



IMAGE COPYRIGHT: ISTOCKPHOTO

仿制药发展动态

《仿制药事务》报告

2008年10月-12月

Newport Horizon Premium™ 收集来自全球仿制药市场的可靠信息，为制造企业在寻找评估新产品项目，以及制定企业发展战略的过程中提供权威的分析数据，帮助企业更快更好地做出决策。汤森路透科技与医疗集团借助该数据库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了最新的季度报告。



在本季度报告中，我们研究了成品药产品或活性成分在美国仿制药市场上声名鹊起的几家公司，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。

有关汤森路透科技与医疗集团 API Intelligence 解决方案（包括 *Newport Horizon PremiumTM*）的详细信息，请访问 go.thomsonreuters.com/generics

第一部分：引言

2008 年最后一季度仿制药领域的并购活动风起云涌，其动力源自各家公司都争相进入新兴市场，占领各地新的市场，扩大产品组合，整合 API 生产，发现成规模经济，以求平安度过当前不明朗的经济环境。

Teva 公司通过收购 Barr 公司加强了其在该市场的统领地位，Daiichi Sankyo 公司获得了 Ranbaxy 公司（您还记得，FDA 在末季度禁止其向美国出口）的多数股份（64%），Perrigo 公司全资购进 Laboratorios Diba S.A.、Unico Holdings 及 JB Laboratories 公司。还有些明显的“逆向一体化”，如 Sun 公司收购了 Chattem Chemicals 公司。

该行业尚处急剧变动之势，Newport Horizon Premium™ 仍密切注意着所有重大交易，跟踪着这场角逐的上演。在瑞士日内瓦举办的“十二月份 IGPA”会议的议题便是，重要国家的全球医药市场的销售增长速度在下降。尽管美国仿制药市场在 2008 年膨胀到 730 多亿美国的规模，但其增速已剧降，截至 2008 年 6 月前的 12 个月降到了 3%。就在几年前，这一增速还始终保持两位数字以上。

据 IMS 显示，截至 2008 年 9 月底的前 12 个月中，仿制药的销售实际上是首度下降了。美国市场上的前十位仿制药公司中，只有两家（Teva 和 Hospira）去年设法保持了正增长。这些压力源自日趋激烈竞争所致的价格快速侵蚀，主要是印度药品的涌入。未来几年内，从中国进口的仿制药甚至还可能会增加更大的压力，但目前本土琳琅满目的市场似乎还压制着中国拓展到美国的计划。

凡事都要向前看，IGPA 发言人指出仿制物制剂将能为该市场提供巨大的前景机遇，但传统仿制药企业可能不具备探查生物制剂所需的成套技术，如生物制剂的生产和配方能力、临床试验和营销经验，以及充足的投资资金。品牌制药公司（如 Merck，最近宣布有意进军仿制生物制剂领域）的装备可能会更好些。此外，尽管欧盟及其他几个国家（包括澳大利亚和日本）已经有了生物仿制药，但美国的生产商和经销商还在等待可行的生物仿制药法案——围绕新管理的巨大希望，表明该问题已经被认识到了。

但首先让我们来纵深深看看本季度美国市场上的重大事项。

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申请书

（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。

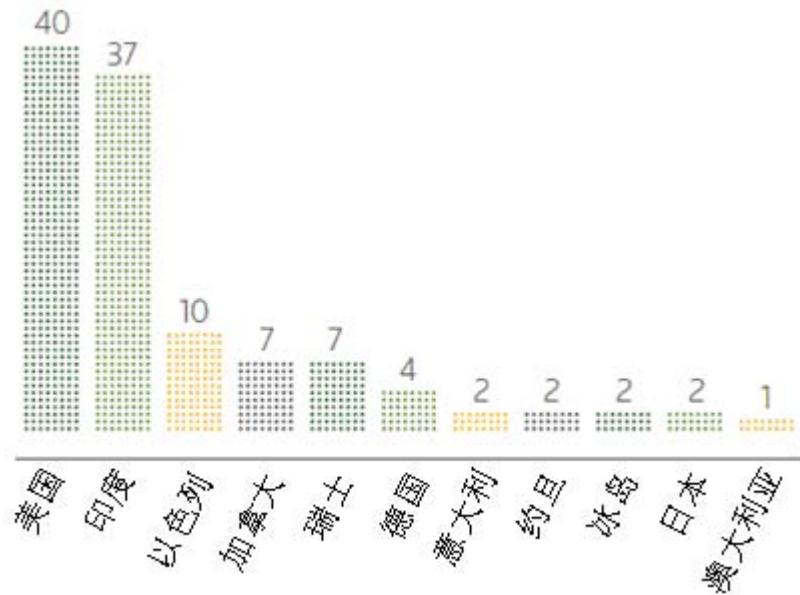
何谓 180 天独占权?

