并不需要进行临床试验来证明药物的安全性和有效性，只需要证明这些药物与创新药的有效成分是相同的，并且在人体中的作用方式相同，即这些药物是“生物等效的”，便可以向 FDA 申请批准上市。《哈奇-维克斯曼法案》出台后，仿制药由原来在处方中仅占 20% 上升到现在约占 50%（尽管从销售额来讲，它们仅占 10%，因为它们很便宜）。

但与此同时，由于《哈奇-维克斯曼法案》中的一些条款被制药业的律师所利用，延长了创新药的专利权期限。它为那些上市前由于进行临床测试和等待 FDA 的批准而经历了漫长时间的药物又另外提供了 5 年的专利年限。该法案还包括另外两项条款。它规定，如果一个创新药公司控告一个仿制药公司侵犯了它的专利权，那么 FDA 对该仿制药的批准就要自动推迟 30 个月（除非在申请批准前

已结案，而这通常是不可能的)。实际上就是，FDA 给创新药公司增加了 30 个月的市场垄断期限。

2000 年，议会通过法案弥补了《哈奇 - 维克斯曼法案》的一些漏洞，并且允许美国的药店和个人从几个药价较低的指定国家进口药物。特别是，它们可以从加拿大回购那些出口到那里的经 FDA 批准的药物。“再进口”美国市场上已有的药物。在这种情况下，即使加上运输成本，这样做也比在美国本土买药便宜。但是，该法案要求美国卫生与公众服务部（United States Department of Health and Human Services, HHS）部长证明这一行为不会给公众带来“额外的风险”，而克林顿政府和布什政府的部长们在制药业施加的压力之下，都拒绝作出这样的声明。

3. 法院降低专利标准

1980 年，美国最高法院降低了专利实用性的标准，由原来必须有实际的好处改为只要对进一步的研究有用即可（这就使得可以将基因申请专利）。

1982 年，美国成立了一个新法庭——联邦巡回上诉法院（Court of Appeals for the Federal Circuit, CAFC），处理对专利权否决的上诉。该法院的相关政策一般十分宽松，尤其是对非显而易见标准的执行。现在，许多专利都被授予了药物非显而易见的用途。例如，礼来公司申请了 Prozac 用于抑郁症的专利，另外又申请了它用于肥胖症的专利。

专利标准的降低对创新药的好处不言而喻。目前，包括药物新的用途、剂型、旧药的组合甚至药丸的包装和颜色都能申请专利。

4. 处方药福利加入到医疗保险计划中

美国最初的医疗保险并不为门诊患者的处方药付费，因为在 1965 年设立这项计划的时候，对这种福利并没有什么需求。人们在那时并没有像现在服用这么多的处方药，而且其价格也便宜得多。但是，现在老年人一般每天都要服用五六种药，每年支付数千美元的药费。由于老年人是选民中很重要的一部分人，因此，两个政党都希望能在 2004 年大选之前提出一项药物福利。

2003 年年末，美国议会通过了一项法案，明确地禁止医疗保险运用它的强大购买力来争取更低的价格。医疗保险对药物价格没有发言权，它将不得不购买那些昂贵的药物。其他任何一家大型购买团体，包括美国退伍军人系统、安泰人寿保险公司（Aetna）和通用汽车公司等，都可以为更优惠的价格进行协商，但是医疗保险不可以。事实上，医疗保险是药品最大的买主。该法案一通过，大型制药公司的股价就直线上涨，而此前则经过了漫长的下跌过程。

5. 制药巨头综合利用各种规定保护其畅销药的市场垄断权

近年来，美国一系列药品相关法案的发展，最终使得创新药的专利权期限进一步延长，对一年内销售额超过 10 亿美元的重磅炸弹药物而言，专利权期限的延长能使销售额增加数十亿美元。因此，大型制药公司不惜代价去保护其市场垄断权。

