一场专利挑战 让国产痛风仿制药“抢跑”十年

来源：科技日报 发布时间：2019年04月09日

日前，国家知识产权局发布《无效宣告请求审查决定书》，江苏知原药业有限公司（以下简称知原药业）与南京华威医药科技集团有限公司共同作为无效宣告请求人，使得日本株式会社富士药品（以下简称富士药品）持有的“托呲司特晶型专利”在华专利权正式失效。

    知原药业研发副总裁付劼说：“这一仗打赢了，国产仿制药托呲司特片有望提前10年上市！”

**绕不过的专利雷区**

    痛风及高尿酸血症是继高血糖、高血脂、高血压之后的第“四高”病。据相关统计，国内高尿酸血症患者发病率为10%，痛风患者已超过8000万人，此类疾病已成为我国第二大代谢类疾病。但遗憾的是，目前，国内抗痛风药物品种不多，可供选择药物少。临床治疗主要以秋水仙碱、非甾体类抗炎药、激素、促进尿酸排泄药和抑制尿酸合成药为主。

    在抗痛风的药品中，托呲司特片堪称一枝独秀。2013年，该药在日本被批准生产销售，是一款温和、安全、高效的降尿酸特效药。不过，遗憾的是，直到目前为止该药尚未在中国上市。但是，该药的生产者富士药品，却早就在中国申请了托呲司特片的专利。

    专家介绍，富士药品围绕托呲司特片，主要设置了两项专利雷区，一项是化合物专利，2022年到期；而最关键的一项晶型专利，则要到2033年才到期。这是国际药企经常采用的“专利网”战术，目的就在于尽可能延长药品的专利保护期，以获取高额的利润。这也意味着，中国药企如果要仿制托呲司特片，必须要等到2033年之后。

    知原药业研发部负责人鲍丰祺告诉科技日报记者，也就是说，在2033之前，中国痛风病人只能吃高价的进口药品。早在2014年，知原药业就开始启动国产仿制药托呲司特片的研制。面对令人望而生畏的专利“雷区”，他们最初的想法是绕路而行。“但是，很快发现，实在是绕不过去。”鲍丰祺说。

    “仿制药要和原研药保持一致性，实现等效，如果在相同化合物成分的基础上采用不同的晶型，药品的溶解度就达不到要求，影响患者吸收，也就无法和原研药的效能保持一致。”鲍丰祺说，要让国产的好药早点上市，此刻留给知原药业的选择只有一个，发起专利挑战，赢得发展空间。

**民营药企挑战垄断**

    “所谓‘专利挑战’，是指在法律规定下，通过挑战专利使仿制药合法上市，打破原创药的市场垄断，使药价得以降低。”常州第二人民医院呼吸内科副主任张倩博士说。

    记者了解到，早在2001年，国内就有企业针对美国辉瑞公司的药品“伟哥”发起专利挑战，历经数载马拉松式的拉锯战，最后还是铩羽而归。当然，目前也有正大天晴等公司的专利成功挑战国际药企的案例，但对于知原药业这样一个民营中小型药企来说，向跨国药企发起一场专利挑战，还是属于极罕见的案例。

    用付劼的话来说：“发明专利是经过专利局审查授权的，要想反过来‘无效掉’它，难上加难。要么检索到新的对比文件，要么找出审查员适用法律的错误。比方说，一个专利已经在十几个国家授权，得到多个国家专利局审查员的认可，说明大家都认为它不存在实质性缺陷。现在想推翻这么多技术、法律专家的意见，难度可想而知。”

    为打这场仗，付劼和他的同事们付出了4年多的努力。实验室里的无数不眠之夜，上千次的试验，他们终于找到日本药企的专利保护存在一个致命缺陷，尽管是一个“小缺口”，却使得为整个专利“续命”的晶型专利失去了严格意义上的独创性。

    后来的事实证明，这正是整个托呲司特专利挑战过程中最关键的一个证据点。但和电影上经常出现的法庭交锋不同，专利挑战的本质是要用翔实的数据、严密的论证来解开对方的专利锁链，把技术语言完美地转换成法律语言。

    为此，知原药业专门聘请从业经历丰富的专利律师，和技术团队协同作战。但富士药品也有异常丰富的专利保护经验，富士药品聘请的律师，就是当年这项专利的代理人，对托呲司特片专利的熟悉程度远超常人。双方药企开始了一场旗鼓相当的博弈。

    2018年2月11日，知原药业向专利复审委提出无效宣告请求。2018年8月27日，该案举行第一次口头审理，2019年2月18日，又进行了第二次口头审理……看似波澜不惊，但背后，是知原药业团队对法律文本一次又一次的打磨。“尽管难度很大，但是，我们越来越有信心，等待着胜利时刻的到来。”鲍丰祺说。

**药品研发打开新窗**

    “胜利总是属于那些坚持到最后的人。”付劼说，“其实，2014年前后，国内进行托呲司特片仿制的药企有20多家，但最后大多放弃了。”

    “这次成功，也为我们公司药品研发申报打开了一扇窗口，专利挑战的神秘面纱被揭开，如果在产品开发过程中再涉及专利问题，我相信我们一定能够勇敢面对，对原研大公司不再畏惧，而是敢于继续挑战。”付劼说。

    长期从事专利诉讼的北京骥驰知识产权代理有限公司总经理唐晓峰说，美国、日本以及欧洲多个国家均有专利挑战制度，国家的法律是允许的，政策上是支持的，手段上依靠的是无效请求人对专利技术和法律的深刻理解和运用。

    专家指出，企业也应该注意，在专利挑战前，要请专业的专利代理师做好充分的专利法律调研和分析工作，否则败诉的可能性很大。

    这一仗虽说打赢了，但采访中付劼提出了另一个问题：在欧美日等药品市场，一旦创新药专利到期，必然有专利挑战成功者促使其降价。但目前在中国，很多跨国药企的产品虽然过了专利期，依然能够以高价大行其道，致使在药物使用、满足患者方面呈现与其他国外市场不同的景象。

    专家介绍，在美国，一直有“首仿”的概念，指第一个递交、并在专利挑战中杀出一条血路，最终获批成为第一个上市的仿制药。首仿药最大的好处在于可以获得180天的“首仿独占期”，在这期间，美国食品和药物管理局（FDA）不会批准其他仿制药的申请，而这180天往往使得首仿企业获益匪浅。

    唐晓峰说：“但是在中国，这一制度还一直‘缺失’。”

    “随着大量国外药企的专利即将到期，对于中国具有研发实力的企业来说，或许现在有了新机遇。应盘点自身的研发管线，确定哪些专利挑战产品进行加速研发。而如果能有一些制度上的鼓励，相信对中国药企特别是中小型企业的激励作用应该很大。”付劼说。