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 专利申明的 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 申明的 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

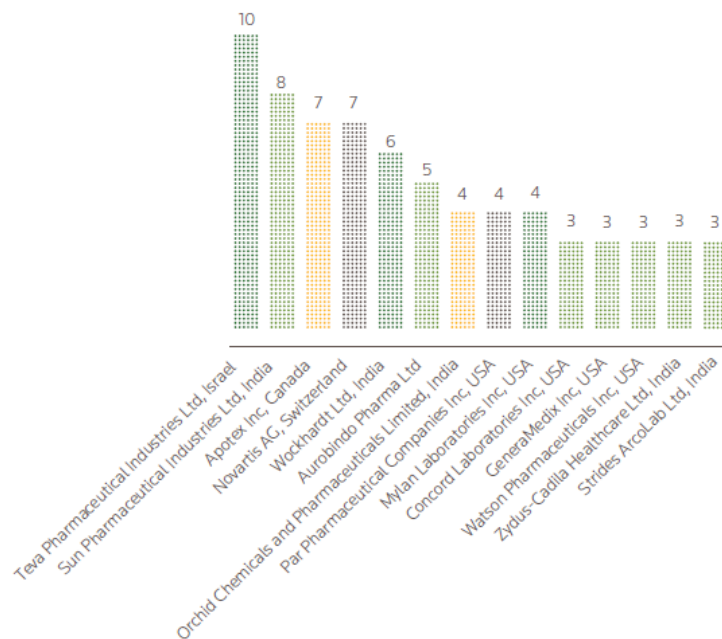
2008 年 10 月到 12 月各申报国/地区获得的“A”级 ANDA 总数



2008 年第四季度中,美国公司的最终 ANDA 批准数名列第一,23 家集团共获得 40 项批准。批准数第二多的是印度集团——13 家集团共获得 37 项批准。上一季度印度集团领先美国公司,本季度逆转了这一形势。

2008 年总的来看,印度总体略微胜出,21 家集团共囊括 151 项批准,紧接其次的是美国,40 家集团共囊括 148 项批准。位列第三的是以色列,两家集团共囊括 40 项 ANDA 批准。