制药巨头往往综合利用各种手段延长其畅销药的市场垄断权。首先，根据《哈奇 - 维克斯曼法案》，公司可以通过修改它的畅销药来获得另外 3 年的市场垄断权。第二，它们申请各种专利，专利之间相隔数月或数年，以备当作起诉的借口来获得 30 个月的延期。第三，不论该药是否可能用于治疗儿童疾病，几乎每一种畅销药都在儿童身上进行了测试，以获得另外 6 个月的市场垄断权。第四，创新药公司可能与仿制药公司共谋，来延缓仿制药进入市场的时间，保持药物的高价。第五，它们对畅销药的微小改动可能获得新的专利以及 FDA 的批准，并将其作为最初药物的改良上市。

（三）政治献金和游说

20 世纪八九十年代，当制药业的利润暴涨时，其政治影响也与日俱增。美国各行业对政府制定政策的影响主要来自于游说和政治献金，制药公司也不例外。

1. 政治献金主要用于共和党

制药业对政治献金十分慷慨。1999 ~ 2000 年选举期间，制药公司直接的政治献金达 2000 万美元，还有 6500 万美元的“软”资金。在制药公司的政治献金中，80% 的资金捐赠给了共和党，但其余的资金给重要的民主党人也是不小的数目。

1999 年，《纽约时报》报道，时任共和党全国委员会主席的吉姆·尼科尔森写信给百时美施贵宝公司的首席执行官查尔斯·海姆保德：“如果希望我们继续通过有利于你们行业的法律的话，我们就必须保持顺畅的沟通。”

2. 游说能力非常强

制药业在华盛顿拥有最大的游说团。2002 年，它雇用了 675 名说客，共花费了超过 9100 万美元的成本。

美国药品研究与生产商协会（Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA）在华盛顿也有办公室。根据消费者拥护团体的报告，1997 ~ 2002 年，该行业花费在游说上的资金高达 4.78 亿美元。参议员理查德·德宾称：

“PhRMA 这个游说者，紧紧地把手攥在了手中。”

2003 年夏天，《纽约时报》获得了 PhRMA 的绝密文件，该文件是关于下一个财政年度如何购买影响力的计划。根据这篇报道，在这方面的花费将增加 23%——升至 1.5 亿美元。其中，7300 万美元用于联邦政府的游说，4900 万美元用于州政府的游说。超过 1200 万美元会用于资助“志趣相投的”医生、患者、学术机构和有影响力的少数族裔组织。另外 100 万美元将用于“那些杰出的雇佣经济学家——他们及其思想领袖通过发表文章和论文来反对联邦价格管制，并且是制药业的快速反应团队”。还有给“第三团队的文章和贡献的补偿”50 万美元。另外，还有 1800 万美元将用于在国外抵制价格管制和保护专利权，100 万美元用于改变加拿大的卫生保健系统，还有 50 万美元将用于阻止药物从加拿大流入国内。

制药公司的说客通常都神通广大。2002 年，他们中间包括 26 位前议会议员；另外还有 342 位曾经在议会工作过或者与政府官员交情匪浅；20 位曾经是议会办公室的主管，这中间有掌握实权的官员，诸如，众议院筹款委员会主席比尔·托马斯和参议院司法委员会主席奥林·哈奇。说客尼克·立特菲尔德是曾经供职于健康、教育、劳动和退休委员会的参议员爱德华·肯尼迪的总律师。一些说客与议员有直接的关系，包括斯科特·哈奇是参议员奥林·哈奇的儿子，以及前参议员伯奇·贝赫是参议员埃文·贝赫的父亲，同时也是《贝赫-多尔法案》的缔造者。共和党全国委员会的两位前主席也加入了制药公司的游说团。

PhRMA 主席艾伦·霍尔默在该组织 2002 年年会上说：“无论政治环境是否可以掌控，我们将永远不允许失败发生。”众议院议员伯纳德·桑德斯称：“即使是纽约扬基队（一个著名的棒球队）有时也会输，而洛杉矶湖人队（一个著名的篮球队）偶尔也会输掉一场球赛。但是有一个组织从来没有输过，它在议会保持了数百次胜利而无一次失败的纪录。这就是制药业。”

