



图片版权：ISTOCKPHOTO

仿制药发展动态

《仿制药事务》报告

2008年7月 - 9月

作为全球仿制药市场的行业权威，汤森路透科技集团开发了以关键产品为目标的全球业务发展系统 *Newport Horizon Premium™*，并利用该系统提供的战略情报和竞争性分析信息，为美国仿制药行业给出最新的季度报告。



在本季度报告中，我们研究了其制剂产品或有效成分已开始对美国仿制药市场产生影响的几家公司，同时还从总体上对仿制药市场的趋势及统计结果进行了分析。

关于汤森路透 API 情报解决方案（包括 *Newport Horizon Premium™*）的更多信息，请访问
thomsonreuters.com/business_units/scientific/pharma/generics

第一部分：引言

制药市场风起云涌，变化无常，可以预计今年 9 月底在法兰克福举办的 CPhI 年度交易展览，将会是一场热烈的讨论会。确实，我们抓住了仿制药公司和 API 生产商关于大量问题的对话，包括：

- FDA 禁止从 Ranbaxy 公司进口印度植物的决定
- FDA 在印度和中国开设办事处的决定
- 北京奥林匹克运动会对活性成分价格及可获得性的影响
- 美国的金融灾难及其对制药行业的影响

发生这些情况时，专利挑战的步伐并无放缓的迹象。就像上一季度一样，Newport Horizon Premium™ 获悉 2008 年 7 月到 9 月有七种新产品受到了专利挑战——四种为单一活性成分产品，三种为复方产品，但最后通过仿制药审批的寥寥无几。在上一季度，142 种 A 级 ANDA 获得了最终批准，本季度却锐减为 77 种。

第一次通过 FDA 批准的仿制药也从 11 种减到 8 种，其中包括 Abbott 公司抗痉挛重磅药 Depakote 的一种仿制双丙戊酸钠 (divalproex sodium)。2008 年 7 月 29 日，包括新来的 Nu-Pharm 公司在内的八家公司，获得了双丙戊酸钠缓释片剂的最终批准。两天后，第九家公司也紧随其后。在本报告第四部分您可读到关于 Nu-Pharm 的更多信息。

但首先让我们更深入地调查一下本季度美国市场的重要动态。

何谓 ANDA？

简化新药申请 (ANDA) 是仿制药进入美国市场的第一步。该申请被递交给 FDA 来证明该仿制药与被仿制的原创药生物活性相当。通过审批后，该仿制药就会被加入《已批准药品名录》（“黄皮书”）中，该公司便可生产和销售这种药物。ANDA 可在原创药专利保护到期前递交。但在这种情况下，ANDA 申请中必须包括专利说明书（Paragraph III 专利申明），说明申请者不会在黄皮书所列专利到期前寻求上市；或者在“Paragraph IV 专利申明”中，说明申请者相信其产品不会侵犯黄皮书所列专利或者黄皮书所列专利无效。

何谓“A”级药物？

“A”级药物是指治疗效果相当，可以互相替代的药物。“A”级药物在黄皮书中以 AA、AB、AN、AO、AP 及 AT 标明。

何为 US DMF?