2008 年 10 月到 12 月间拥有最多“A”级 ANDA 批准的集团



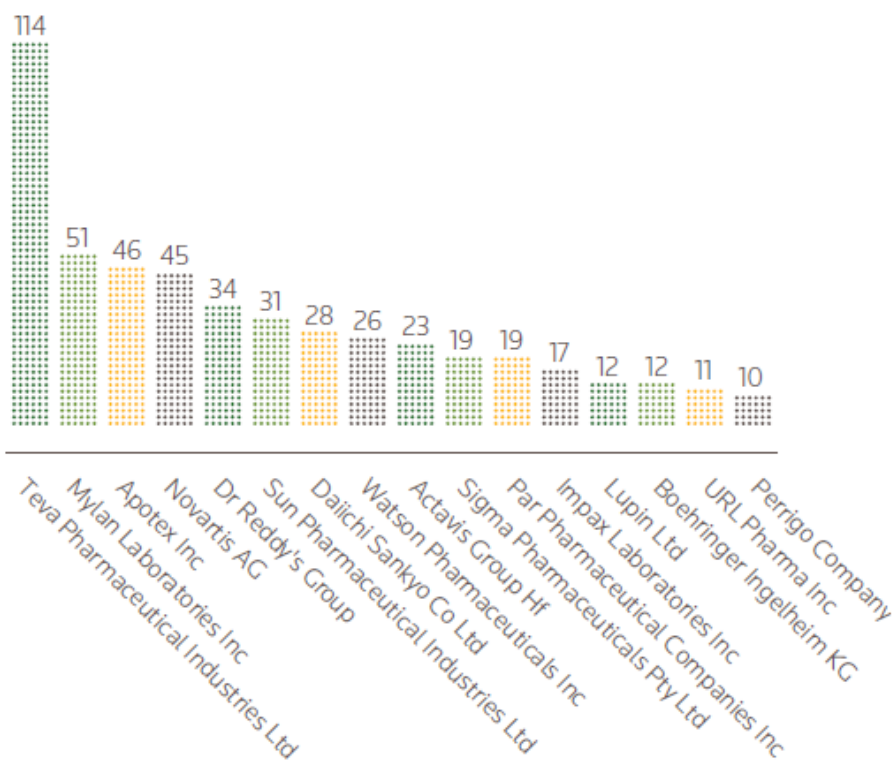
2008 年最后一季度，以色列的 Teva 公司获得 10 项 ANDA 批准，使其名列榜首。印度的 Sun Pharmaceutical 公司获八项批准而位列第二。加拿大的 Apotex 公司和瑞士的 Novartis (Sandoz) 公司各获得七项批准而并列第三。

第三季度获得 ANDA 批准数最多的两家公司——Mylan 和 Boehringer Ingelheim——在第四季度获得的批准数都较少（分别有 4 项和 1 项）。

第三部分：Paragraph IV 专利挑战

2008 年第四季度，我们获悉第一批 Paragraph IV 专利挑战是针对八种新活性成分或复方制剂，较前一季度的七种略有增加。

截至 2008 年 12 月，提出专利挑战纪录最多的企业/集团



本报告撰写之时，Teva 公司仍是提出附带专利挑战 ANDA 申请最多的公司。目前我们发现其牵涉到 114 种产品的挑战，较前一季度的 85 种骤升，这是因为 Teva 公司收购了 Barr 公司，我们发现后者牵涉到 42 种产品的专利挑战。

Mylan 仍位居第二，牵涉到 51 种产品的专利挑战，较前一季度的 48 种增加。Apotex (46 种产品) 及 Novartis (45 种产品) 两家公司紧随其后。

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。

2008 年 10 月到 12 月间 FDA 报告的首次受到 Paragraph IV 专利挑战的新产品

活性成分:
地氟烷

FDA 公告:
2008 年 12 月 1 日

商品名:
Suprane®

NDA 持有者:
Baxter 公司

- 至少有一家公司针对仿制 Suprane (地氟烷) 挥发性吸入液递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请: Minrad 公司。
- 递交 ANDA 申请时,《黄皮书》仅列有一项未到期专利涉及 Suprane (地氟烷)。美国 5,617,906 号专利的权项是一种将液态麻醉剂供应到蒸发器内用的容器。与该专利有关的儿童药独占期将于 2014 年 10 月 8 日到期。
- 2008 年 9 月递交 ANDA 时, Minrad 公司持有被 FDA 存档的唯一一份有效的地氟烷 DMF。

活性成分:
盐酸度洛西汀

FDA 公告:
2008 年 11 月 3 日

商品名:
Cymbalta®

NDA 持有者:
Eli Lilly 公司

- 几家公司已针对仿制 Cymbalta (盐酸度洛西汀) 缓释胶囊递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请,包括 Actavis、Aurobindo、Cobalt、Impax、Lupin、Sandoz、Sun 及 Wockhardt 公司。
- 目前《黄皮书》列有三项专利涉及 Cymbalta 缓释胶囊。美国 5,023,269 号专利的权项专指度洛西汀,泛指其盐类,已获五年延期,将于 2013 年 6 月 11 日到期。美国 5,508,276 号专利的权项是缓释制剂所用的度洛西汀肠溶丸剂,将于 2014 年 7 月 18 日到期。美国 6,596,756 号专利涉及用度洛西汀治疗纤维肌痛,将于 2019 年 9 月 10 日到期。
- FDA 列有盐酸度洛西汀的多份有效 DMF,其中有的属于 ANDA 申请人 Aurobindo、Lupin、Sun 及 Wockhardt 公司。

