



知识产权信息篇（2019/8/10~2019/8/16）

医药知识产权资讯

1、[专利审查中如何考量毒性中药材的安全性](#)（中国知识产权资讯网）

中药的有效性和安全性是中医药传承和发展的坚实基础，也是中医药服务于世界人民健康事业的根本前提。近年来，中药的安全性问题时有发生，甚至有人提议禁用毒性中药材。那么，毒性中药材是否还值得研究和利用？利用毒性中药材进行的发明创造能否被授予专利权？对此，本文将就如何考量含毒性中药材专利发明的安全性给出思考和建议，供专利申请和审查实践参考。

何为毒性中药材

毒性中药材是指毒性剧烈、治疗剂量与中毒剂量相近、使用不当会致人中毒或死亡的中药材，包括传统毒性中药和新毒性中药。所谓传统毒性中药，是指历代本草标注的毒性药材，依据毒性大小分为有大毒（剧毒）、有毒、有小毒。我国已经颁布的法定药材标准（包括各版药典和各级药材标准）以及中药学教材、工具书等通常沿用了上述标注。新毒性中药是指在中药现代应用和研究的过程中发现的有严重毒性的中药，例如含肾毒性成分马兜铃酸的关木通、广防己、青木香、马兜铃、寻骨风、天仙藤、朱砂莲等；含肝毒性成分吡咯里西啶生物碱的千里光等。

我国药品监管部门对毒性中药材及其制剂的安全性有严苛的管理要求。虽然安全性不是专利审查必须审查的内容，但为提升中药领域发明专利申请和授权的质量、保障临床用药安全、减少专利给社会带来的不良影响，对于含毒性中药材的专利申请，在专利审查中有必要参考行业的相关要求对其安全性进行适当和合理的考量。

考量发明安全性

根据专利法第五条第一款的规定，发明创造的公开、使用、制造违反了法律、社会公德或者妨害了公共利益的，不能被授予专利权。如果发明创造的实施或使用会危害公众健康、会给公众或社会造成危害，则属于“妨害公共利益”的范畴。

毒性中药材（尤其是大毒/剧毒中药材）使用不当（例如用量超出规定量，用法错误，违反用药禁忌）易致人中毒或死亡，这类情形的发明创造的实施或使用不仅会危害公众健康、给公众或社会造成危害，也给社会带来不良影响，属于专利法第五条第一款“妨害公共利益”审查的范畴。那么，专利申请使用毒性中药材是否必然会妨害公共利益，不能被授予专利权呢？答案应该是否定的。众所周知，中药的毒性与剂量大小、用药方法等密切相关。



毒性中药材虽然具有一定的毒性或副作用，但只要是在合规的用法用量范围内使用，能达到趋利避害、治疗疾病的效果，此时不能以“妨害公共利益”为由拒绝授予专利权。因此，对于利用毒性中药材完成的发明创造，应客观分析，根据行业内对中药材的毒性分级、用法用量，并结合具体案情对药物的有效性和安全性进行综合考量。下面按照毒性中药材的毒性分级分成三种情况加以阐释。

首先是国家禁止入药的毒性中药材。

有些中药材（例如广防己、关木通、青木香）具有严重毒副作用，被国家禁止入药或取消药用标准。对于使用了此类中药材的专利申请，我们建议采用“以禁为止”的原则，即利用此类毒性中药材完成的发明会危害公众健康、妨害公共利益，应纳入专利法第五条第一款规定的不能被授予专利权的范畴。

上述情形能否通过修改申请文件来克服该缺陷呢？专利申请文件的修改受限于原说明书和权利要求书记载的范围，除非原申请文件中记载了该毒性药材的可替代药物，否则，往往难以通过修改替换毒性药材来克服上述“妨害公共利益”的缺陷。

其次是有大毒或剧毒的毒性中药材。

毒性剧烈但国家未禁止入药的毒性中药材，例如中医传统理论认为有大毒或剧毒的中药材、以及现代研究发现的有较为严重的毒副作用的新毒性中药材（例如马兜铃、寻骨风、天仙藤、朱砂莲等含马兜铃酸的中药材），属于“限制使用的中药材”。所谓限制使用，是指应当严格按照国家或行业规定的使用方法、安全用量和用药禁忌的要求使用，否则将产生较严重的毒性。为了保护公众健康和减少不良社会影响，对于这类中药材，专利审查也应严格按照药材的用法用量和用药禁忌的要求，“以限为严”。如果超出用量规范、改变给药方式或违反用药禁忌，则能以发明危害公众健康、妨害公共利益为由纳入专利法第五条第一款规定的不能被授予专利权的范畴。但申请人能提供规范可信的毒理学试验证据证明其具有安全性的除外。