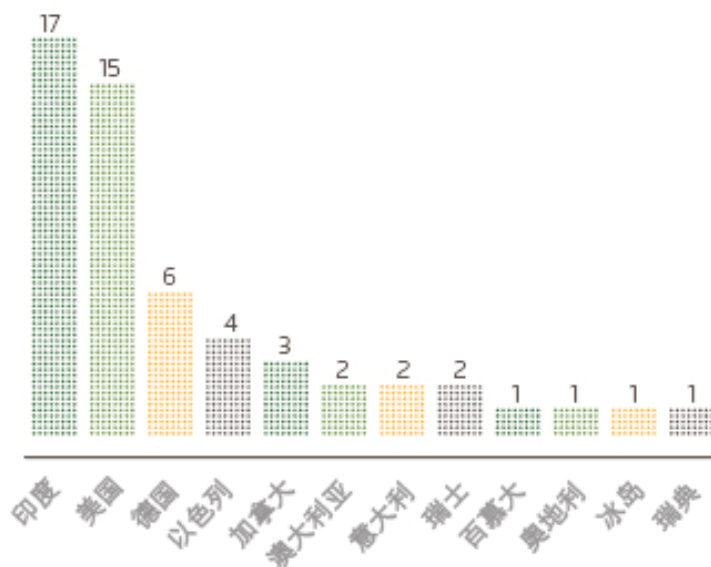
DMF (药品管理档案)是涵盖原料药生产、加工、包装或储存所使用的特定生产设施、工艺或环节的保密文件。只有 ANDA 或 NDA 援引递交的特定 DMF, FDA 才会审查此 DMF。DMF 的所有问题都得以解决后才能批准 ANDA 或 NDA。

何谓 180 天独占权?

为了鼓励仿制药公司在不侵犯专利权的同时,也要对无效专利提出挑战, Hatch-Waxman (哈奇-维克斯曼)法案向第一家递交附带 Paragraph IV 专利声明的 ANDA 申请公司为其产品保留 180 天的市场独占权,以资激励。首个申报的药品开始商业销售后 180 天期间, FDA 不得批准其他 ANDA。若同一天递交的附带 Paragraph IV 声明的 ANDA 不止一份,则可共享该独占期。

第二部分: 简化新药申请 (ANDA) 批准

2008 年 7 月到 9 月各申报国/地区获得的“A”级 ANDA 总数

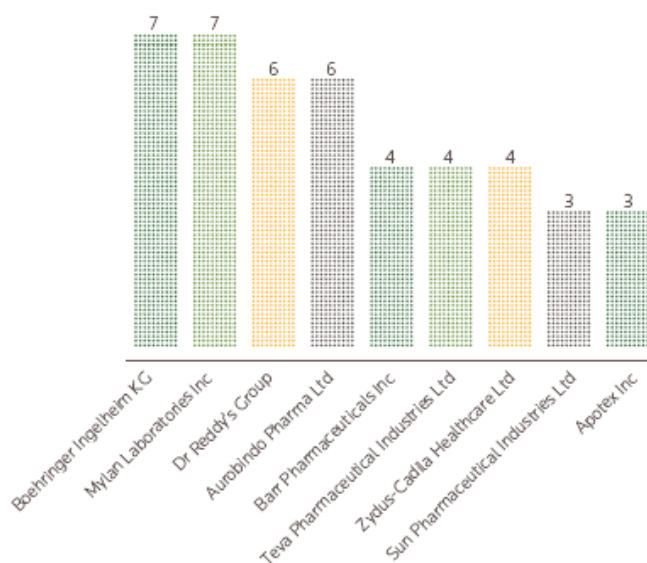


在 2008 年第三季度,印度集团获得的 ANDA 批准名列第一,12 家印度集团总共获得 17 项 ANDA 批准。

这与上一季度的格局相同,当时获得 ANDA 批准数最多的也是印度集团。2008 年 4 月到 6 月,17 家集团共获得 52 项 ANDA 最终批准。

本季度 ANDA 批准数位居第二的是美国集团——11 家集团共获得 15 项 ANDA 批准。在上一季度,美国集团获得的 ANDA 最终批准也是名列第二,26 家美国集团总共获得 45 项 ANDA 批准。