参 考 文 献

- 玛西娅·安吉尔. 2006. 制药业的真相. 续芹译. 北京: 北京师范大学出版社. 1 ~ 190
- Blankenhorn D. 2008-05-15. Medical companies celebrate death of patent reform. <http://healthcare.zdnet.com/?p=978>
- Coombs A. 2007. Proposed changes to patent code loom over biotech industry. *Nat Biotechnol*, 25: 1333 ~ 1334
- Shapiro R J, Mathur A. 2008-02-29. The economic implications of patent reform; the deficiencies and costs of proposals regarding the apportionment of damages, post-grant opposition, and inequitable conduct. http://www.bio.org/reg/media/patent_Reform_Study.pdf

1.2 美国药品管理与专利政策之间的协调

医药商品与其他商品不同，必须经过非常严格的实验和临床研究方可申请上市。在药品的研发阶段，企业和个人必须对新发现或发明进行专利保护。因为很有可能其他公司或其他科学家在研究同一课题时也有同样的新发现，因此，发明者一般是尽早进行专利登记。然而，从药物专利登记到商品化还有超过 10 年的漫长道路。

美国法律规定的专利保护期是 20 年。自 20 世纪 70 年代以来，美国医药法规要求不断增加，使药品上市的速度大为减慢。制药企业因而面对药品研发资金耗用增加、审批时间延长、专利有效期缩短的几面夹攻。从 20 世纪 90 年代以来，创新药品的实际专利保护期，即“有效专利生命期”，一般只剩 11~12 年。为补偿已减少的专利生命期，以及在药品研发和临床试验过程中所投入的大量资金，品牌药品上市时售价高昂，以至到了多数公众难以承担的地步。本文介绍美国如何协调药品管理与专利方面的政策。

一、美国药品管理与专利政策的发展

在美国，药品的批准与上市由两个独立的职能部门——USPTO 和 FDA 所管制。USPTO 负责授予满足条件的新药一定期限的专利权，在这段期限内相应的仿制药不能随意上市与销售。而 FDA 的核心职能就是对申请注册上市的药品的安全性、有效性和质量可控性进行审查，防止药品的不安全、无效或欺诈上市。

（一）从宽松管理到 1962 年的《Kefauver-Harris 法案》

仿制药法规管理的历史要追溯到 20 世纪 60 年代。1962 年前，美国仿制药的

申请上市是在专利过期后，仅需要向 FDA 上交已批创新药申请（new drug application, NDA）的信息和公开发表的文献资料，证明药品的安全性即可。仅仅基于那些现有的科学和医学文献资料，FDA 便批准其仿制药上市。

基于 1961 年德国发生的“反应停事件”涉及药品的安全性问题，美国于 1962 年针对《食品、药品和化妆品法》（*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, FDCA）通过了一项法案《Kefauver-Harris 法案》（*Kefauver-Harris Act*）。该法案要求所有新药与仿制药在上市前都需进行验证安全性与有效性的临床试验，并且在相应的新药专利过期后才能递交仿制药申请。这对创新药的专利保护与仿制药的上市都产生了极大的影响，使 FDA 审批仿制药的过程十分漫长而昂贵，并且阻碍了仿制药的及时研制和批准上市。其结果，从品牌药品的专利过期到仿制药的上市也平均需要 3 年之久。此外，仿制药研制和进行临床研究的资金也不是中小型制药公司所能够或值得承担的。因此，1962 ~ 1983 年 FDA 要求仿制药上市进行与创新药同样的临床研究，仅仅因为仿制药公司不愿花费昂贵的临床研究费用和时间，有将近 150 个专利过期的创新药没有仿制药竞争。此外，仿制药也只能等到品牌药的全部专利到期后才能开始研制申报，这也严重拖延了仿制药的上市。对于创新药而言，研发成本大大增加，同时还缩短了其实际受专利保护的期限。一项研究显示，1966 ~ 1979 年，创新药品在专利保护下的市场独占期平均由 13.6 年降至 9.5 年。对于仿制药而言，该项法案的规定阻碍了仿制药的及时研制和批准上市。1984 年，FDA 估计有 150 个新药专利已期满，但无人仿制。而面对昂贵的专利处方药和不断增加的医疗保险费用，美国公众不断呼吁政府建立一个有效的法规管理体系，促使仿制药尽快上市，公众可以在有选择的情况下买到价格合理的仿制药。