例如，某案请求保护一种治疗糖尿病足溃疡的中药，原料药包括大毒中药材生草乌，其口服用量为每日 10 克，且说明书没有提供毒理学试验证据来证明用药安全。根据《中华人民共和国药典》（2015 年版）的规定，草乌生品内服宜慎，炮制品常规内服用量为 1.5 克至 3 克。可见，该申请中草乌的用量明显超出了常规用量的上限。本领域技术人员根据说明书的记载和现有技术难以确信所述中药组合不会对人体产生毒性。因此，该申请属于专利法第五条第一款规定的“妨害公共利益”的情形，不能被授予专利权。

针对上述情形，如果申请人补充提交安全性试验证据，能否克服上述缺陷呢？首先，如果安全性不是发明唯一解决的技术问题或唯一取得的技术效果，则可以允许申请人补交相关安全性试验证据。其次，需要对补交试验证据的真实性、关联性和有效性进行审核，如果属于规范可信、有证明力的试验证据则可以采信。



最后是有毒和有小毒的毒性中药材。

中药领域有毒或有小毒的中药材种类繁多、应用广泛，因毒性相对较弱，按规范使用通常不会对公众健康产生严重危害，故不会因妨害公共利益而被拒绝授予专利权，但现有技术中存在确凿证据证明其可导致严重毒性反应的或者用法用量严重不符合国家规定的使用方法和安全用量的除外。

对于此类毒性中药材，需要重视其在特殊人群中的用药安全性，关注其是否存在与儿童、孕妇、哺乳期妇女等相关的用药禁忌。如果使用了禁忌药材，申请人应提供与适用人群相关的毒理学试验证据，否则可以纳入“妨害公共利益”的范畴。

谨慎评价“毒”与“效”

综上所述，含毒性中药材的发明专利申请是否会妨害公众健康、妨害公共利益，应根据本领域对中药材的毒性分级加以区别对待。对于国家禁止入药或取消药用标准的中药材，应遵循“以禁为止”的原则予以禁止。对于有大毒或剧毒的中药材，应根据“以限为严”的原则加以严格规制。对于证实安全性的试验证据，应从是否真实可信、关联有效的角度对其证明力进行考量。

创新主体和专利审查员应关注和跟进中药材的毒理学研究，完善对药材毒性的认识，谨慎合理评价中药的“毒”与“效”，确保安全而有效地利用毒性中药材进行发明创造，从而促进中医药产业健康发展。（宋江秀 束 云）

（编辑：蒋朔）

2、[与药物杂质相关的专利问题](#)（赋青春）

摘要：对药品杂质化合物进行深入研究是提高药品标准及用药安全性的重要研究内容，由此产生的杂质化合物相关专利有可能直接影响到药品标准的制定和修改。近期，桂哌齐特氮氧化物系列专利无效案引发了对这一话题热议，有业内人士担忧，对杂质化合物授予专利权可能会诱发产生大量针对现有药品的杂质化合物专利，以及可能存在的权利滥用问题，会影响现有的药品市场。本文以桂哌齐特氮氧化物系列专利无效案出发，探讨药品杂质化合物相关专利可能涉及的重要法律问题与政策问题。

关键词：杂质、创造性、新颖性、标准必要专利、权利滥用

一、“微创新”概念的再审视

毋庸置疑，传统小分子化学药物对人类健康做出了巨大的贡献。然而，在经过上世纪的飞速发展后，受成熟靶点少、成功率低等原因的局限，有观点认为化学药物逐渐进入一个平台期，也有乐观者称之为稳定期。从专利的角度看，似乎更多数量的申请转向关注对已有结构的进一步修饰优化，以及



对新晶型、新剂型和新用途的开发等；也有企业通过对已上市药物的杂质开展深入研究，将提高药品的安全性和市场竞争力作为突破方向。在常规的研发思路之外，业内人士提出了“微创新”的概念。

顾名思义，这样的“微创新”因其“微”，欲顺利获得专利权，不仅发明创造的完成需要找到精准合适的切入点，而且专利申请的提出也需要对大至发明的主题、发明的构思及其解决的技术问题，小至权利要求的撰写形式、实验结果的描述方式以及实验数据的完成方式等等进行通盘设计，总之需要打破传统的专利申请的惯有模式，例如，将杂质问题变身药物组合物形式以及对首次分离鉴定的杂质凭借“新”用途以新化合物或组合物提出申请就是其中“精彩”的一笔。