2008 年 7 月到 9 月间拥有最多“A”级 ANDA 批准的集团



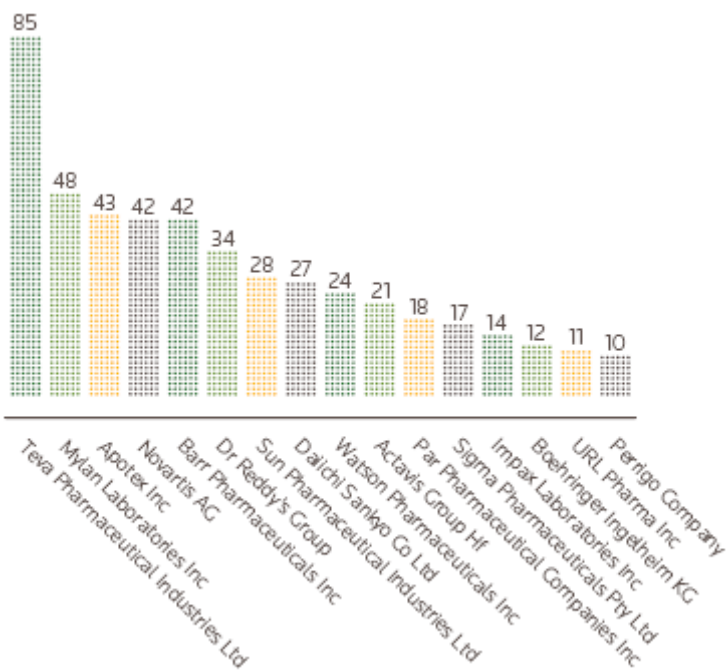
2008 年第三季度，美国的 Mylan 公司及德国的 Boehringer Ingelheim 公司（通过其在美国的子公司 Bedford and Roxane Laboratories）获得的 ANDA 批准最多（各七项）。Dr Reddy's Laboratories 公司和 Aurobindo 公司均来自印度，并列第三，各获得六项 ANDA。

印度的 Sun Pharmaceutical 公司在第二季度获得的 ANDA 批准最多，今年第三季度获得了三项 ANDA 批准。

第三部分：Paragraph IV 专利挑战

在 2008 年第三季度，我们获知第一次受到 Paragraph IV 专利挑战的有七种新产品。

截至 2008 年 9 月底专利挑战纪录最多的集团



本报告撰写之时，Teva 公司仍是迄今为止专利挑战成果最多的 ANDA 申请者。我们目前发现 Teva 公司对 85 个产品的专利提出了挑战。Mylan 公司位居第二，该公司对 48 种不同产品提出专利挑战，Apotex 紧随其后，对 43 种不同产品提出挑战。

何谓公司 API 评级？

公司 API 评级 (Corporate API Rating) 是汤森路透专有的一项分析技术，旨在揭示某公司集团向受管制市场（如北美和欧洲）大量提供各种原料药的能力大小。

其等级值有：

已确定的
曾向受管制市场提供原料药、经验丰富的原料供应公司。

不够确定的
向受管制市场提供原料药年数、产品数量纪录为中等程度的公司，仍然认为它们能向受管制市场供货。

未来有可能的
该集团有意向受管制市场供货，但目前还没有明确的业绩。

本地的
只集中在本地的公司（非管制市场）。

大药厂
具有很强研发能力的大型药厂。

何谓 Paragraph IV 专利挑战?

任何公司的生物等效仿制药,虽不受专利保护,但只要通过 FDA 的批准,就可以在美国生产和销售。但若仿制药公司证明其产品不会侵犯所列专利或证明专利无效

(Paragraph IV 专利申明), 则也可能在专利到期前就获得 FDA 的批准。当然专利持有者也可以反过来起诉 ANDA 申请者对其所持专利侵权。如果专利持有者在收到通知后的 45 天之内起诉 ANDA 申请者,则从其收到通知之日起 30 个月内 FDA 将不会批准该 ANDA。若在 45 天的诉讼期内未起诉,则 FDA 可随时批准该 ANDA。

FDA 报告的 2008 年 7 月至 9 月间首次受到 Paragraph IV 专利挑战的新产品

活性成分:
坎地沙坦西酯,
氢氯噻嗪

FDA 公告:
2008 年 9 月 23 日

商品名:
Atacand HCT[®]