活性成分:
恩曲他滨,富马酸替诺福韦酯

FDA 公告:
2008 年 11 月 3 日

商品名:
Truvada®

NDA 持有者:
Gilead Sciences 公司

- 至少有一家公司已针对仿制 Truvada (恩曲他滨和富马酸替诺福韦酯) 片剂递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请: Teva 公司。
- 《黄皮书》列有十项专利涉及 Truvada 片剂,将于 2010 年 5 月到 2021 年 9 月到期。Gilead 公司在针对 Teva 公司的诉讼中,声称侵犯了美国 6,642,245 号和 6,703,396 号专利。这些专利属于埃默里大学并独家授予 Gilead 公司。
- 递交 Truvada 仿制药的第一份 ANDA 时, Aurobindo、Cipla、Hetero、Matrix 及 Ranbaxy 公司均持有恩曲他滨和富马酸替诺福韦酯的有效 DMF。

活性成分： 丙酸氟替卡松	<ul style="list-style-type: none"> 至少有一家公司已针对仿制 0.05% Cutivate（丙酸氟替卡松）洗剂递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请：Glenmark Generics 公司。
FDA 公告： 2008 年 11 月 3 日	<ul style="list-style-type: none"> 《黄皮书》列仅有一项专利涉及 0.05% Cutivate 洗剂。美国 7,300,669 号专利为一项制剂专利，将于 2019 年 10 月 20 日到期。
商品名： Cutivate®	<ul style="list-style-type: none"> 2008 年 7 月递交 Cutivate 洗剂的第一份 ANDA 时，已有丙酸氟替卡松的多份有效 DMF。2004 年美国就已经批准了含丙酸氟替卡松的其他仿制药品，故此不足为奇。
NDA 持有者： Nycomed 公司	

活性成分： 奥昔布宁	<ul style="list-style-type: none"> 至少有一家公司已针对仿制 Oxytrol（奥昔布宁）透皮贴剂 3.9mg/24hr 递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请：Barr 公司。
FDA 公告： 2008 年 10 月 1 日	<ul style="list-style-type: none"> 《黄皮书》列有九项专利涉及奥昔布宁透皮贴剂。Watson 公司在针对 Barr 公司的起诉中，声称侵犯了于 2015 年 4 月 26 日或 2020 年 4 月 26 日到期的八项专利。
商品名： Oxytrol®	<ul style="list-style-type: none"> Watson 公司并未声称侵犯美国 5,164,190 号专利，该专利涉及 Watson 公司的透皮给药设备，将于 2010 年 12 月 11 日到期。
NDA 持有者： Watson 公司	<ul style="list-style-type: none"> Barr 公司递交 ANDA 申请时，BASF Orgamol Pharma Solutions 及 PCAS 公司似乎持有奥昔布宁碱的有效 DMF。几家公司当时持有氯化奥昔布宁的有效 DMF。

活性成分： 帕立骨化醇	<ul style="list-style-type: none"> 至少有一家公司已针对仿制 Zemplar（帕立骨化醇）胶囊递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请：Teva 公司。
FDA 公告： 2008 年 10 月 16 日	<ul style="list-style-type: none"> 《黄皮书》列有两项专利涉及 Zemplar 胶囊。美国 5,246,925 号专利的权项是用帕立骨化醇治疗甲状旁腺功能亢进。该专利已获得 574 天的延期及儿童药独占期，将于 2012 年 10 月 17 日到期。
商品名： Zemplar®	<ul style="list-style-type: none"> 美国 5,587,497 号专利是帕立骨化醇的产品专利，也获得了儿童药独占期，将于 2014 年 6 月 24 日到期。
NDA 持有者： Abbott Laboratories 公司	<ul style="list-style-type: none"> 2008 年 8 月递交 ANDA 申请时，Teva、ALP Pharm Beijing Company 及 Formosa Laboratories 公司似乎持有帕立骨化醇的有效 DMF。我们推测 Teva 公司的 ANDA 援引了 Teva DMF。