（二）1984 年仿制药产业的转折点——《药品价格竞争和专利期修正案》

新药开发商与公众利益间的矛盾不断升级，促使美国国会在 1984 年通过了一项平衡双方利益的法案《药品价格竞争和专利期修正案》（*Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*, Hatch-Waxman 法）。

到 1983 年，美国市场上仅有约 35% 的销量最佳的药品有仿制药竞争，而且多数仿制药的市场分配额也非常小。也就是说在 1984 年 FDA 仿制药管理改革以前，仿制药产业几乎是不存在的。面对昂贵的专利处方药和不断增加的医疗保险费用，美国公众不断呼吁政府建立一个有效的法规管理体系，促使仿制药尽快上市，公众可以在有选择的情况下买到价格合理的仿制药。

为促进创新药的研发，国会提议至少应补偿由 FDA 审批而造成的时间延误，但同时仿制药企业强烈反对延长专利保护期，更因为需要仿制药竞争以减小美国的医药开支，国会在 1984 年通过了一项两全其美的法案《药品价格竞争和专利

期修正案》，以当时的两个主办者，国会议员 Orrin Hatch 和代表 Henry Waxman 命名。该修正案是对美国《食品、药品和化妆品法》的一次重要修订，对新药和仿制药的并存发展建立了一系列有效的法律机制，即在刺激创新药继续研制发展的同时，给予仿制药创造更好的上市机会。

1984 年的《Hatch-Waxman 法》允许药品专利获得 5 年的延长期，并酌情由 FDA 授予额外的市场专营保护期，以补偿品牌药品在研发和上市审批过程中所耽误的时间。同时，该法案还将仿制药上市申报程序中不合逻辑的要求减去，不再要求仿制药重复进行已被创新药申请证明了的安全性和有效性研究，即减免了临床前动物毒理试验和人体临床研究项目，取而代之的是以参照品牌药品为标准的生物等效性（bioequivalence）研究，简化了仿制药的审批程序。这样大大地减少了仿制药的时间和财力浪费。这个针对仿制药申报的程序为“简化新药申请”（abbreviated new drug application, ANDA）。

此外，《Hatch-Waxman 法》中的 180 天首次仿制药的市场专营保护期条款和 30 个月专利诉讼遏制期条款对美国制药产业影响极大，是对美国药品管理的一项重大改革。这一法案的颁发为仿制药公司对品牌药专利进行挑战提供了法律依据，由此兴起了蓬勃发展的仿制药制造业。但因为法规本身的不完善，同时也造成了仿制药业与创新药业的额外竞争游戏以及无休止法律诉讼，最终造成消费者承担所有的经济和时间损失。

二、药品管理与专利之间协调的实施规定和程序

根据《Hatch-Waxman 法案》，药品管理与专利之间协调的具体实施规定和程序包括：新药申请专利状况说明的提交，橘皮书发布，第 IV 段申明，45 天诉讼期，30 个月遏制期，180 天的市场独占期。

（一）新药申请专利状况说明的提交

《Hatch-Waxman 法案》第 21USC § 355（1）条规定：作为新药申请的组成部分，申请人（通常也是专利权人）须随申请向 FDA 提交权利要求覆盖该药品或覆盖其使用制造方法的所有专利的专利号及到期时间，以便当某人未经许可制造、使用或销售该药品时，能够有理由主张其构成专利侵权。

这一条规定了 NDA 批件持有人（专利权人）的专利告知义务，即在提出 NDA 申请的同时，申请人须提交文件列明与申请上市的新药相关的所有专利，并在申请提交后及时补充文件。无论专利持有者在批准其新药上市时的准备是否充分，专利持有者必须在新药批准的 30 天内登记所有有关的专利。对于新药批