NDA 持有者:
AstraZeneca 公司

- 至少有一家公司针对仿制 Atacand HCT[®] 16mg/12.5mg 和 32mg/12.5mg 递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请。此时尚不清楚哪家公司递交了 ANDA。
- 目前《黄皮书》列有 3 项专利涉及 Atacand HCT[®]。美国 5,705,517 号专利包括坎地沙坦的专利范围,将于 2011 年 4 月 18 日到期。美国 5,196,444 号专利申明了坎地沙坦西酯的专利范围,已被授权延长 413 天,将于 2012 年 6 月 4 日到期。美国 5,721,263 号专利包括坎地沙坦西酯加氢氯噻嗪复方制剂的特定专利范围,将于 2015 年 2 月 24 日到期。
- 2008 年 6 月递交 ANDA 时, FDA 报告坎地沙坦西酯和氢氯噻嗪有大量 DMF 被存档。

活性成分:
氯氮平

FDA 公告:
2008 年 7 月 21 日

商品名:
Fazaclo[®]

NDA 持有者:
Azur Pharma 公司

- 至少有一家公司针对仿制 Fazaclo[®] 25 mg 和 100 mg 口崩片递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请: Barr 公司。此外,至少有一家公司针对 12.5mg 规格递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请。
- 目前《黄皮书》列有 4 项涉及 Fazaclo[®] 口崩片。美国 5,178,878 号专利为一项涵盖 CIMA 公司的 OraSolvfast 溶解给药系统权项的配方专利,将于 2010 年 1 月 12 日到期。美国 6,024,981 号和 6,221,392 号专利涉及 CIMA 公司的 DuraSolv 技术,将于 2018 年 4 月 9 日到期。美国 6,106,861 号专利涉及一种在口腔内不到 40 秒钟崩解的多颗粒片剂,将于 2017 年 12 月 5 日到期。
- 在其针对 Barr 公司的起诉中,专利持有者 CIMA 公司及被授权者 Azur Pharma 公司宣称侵犯了美国 6,024,981 号及 6,221,392 号专利。
- 2008 年 4 月针对仿制 Fazaclo[®] 时递交附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请时,已经有多份有效氯氮平的 DMF 在 FDA 存档。由于其他氯氮平仿制药已面世多年,故此不足为奇。

| | |
|---|--|
| <p>活性成分： 醋酸格拉替雷</p> <p>FDA 公告： 2008 年 7 月 21 日</p> <p>商品名： Copaxone®</p> <p>NDA 持有者： Teva 公司</p> | <ul style="list-style-type: none"> 至少有一家公司针对仿制 Copaxone® 20mg/mL 的 1 mL 预充注射器递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请：Sandoz 公司。 《黄皮书》列有七项专利涉及 Copaxone®，均将于 2014 年 5 月 24 日到期。 Teva 公司在起诉 Sandoz 公司时宣称侵犯了美国 6,054,430、6,620,847、6,939,539 及 7,199,098 号专利。Yeda 公司为这些专利的持有者，Teva 公司为期独家授权者。 Teva 公司还宣称被告非法使用了 Teva 公司在 1997 年 5 月达成的供销协议中披露给 Lek Pharmaceuticals 公司的商业机密。Novartis 公司在 2002 年 11 月收购了 Lek 公司。Teva 公司提供给 Lek 公司的材料中，有关于 Copaxone® 制造和鉴定的保密信息，可用作仿制 Copaxone 鉴定的蓝图。 |
| <p>活性成分： 洛伐他汀，烟酸</p> <p>FDA 公告： 2008 年 8 月 15 日</p> <p>商品名： Advicor®</p> <p>NDA 持有者： Abbott Laboratories 公司</p> | <ul style="list-style-type: none"> 至少有一家公司针对仿制 Advicor® 20 mg / 1000 mg 缓释片递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请。此时尚不清楚哪家公司递交了 ANDA。 《黄皮书》只列有七项专利涉及 Advicor® 20 mg / 1000 mg 缓释片，将于 2013 年 9 月 20 日到 2018 年 3 月 15 日到期。 2008 年 5 月递交附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请时，已有数家公司持有洛伐他汀的有效 DMF。 |
| <p>活性成分： 无水磷酸氢二钠， 一水磷酸氢一钠</p> <p>FDA 公告： 2008 年 7 月 21 日</p> <p>商品名： OsmoPreo®</p> <p>NDA 持有者： Salix Pharmaceuticals 公司</p> | <ul style="list-style-type: none"> 至少有一家公司针对仿制 OsmoPrep® 0.398g / 1.102g 片提交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请：Novel Laboratories 公司。 《黄皮书》仅列有一项专利涉及 OsmoPrep® 片。美国 5,616,346 号专利为一项配方专利，将于 2013 年 5 月 18 日到期。 2008 年 4 月递交附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请时，Mallinckrodt 公司持有一水磷酸氢一钠的有效 DMF，Chemische Fabrik Budenheim 公司持有无水磷酸氢二钠的有效 DMF。此外，ACS Dobfar 公司自 1993 年起就持有磷酸氢二钠的有效 DMF。 |