不过，似乎有一个悖论摆在大家的面前，因为从专利法的立法角度，其实是并不存在什么真正的“微”创新之说的。就专利权的取得而言，至少其创新的水准、对所属领域做出的贡献要满足专利法 22 条 3 款规定的创造性对创新高度的要求，而如何衡量这种创新的高度，则应按照对应的审查基准进行评判。可见真正“微”的创新，如果原本先天不足，是不能翻越专利法以创造性条款设置的标杆的。

我们不可否认这种“微创新”的提法是具有积极性的一面的，它提醒创新主体关注一些原本研发视野的盲区，其结果确实亦可对技术创新产生异曲同工的推动作用，而有意思的一点还在于，其巧妙地将成本与利润的经济学思维引入发明创造的构思过程，对此，在从业初期，笔者就曾从一些来自邻国日本的申请身上有所感悟。然而，从另一角度看，在某些情形下，“微创新”申请的存在也可能为专利权的授权、确权审查过程带来困难，增加鱼目混珠的机会，加大甄别的难度，更把一些难题留给了权利保护和运营环节，为业内带来隐忧。原因自然是容易理解的，对于某些“微创新”而言，即便经过行政审查或司法审判后仍能够拥有专利权，也并不一定意味其属于真正专利法意义上的发明创造，不过是某次行政或司法程序的评判者囿于程序涉及的证据和当事人之间的对话范围而只能做出如是结论而已。

本文拟通过近期热议的在北京四环制药有限公司和齐鲁制药有限公司之间关于马来酸桂哌齐特注射液的系列专利无效宣告请求案对药物领域的杂质问题做一探讨。

二、马来酸桂哌齐特系列专利无效案介绍

马来酸桂哌齐特是一种广泛用于心脑血管病治疗的药物，2015 年销售额达 38 亿元。然而，该药却曾因为血液系统的不良反应问题于上世纪末在西班牙、法国、意大利等多个国家撤出市场。北京四环制药有限公司（下称四环制药）于 2009 年前后围绕杂质化合物桂哌齐特氮氧化物提交多件发明专利申请，并将桂哌齐特氮氧化物作为检查项写入马来酸桂哌齐特的国家标准中。后来也有报道桂哌齐特引发白细胞降低主要与杂质桂哌齐特氮氧化物有联系。

四环制药提交的系列专利申请均是以第 ZL200910163103.9 号发明专利申请为优先权基础的，并有 3 件已经获得授权。其中，第 ZL200910176994.1 号



发明专利（下称专利 1）的权利要求 1 保护了一种桂哌齐特氮氧化物。其说明书记载了桂哌齐特氮氧化物是桂哌齐特在光照下被氧化产生的杂质，可以作为对照品或标准品用于药品质量标准中，同时还记载了桂哌齐特氮氧化物具有杀虫活性。

第 ZL200910180174.X 号发明专利（下称专利 2）的权利要求保护的是桂哌齐特氮氧化物用于制备桂哌齐特药物或其制剂的对照品中的应用。其说明书中除记载了桂哌齐特氮氧化物的杀虫活性以外，还记载了桂哌齐特氮氧化物的毒性远大于桂哌齐特，可致小鼠白细胞数减少，对粒细胞的生成和分化产生严重影响，而高纯度的桂哌齐特及另外两种杂质化合物对小鼠外周血白细胞数却没有影响，并建议为了保证用药的安全性，桂哌齐特或其盐中桂哌齐特氮氧化物的含量不应高于 0.20%。

随后，以专利 2 为基础提交的第 ZL201110006357.7 号分案申请也获得授权（下称专利 3），其中保护的是含有桂哌齐特或其药学上可接受的盐和含量不高于 0.5% 的式 III 所示结构化合物（即桂哌齐特氮氧化物）的药物组合物，所述桂哌齐特或其药学上可接受的盐与式 III 化合物之间的重量比不低于 500:1。该专利曾获得第十九届中国专利金奖。