准后再注册的专利，持有者必须在专利批准后的 30 天内向 FDA 提交专利说明补充文件。

当 NDA 申请人为非专利权人时，第 21USC § 355 (2) 条规定：如申请人所提交的研究不是由申请人完成的，或者申请人没有得到试验完成人的授权来使用或参照试验结果，则还应提交一项申明，以申请人的观点或就其最大了解程度，申明与此药品相关的每一个专利满足下列条件之一：①没有人提交过相关的专利；②没有人提交过相关专利的信息；③相关的专利将要过期的时间；④相关专利是无效的，或者其制造、使用或销售所提交申请的新药不会侵犯相关专利。

(二) 橘皮书发布

根据《Hatch-Waxman 法案》的要求，FDA 出版了《经治疗等同性评价批准的药品》(*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation*) 一书。该书列出了所有被 FDA 批准的，经过安全性和有效性评价的包括处方药与非处方药的药品名单，并在附录部分发布与所批准的处方药和非处方药相关的专利和独占期信息。因为此书的书皮颜色为橘红色，因此俗称“橘皮书”。橘皮书的内容按月更新。所以，上文提到的 NDA 被批准后，该新药和提交的相关专利说明 FDA 都通过橘皮书来发布。

(三) 第Ⅳ段申明

《Hatch-Waxman 法案》中一项很重要的规定就是对于仿制药的上市申报，不再要求其重复进行已被 NDA 证明了的安全性和有效性研究，即减免了临床前动物毒理实验和人体临床研究项目，取而代之的是以参照新药为标准的生物等效性研究，简化了仿制药的审批程序，减少了仿制药的时间和财力浪费。这个针对仿制药申报的程序称为“简化新药申请”。并且法案规定，仿制药可以在专利过期之前以研究目的进行样品生产，但不可以进行商品生产。申请人在提交 ANDA 时，须参照橘皮书上登记的专利，向 FDA 递交专利申明书，这在第 21USC § 355 (j) (2) (A) (vii) 中作出了规定：一项申明，以申请人的观点或就其最大了解程度，与此药品相关的每一个专利：①没有人提交过相关的专利；②相关的专利已经过期；③相关的专利将要过期的时间，并申明将不在专利过期前上市销售所申报的仿制药；④相关专利是无效的，或者其制造、使用或销售所提交申请的药品不会侵犯相关专利。

有关专利的第Ⅳ段申明 (paragraph IV certification)，是因《Hatch-Waxman 法案》还规定，在专利到期之前，仿制药可以向 FDA 提出申请，向专利药提出挑战。递交第Ⅳ段申明表示有人希望在新药专利到期之前申请仿制药上市许可。

这项申明是法律规定必须发出的文件。并且申请者还必须在 ANDA 申报后的 20 天之内，同时通知每一个专利权人或 NDA 批件持有人。通知中不仅通告仿制药的申报日期，列举所有的有效专利，还必须陈述向专利挑战的科学及法律依据。

（四）45 天诉讼期

专利权人或 NDA 批件持有人在收到第Ⅳ段申明之日起 45 天内，可以向联邦法院提起诉讼，要求裁定相关专利有效，且（或）ANDA 申请人侵权，并通知 FDA 联邦法院已经受理有关诉讼。但如果接到通知 45 天之内，专利权人或 NDA 批件持有人并未向法院提起诉讼请求，则经过符合条件的材料评审，FDA 便可以批准仿制药上市。

（五）30 个月遏制期

第 21USC § 355 (j) (5) (iii) 条规定：FDA 给予专利权人或 NDA 批件持有人 30 个月的时间解决诉讼。同时 FDA 对 ANDA 的批准自动推延 30 个月，在这期间 FDA 并不停止对 ANDA 材料的评审。如果在 30 个月之内专利期届满或法庭最后作出了有利于 ANDA 申请人的裁决，并且 ANDA 符合 FDA 的审批要求，则 ANDA 的批准生效，生效日为专利期届满日或法院作出有利于 ANDA 申请人的裁决的判决日。若法庭没有最后判决而 ANDA 申请已届满 30 个月，则 ANDA 的批准也生效，生效日为 ANDA 申请 30 个月届满日，但 ANDA 申请人须自行承担风险。双方当事人也可以就此事达成和解。这条规定是侵权诉讼对 FDA 的限制性规定。