| | |
|--|--|
| <p>活性成分： 伏立康唑</p> <p>FDA 公告： 2008 年 7 月 10 日</p> <p>商品名： Vfend[®]</p> <p>NDA 持有者： Pfizer 公司</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 至少有一家公司针对仿制 Vfend[®] 50mg 和 200mg 片递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请：Mylan 的下属公司 Matrix Laboratories 公司。 • 《黄皮书》列有四项专利涉及伏立康唑片剂。美国 5,116,844 号专利包括通用配方，使用了伏立康唑的权项范围，将于 2009 年 8 月 11 日到期。 • 美国 5,364,938 号专利包括伏立康唑的通用产品权项范围，将于 2011 年 9 月 15 日到期。 • 美国 5,567,817 号专利为伏立康唑的美国产品专利。它获得了 945 天的延期，将于 2016 年 5 月 24 日到期。 • 美国 5,773,443 号专利包括该药的通用权限范围，将于 2011 年 1 月 25 日到期。 • Ffizer 公司并未在收到 Matrix ANDA 通知的 45 天内起诉 Matrix 或 Mylan。 • 2008 年 4 月递交附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请时，Dr. Reddy's Laboratories 公司和 MSN Laboratories 公司持有伏立康唑的有效 DMF。由于 Matrix 公司是一家“已确定的” API 生产商，并在 Newport Horizon PremiumTM 中以伏立康唑的生产商出现，我们推测 Matrix 公司将其 DMF 信息直接加入了其 ANDA。 |
|--|--|

| | |
|---|--|
| <p>活性成分： 唑来膦酸</p> <p>FDA 公告： 2008 年 8 月 1 日</p> <p>商品名： Zometa[®],</p> <p>NDA 持有者： Novartis 公司</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 至少有一家公司针对仿制唑来膦酸 0.8 mg（按碱基计）递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请：Teva 公司。 • 美国 4,939,130 号专利是唑来膦酸的产品专利，被 USPTO 授予 1755 天的延期，将于 2012 年 9 月 2 日到期。与该专利有关的儿童用药独占权将于 2013 年 3 月到期，它是《黄皮书》中列出的 Zometa[®] 及 Reclast 的仅有专利。 • Teva 公司递交附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请时，唑来膦酸已有几份 DMF 在 FDA 存档，其中一份为 Teva 所持有。我们推测 Teva 公司的 ANDA 援引的是 Teva 的 DMF。 |
|---|--|

第四部分：崭露头角

根据我们对 ANDA 申请情况和 Paragraph IV 专利挑战的研究，我们重点介绍一些在美国仿制药行业如火如荼博弈着的几家公司。

CIPLA LTD

Cipla Ltd 是印度最大的制药公司之一，总部在孟买，在美国仿制药市场叱咤风云多年，但 2007 年未将任何 ANDA 揽入自己名下。其各项业务是通过与美国现有公司联盟而展开的，如 Watson Pharmaceuticals、Pentech Pharmaceuticals、Ivax（现属 Teva）、Eon（现属 Sandoz/Novartis）、Morton Grove（现属 Wockhardt）、Akorn 及 Par 等公司。Cipla 公司负责仿制药的研制供应，美国合作伙伴则负责其注册及销售。