在针对专利 1 的无效宣告请求案中，由于对桂哌齐特氮氧化物这种新化合物而言，未有证据显示现有技术提供了同类化合物具有杀虫活性的技术启示，因此专利复审委员会认为该专利具备新颖性和创造性，作出第 32428 号无效宣告审查决定维持该专利权有效。然而，该案在法院一、二审环节均出现不同程度的前后逆转，最终二审判决认定该化合物的杀虫活性的实验数据真实性存疑，导致与杀虫应用有关的权利要求公开不充分而应当被宣告无效；同时，认为该化合物作为对照品或标准品的用途已被充分公开，且能够为桂哌齐特氮氧化物带来创造性。

在针对专利 3 的专利无效宣告请求案中，专利复审委员会在第 29876 号无效宣告审查决定中认定，现有技术中并未给出与解决减少白细胞、粒细胞降低的副作用的技术问题有关的技术启示，维持该专利权有效。该案经过法院一审后同样出现了逆转，一审判决认定说明书中的毒性实验的真实性存疑，导致说明书未充分公开，且专利权人以此为基础争辩所述药物组合物具有预料不到的技术效果的理由不能成立。针对专利 2 的专利无效宣告请求案目前仍在专利复审委员会的审理中。

上述系列专利无效案在业界引发了广泛的讨论，主要的担忧来自以下两方面：一方面，任何化合物均可作为其自身含量测定的对照品和标准品，对杂质化合物授予专利权可能诱发后续产生大量针对现有药品的杂质化合物专利，恐对于已上市药品提高安全性和药品质量造成限制。另一方面，纯度的高低是由杂质的含量决定的，以新杂质的限量为特征的组合物与纯度限定的化合物在本质上并无多大区别，这类权利要求的授予将已经上市的药品纳入专利保护范围的可能性较大，容易打乱医药行业正常的研发创新和市场运营秩序，对公共健康造成负面影响。

三、与药品杂质相关的发明主题的可专利性问题

（一）与药品杂质化合物有关的发明脉络



药品杂质通常分为有机杂质、无机杂质和残留溶剂。有机杂质可在药品的生产或贮存中引入，包括反应起始物、副产物、中间体、试剂、配位体和催化剂、几何和立体异构体以及降解产物。由于这类杂质的化学结构一般与活性成分类似或具渊源关系，通常称为有关物质。此外，按照毒性还可将杂质分为毒性杂质和信号杂质，毒性杂质影响药品的安全性，其含量需要严格控制，信号杂质虽然无毒，但其含量的多少可反映药品纯度和生产工艺或生产过程出现的问题。

对药品中的杂质进行研究，目的在于找出毒性杂质，分析其产生原因，设计出避免毒性杂质产生的工艺及去除方法，将药品中毒性杂质的含量控制在安全可控的范围内。杂质研究通常可从两个方面入手：一是以药品的不良反应或毒副作用为导向，通过对其发生原因进行深入研究，确定引起不良反应或毒副作用的物质基础，进而确定毒性杂质的化学结构；二是直接对药品的杂质成分进行分离鉴定，在确定杂质化合物的结构后，对每一杂质的毒性进行研究，然后确定引起不良反应或毒副作用的杂质化合物。

发明人在发现药品中的某种新杂质化合物后，通常会撰写成如下几类发明：一是要求保护杂质化合物产品；二是要求保护具有特定杂质限量的药物化合物或药物组合物，即类似于纯度限定的具有低杂质含量的产品；三是要求保护为了减少该新杂质含量而设计的精制/纯化方法、合成工艺或储存方法；四是要求保护药品质量控制方法或新杂质的检测分析方法。上述桂派奇特系列案分别属于上述的第一、二类发明，即涉及杂质化合物和药物组合物形式的产品权利要求。

（二）与药品杂质化合物有关的发明的创造性问题

对于与药品杂质相关的发明创造而言，影响其权利的授予和确认的最主要法律条款是创造性条款。以下将结合此类发明的产生，相对系统地梳理一下与杂质相关的发明的创造性问题。针对此类发明可分为以下三种情形进行讨论。

第一种情形是指仅仅是单纯发现药品中的某种新的杂质、并确定了其化学结构的情形。由于一般的杂质化合物，不仅没有活性，有时甚至是药物不良反应的产生根源，因此，人们研究杂质的目的通常并不在于要去主动生产杂质、再将其应用于某个产业去创造价值，反而是要减少其在目标产品中的含量以提高药品质量。除了在杂质检测分析中作为其自身的对照品或标准品外，这类杂质一般并无其它实际应用价值，故研究药品杂质的关注点通常依然在于药品的质量问题。更何況，泛泛地提及降低药品的杂质含量能够提高药品质量，这对于业内人士是不言而喻的，即便杂质化合物的结构从未被公开，但本领域技术人员基于控制药品质量的目的，将药品中可能存在的杂质一一分离鉴定即可确定其具体结构，继而也会容易想到将这些分离出来的杂质化合物用作检测方法中其自身的对照品和标准品。因此，在此情形下提出的专利申请，不论是杂质化合物本身或杂质限定的组合物、还是其用途均将因缺乏创造性而无法获得专利权，除非是这种杂质的发现产生了某种预料不到的技术效果。