<p>活性成分： 盐酸司维拉姆</p> <p>FDA 公告： 2008 年 10 月 1 日</p> <p>商品名： Renagel[®]</p> <p>NDA 持有者： Genzyme 公司</p>	<ul style="list-style-type: none"> 至少有一家公司已针对仿制 Renagel（盐酸司维拉姆）片剂递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请。 《黄皮书》列有六项专利涉及 Renagel 片剂，将于 2013 年 8 月 11 日到 2020 年 10 月 18 日到期。据 Genzyme 公司称，此 ANDA 所附带的 Paragraph IV 申明仅针对将于 2020 年到期的配方专利。此 ANDA 并不包括针对 Genzyme 公司 Renagel 药品组成及药用专利财产的 Paragraph IV 申明，两者保护该产品及其已批准适应症到 2014 年。 递交盐酸司维拉姆片的 ANDA 申请时，Lupin 和 Shasun 两家公司持有盐酸司维拉姆片的有效 DMF。
<p>活性成分： 琥珀酸舒马普坦，萘普生钠</p> <p>FDA 公告： 2008 年 10 月 1 日</p> <p>商品名： Treximet[®]</p> <p>NDA 持有者： GlaxoSmithKline 公司</p>	<ul style="list-style-type: none"> 至少有两家公司已针对仿制 Treximet（琥珀酸舒马普坦/萘普生钠）片剂递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请：Alphapharm (Mylan) 及 Par 公司。 《黄皮书》列有三项未到期专利涉及 Treximet（琥珀酸舒马普坦/萘普生钠）片剂。美国 6,060,499 号和美国 6,586,458 号专利涉及 5HT 受体拮抗剂加长效 NSAID 复方制剂治疗偏头痛。两项专利都将于 2017 年 8 月 14 日到期。美国 7,332,183 号专利为配方专利，将于 2025 年 10 月 2 日到期。 递交 ANDA 申请时，已有多份该复方制剂各成分的有效 DMF。Mylan 下属子公司 Matrix 公司同时持有两药物的 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，现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。

Akorn-Strides

对 Akorn-Strides 来说，今年是不平凡的一年。2008 年初，该合伙企业还只持有一项 ANDA。截至本报告撰稿之时，该合伙企业已经获得了 12 项 ANDA，并宣称拥有包括 29 项 ANDA 的产品组合，共能提供 53 种 SKU 或产品线。第一份 ANDA 于 2006 年 4 月递交，借助这份 ANDA，该企业在 2008 年第三季度首度获得产品收益（得益于利福平注射剂的推出）。

该合伙企业是由 Akorn, Inc 和 Strides Arcolab Ltd. 两家公司在 2004 年平等出资筹建的一家联合开发、生产和销售企业。其宗旨是开发注射用仿制药品的液体、冻干和干粉制剂。实际工作中，Strides 公司负责利用其在印度、新加坡、巴西、墨西哥、波兰和意大利的 13 家世界级生产厂开发 ANDA 产品，而 Akorn 公司则负责在美国递交相关 ANDA 申请。

Strides 公司 1990 年创建于印度班加罗尔市，是印度最大的药品出口商之一，也是世界五大明胶软胶囊生产商之一，拥有 40 个受监管产品，销往全球 55 个国家，合作之时年销售额接近 1 亿美元。此外，该公司还与 Sandoz 公司结成技术及营销联盟，向全球结核病药物管理中心 (Global TB Drug Facility) 提供结核病治疗药物，并与 KV Pharmaceuticals 公司就在美国和加拿大的 10 种仿制药品种达成了销售交易，此外还有诸多其他协议。

Strides 公司还利用在印度和意大利的生产点生产活性成分。Newport Horizon Premium™ 给出的企业 API 评级为“不够确定的”。

总部设在美国的 Akorn 公司历程则较长。它创建于 1971 年，为 NASDAQ 上市公司，营销着几种仿制药和品牌药，其中包括一系列眼科治疗药物，如 IC-Green®、AK-Fluor®、Paremyd®、Hydase®、Fluress®、Ful-Glo®、Gentak® 及 Afluria® 流感病毒疫苗。该公司自家研制的第一个 NDA 产品是 Akten®，为眼科手术用的局部麻醉药，于 2008 年 10 月推出。