如今，Cipla 持有五种不同分子的六项最终批准：格拉司琼（预防癌症治疗中化疗及放疗引起的恶心呕吐）、扎来普隆（治疗失眠的一种镇静剂）、齐多夫定（治疗 AIDS/HIV）及两种 ACE 抑制剂雷米普利及群多普利。

但其主要策略仍然是利用外国市场的合作伙伴销售其产品。这样做即意味着 Cipla 必须分出其利润，通过降低营销及结盟费用而减少总体风险，从而受益。

生物技术似乎是该公司在新千年的重点。2002 年和 2004 年，有报道称 Cipla 公司与美国的生物科技公司 Biogenics Inc 为营销及生产联盟展开合并谈话。去年，Cipla 和 Avesthagen 的一家合资公司从德国 Siegfried Group 收购了一家一流的生物公司。所有这些活动的理由都一清二楚：生物制药在印度市场上像雨后春笋一般迅速成产，2010 年可达到 50 亿美元的规模。Cipla 公司不仅希望保持在国内的主导地位，还希望在上占有一席之地。Cipla 公司今年的营收接近 10 亿美元，位列全球仿制药公司前 25 名，在印度国内则位居前三，仅次于 Dr Reddy's 公司和 Ranbaxy 公司。

Newport Horizon Premium™ 为该公司给出“已确定的”评级并不意外，指出它有 172 中已确认的 API 在生产，并持有 117 份有效美国 DMF。

NU-PHARM

Nu-Pharm 公司 2005 年参与了针对 Abbott 公司的双丙戊酸钠缓释片剂的 Paragraph IV 专利挑战，最终于 2008 年 7 月 29 日从 FDA 获得了 125 mg、250 mg 及 500 mg 三种规格的批准。这是该公司首次获得美国的批准。

此批准来之不易。Abbott 公司是一家总部位于里士满山（Richmond Hill）的加拿大仿制药公司，它在 2006 年 5 月针对 Nu-Pharm 公司的起诉中称，尽管 Nu-Pharm 被列为 ANDA 申请人，但实际上与 ANDA 或产品没有关系，真正的递交者是 Nu-Pharm 以前的所有者 Apotex 公司。Abbott 公司曾在 2004 年赢了一场针对 Apotex 公司的禁令。

北伊利诺斯州地区法院的 Posner 法官同意，发现 Apotex 公司蔑视法庭，裁定针对 Apotex 公司的禁令被侵犯，并延长了 Nu-Pharm 的 ANDA 禁令期。在 Posner 法官看来，Nu-Pharm 只是 Apotex 公司用来应付此禁令的“幌子”而已。

在 2007 年 10 月的上诉中，美国联邦巡回上诉法院裁定，鉴于 Nu-Pharm 公司总部在加拿大，故 Apotex 公司涉及到 Nu-Pharm 的诉讼不构成蔑视。它企图为 Abbott 的专利不是在美国境内批准而制造回避设计，也未明确违反该禁令的条款。但是，该法院支持延长禁令期限，在专利到期前禁止 FDA 批准 Nu-Pharm 公司的 ANDA。

Newport Horizon Premium™ 注意到 Nu-Pharm 公司已在加拿大推出了 90 多种制剂产品，涉及很多不同的治疗领域，涵盖口服、滴鼻及吸入等剂型。该公司并不涉足 API 的生产。

ACCORD HEALTHCARE

Accord Healthcare 公司总部位于北卡罗来纳州，2008 年 9 月第一次递交附带 Paragraph IV 专利挑战的 ANDA，针对的是 AstraZeneca 公司的 200 mg、300 mg 及 400 mg 富马酸喹硫平（Seroquel，思瑞康）缓释片剂。Accord 公司宣称其拟定产品不会侵犯 AstraZeneca 公司的美国 5,948,437 号专利的某些权项范围，且该专利的其他权项范围无效。