（六）180 天的市场独占期

第 21USC § 355 (j) (5) (iv) 条规定：给予递交第Ⅳ段申明向专利药挑战并获胜（该申明没有受到专利权人或 NDA 批件持有人的法律申诉，或仿制药公司法律胜诉）的第一家仿制药申报者 180 天的市场独占期。如果多个申请人同一天提出 ANDA，都可以获得 180 天市场独占期。这项条款的目的在于鼓励和补偿仿制药公司在专利诉讼中所耗费的资金财力。这 180 天的市场独占期从该仿制药上市的第一天，或从仿制药公司法律胜诉的当天，按其中最早开始的日子计算。在这 180 天期间，FDA 不再批准相同的 ANDA 上市。在 180 天的市场独占期间，仿制药可以以新药约 80% 的价格销售，并获取仿制药市场分配额，因此，大大激励了仿制药向创新药挑战的积极性。

三、美国药品管理与专利之间协调制度所产生的影响

根据美国联邦贸易委员会（Federal Trade Commission, FTC）2002年7月的统计，1984~2000年年底，ANDA申请上升到8019件，其中提出第Ⅳ段申明的申请483件，对应的专利药130种。从第Ⅳ段申明的申请占总的ANDA的比例来看，1984~1990年为2%，1984~2000年为6%，1990~2000年为12%，1998~2000年为20%。1992~2000年年底，共有104种创新药成为ANDA提交第Ⅳ段申明挑战的对象，到2002年6月1日为止，这其中提起诉讼并了结的共有45起，11起专利被认定无效，14起被认定不构成侵权，20起庭外和解。

（一）协调制度的积极作用

美国药品管理与专利之间的协调制度发挥了一定的积极作用，具体包括：通过保障专利权实现了防止不正当竞争的目的；促进了政府机构之间的协调；通过减少诉讼，提高了效率并实现了资源的节约。

该制度平衡了药品的创新与仿制，加快了仿制药的上市，提高了仿制药的使用比例，仿制药在美国处方药中所占的比例由1984年以前的19%上升至现在的47%。同时，该制度也加剧了药品市场的竞争，一个直接的影响就是药品价格的降低，仿制药的价格一般要比新药低20%~60%，这就大大减少了美国的药品开支。

（二）协调制度的不足

该制度在实际的运作过程中也存在一些不足，最主要的有以下几个方面：①NDA专利说明提交不规范，专利的种类限定不严格；②橘皮书只收载NDA递交的专利说明，但没有异议机制，对能够列入橘皮书的专利类型及内容没有规范；③对180天的市场独占期的合理使用也缺乏具体的规定。因此，导致了滥用专利连接制度的现象发生。例如，由于可以获得30个月的遏制期，新药公司不断往橘皮书里增加新的甚至一些微不足道的专利，并频频向仿制药公司提起诉讼，以持续获得30个月的遏制期来拖延仿制药的上市。葛兰素史克公司在加拿大仿制药公司Apotex对其抗抑郁药帕罗西汀（Paxil）提起首次ANDA后，先后又在橘皮书上登记了9个专利，引起对Apotex公司共5次专利侵权诉讼，总遏制期累计达到65个月。180天的专利独占期也常常被新药公司与仿制药公司“协议共享”：创新药公司与仿制药公司达成协议，并支付一定的报酬，使其暂缓仿制药的上市。如果首次仿制药申报者的180天保护期尚未开始，FDA便不能批准

其他同一品种的仿制药，新药公司就可继续享受一定时间的独占期。这种行为是违反垄断法的。

参 考 文 献

- 王建英. 2005. 美国药品申报与法规管理. 北京: 中国医药科技出版社: 190 ~ 193
- 杨莉, 李野. 2007. 美国的药品专利连接制度研究. 中国药房, 18 (4): 251 ~ 253
- 周和平. 2006. 《药品注册管理办法》中的专利问题. 中国新药杂志, 15 (17): 1423 ~ 1425