2009 年 1 月, Akorn 公司宣布公司总裁及首席执行官 Arthur Przybyl 离职。新总裁及首席执行官暂未选定, 故由三名董事组成的委员会监管整个公司的运营。

Anchen Pharmaceuticals

总部设在台湾的仿制药公司 **Anchen Pharmaceuticals**, 是加州欧文 Anchen Inc, 的全资子公司, 2008 年 11 月获得其第一份 ANDA 批准, 为双丙戊酸钠 500mg 缓释片剂 (Abbott's Depakote[®] DR 的仿制药)。

这个月该公司忙得不亦乐乎。与此同时, 其母公司推出了盐酸安非他酮 150mg 缓释片剂, 为 GlaxoSmithKline 公司抗抑郁药 Wellbutrin[®] XL 的仿制药。同月, Anchen Inc 公司与 Wyeth 公司就与抗抑郁药 Effexor[®] XR 拟定仿制胶囊剂有关的美国专利侵权案达成了和解。根据和解条款, Wyeth 公司授予 Anchen 公司不得早于 2011 年 6 月 1 日推出其仿制胶囊剂 (也可能稍早些推出, 但不得早于 2011 年 1 月 1 日) 的许可, 条件是 FDA 批准该 ANDA。Anchen 公司将向 Wyeth 公司支付仿制药的销售提成。

Anchen 重点是研制销售缓释药品及细分仿制药品, 参与过几次 Paragraph IV 专利挑战 (针对盐酸安非他酮、双丙戊酸钠、伪麻黄碱硫酸盐、地氯雷他定、盐酸文拉法辛及酒石酸唑吡坦)。

Anchen Pharmaceuticals 公司在台湾拥有两家厂——一家是位于台北市的研究单位, 原属 Empax Pharma Inc 公司, 2006 年被并购, 另一家是位于中坜市的生产单位。该公司正与台湾的两所大学合作, 对整联蛋白能否治疗癌症进行研究。

Cypress Pharmaceutical Inc

Cypress Pharmaceutical Inc 公司 1993 年在美国创建，已将 160 多种处方药和非处方药（OTC）纳入囊中，宣布还将通过实施 ANDA 策略继续扩大其产品组合。尽管该公司在其组合中已有大量产品，但 2008 年 2 月才获得第一份自有品名 ANDA 批准（针对盐酸格拉司琼溶液）。2008 年末季度，Cypress 公司收到了盐酸西替利嗪糖浆（处方药和 OTC）和醋酸钙片剂的最终批准。该公司还宣称有大量 ANDA 产品在各阶段开发中——上次公布的有 35 种以上。

该公司走的也是在专利挑战中寻求机遇之路。到 2008 年 12 月底，我们发现该公司涉及一项 Paragraph IV 专利挑战，即针对 Glaxo 公司 Zantac[®] 糖浆的雷尼替丁仿制药。2008 年 1 月，Cypress 与 GlaxoSmithKline 公司达成协议解决了关于雷尼替丁的纷争。根据该协议条款，Glaxo 公司将不会利用其专利针对 Cypress 公司的无乙醇仿制雷尼替丁糖浆剂。此后我们得知 Cypress 公司已通知 Allergan 和 Boehringer Ingelheim 两家公司，对仿制 Elestat[®]——0.05% 盐酸依匹斯汀滴眼液提出专利挑战。

Cypress 公司将其生产外包给美国和加拿大的各家承包商。2008 年 1 月，Cypress 公司与台湾的 Standard Chem & Pharm Co Ltd 公司达成多个仿制药的开发和营销协议，使 Cypress 公司获得了在美国销售 Standard 公司仿制药品的独家权利。

该公司还拥有一家专业品牌企业 Hawthorn Pharmaceuticals，在美国销售其自家药品。我们注意到 2005 年公司总营收超过 1 亿美元。

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/>