该公司是 Intas Pharmaceuticals Ltd 的全资子公司，其总部位于印度古吉拉特，该公司在全球的营销及注册相关活动包括在英国、西班牙、加拿大、澳大利亚、南非、巴西及墨西哥的运作。Accord 号称 Intas 可生产广泛的营销产品组合，涵盖的治疗领域包括肿瘤、生物制品、免疫抑制、心血管、降糖及骨质疏松等，在 55 以上的国家拥有 1100 项有效注册，已有 15 份以上 ANDA 在处理之中。

2008 年 6 月，Intas 公司收购了总部位于加利福尼亚的生物技术公司 Biologics Process Development Inc.。它还与总部位于美国的 ProGenetics 公司合资，利用 ProGenetics 公司的转基因动物共同开展临床试验。Intas 公司今年的营收接近 2 亿美元。



图片版权：THOMSON REUTERS 科技集团

NEWPORT HORIZON PREMIUM™

NEWPORT HORIZON PREMIUM™

中综合数据的用途

Newport Horizon Premium™ 专为仿制药、非处方药和原料药制药公司中高标准专家而创建，可帮助您在参与竞争之前确定并评估新产品开发和授权机会 —— 使您加快交易速度，缩短投放市场的时间。

要注册《仿制药事务》系列丛书，请访问：
scientific.thomsonreuters.com/forms/matters/

《看点》
关注医药领域最新的变化潮流。

《仿制药发展动态》
剖析美国仿制药市场最重要的博弈者。

《谁的影响力最大》
回顾医学研究领域最有影响力的信息来源。

关于 NEWPORT HORIZON PREMIUM™

Newport Horizon Premium™ 是由全球仿制药市场行业权威汤森路透科技集团开发的、以关键产品为目标的全球业务发展系统。

该系统专为仿制药公司和具有战略眼光的原料药制造商量身定做，可帮助您在全球范围内确定并评估产品机会，确保您成为第一个发现仿制药品及其恰当机遇、第一个成交及第一个上市的公司。

Newport Horizon Premium™ 不但提供现有行业标准解决方案 *Newport Horizon Global™* 的所有优点 — 同样简单易用、全面的数据以及卓越的功能 — 还融合了重要的新内容，其中包括 IMS 的千克和国际单位 API 消耗数据以及源自汤森路透科技集团业务部 Prous Science 的合成信息途径。

关于汤森路透科技集团

汤森路透集团旗下的科技集团（简称汤森路透科技集团）长期以来一直致力于为全球学术界与企业界的研发和创新提供强大的科技与知识产权信息解决方案，加速科学发现,推动技术创新。我们将权威、准确与及时的信息和强大的分析工具相结合：帮助科研人员迅速发现相关的学术文献，跟踪最新的科学成果；加速医药企业发现新的药物并更快地推向市场；助力企业迅速获取研发所需的关键信息，跟踪行业与竞争对手的动态，发展和优化企业的知识资产。我们建立智能的研究平台和服务，帮助我们的用户以知识创造价值，实现快速成长与发展。更多信息请访问：

<http://scientific.thomsonreuters.com>

关于汤森路透

汤森路透集团是全球领先的专业信息服务提供商。我们将专业知识与创新科技相结合，为金融、法律、税务与财会、科学技术、医疗保健和媒体领域的专业人员和决策者提供重要的信息。集团总部位于纽约，主要分支机构设于英国伦敦、美国明尼苏达州的伊根等地。集团在 93 个国家/地区的机构共有 5 万多名员工。

媒体注意事项：

如果您需要更多信息，请您登录我们的中文网站，在免费资源板块下载往期报告：
<http://www.thomsonscientific.com.cn/>

汤森路透北京代表处

北京海淀区科学院南路 2 号
融科资讯中心 C 座南楼 1211
网址：<http://www.thomsonscientific.com.cn/>