第二种情形，如果发现了某种新颖结构的杂质化合物对药品质量具有特定意义，例如发现该杂质为引起某种药品不良反应或毒副作用的主要物质，



从而可以通过采取有针对性的措施将其含量控制在特定水平能够达到避免严重不良反应或毒副作用的发生、提高药品的安全性的目的，这就为与该杂质化合物相关的专利申请提供了可能通过创造性评判的机会。

此阶段经常出现两种类型的申请，其一是以减少新杂质含量为特征的工艺发明。当发现某种杂质化合物及其对质量的影响后，本领域技术人员一般会基于避免该杂质的毒副作用的考虑，而尽可能降低药品中该杂质的含量，如果据此设计出新的精制、纯化方法或新的合成工艺，正是对发明人真正做出技术贡献的体现，这类发明在满足其他条件的情况下被授予专利权是符合保护范围与技术贡献相匹配的原则的。其二是新杂质的检测分析方法发明。既然发现该新杂质化合物对药品质量的影响，那么，为了更加有效地控制药品质量，设计专门的检测分析方法是十分必要的，以新杂质为对象的检测分析方法发明同样属于可授权对象。

第三种情形，如果意外发现了某种新的杂质化合物具有与药品质量并不相关的其他用途，就会使得该杂质化合物与其他化合物发明一样具有了独立的应用价值。因此，对此类杂质化合物的创造性评判原则上与一般的化合物发明并无不同，如果该杂质化合物所具备的新用途是所属领域技术人员在现有技术基础上预料不到的，则有可能获得化合物以及化合物的用途专利。

对杂质相关专利授予权利的必要性其实可以通过一些已有杂质化合物产生的有目共睹的价值得以验证。例如，沙利度胺在 20 世纪 50 年代曾经作为镇静催眠药物广泛应用于孕妇妊娠反应，导致在欧洲和加拿大出现 8000 多例海豹肢症婴儿（即反应停事件）。后来发现，沙利度胺的 R 构型具有中枢镇静作用，而 S 构型对人胚胎具有强烈的致畸性，而且任一异构体在体内都能转变为相应对映异构体并达到平衡，无法通过手性拆分来克服 S 异构体的毒副作用，导致该药物在全球退市。研究发现，S 异构体适合插入 DNA 中鸟嘌呤-胞嘧啶集中的部分，影响启动子区控制四肢、耳、眼睛形成的基因，其中新形成血管的缺失是沙利度胺致畸作用的主因。然而，进一步的研究却发现其可能具有抑制肿瘤血管新生的作用，经临床试验证实可用于治疗多发性骨髓瘤等多种癌症，并获准重新上市，但在用药期间及治疗前后应避免妊娠。沙利度胺 S 异构体虽因其毒副作用而被关注，但对其毒副作用的机理进行深入研究后，却意外发现了良好的抗癌作用从而能够成功应用于新的治疗领域。

但是，杂质化合物的特殊性是我们在寻求对于杂质问题的妥善处理模式时不可忽视的一个重要因素，而这种特殊性主要体现在该杂质与药品之间难以割舍的紧密联系上。一个因新用途而被授予专利权的杂质化合物，无论该杂质化合物是否将凭借新用途的发现而被应用于崭新的技术领域，但因世所公认的杂质对于药品质量控制的影响，这样的化合物专利权的存在对药品专利的正常运营以及药品的生产、检定和质量控制都有可能带来影响，这也就是导致业界对于杂质化合物专利的授予存在担忧的原因，且此种忧虑近期借桂哌齐特案被发酵起来，于是，出于专利制度的设立目的以及公平原则的考虑，理应对杂质化合物专利申请的创造性评判持谨慎态度，以防这类“为赋新诗强说愁”的申请获得授权。

具体来看，首先，真正产生了预料不到的新用途的新化合物，其专利权的获得其实是专利制度的应有之义。然而出现“醉翁之意不在酒”以新用途对杂质化合物重新包装后提出的申请，其应运而生固然是药品背后巨大经济利益的驱使，而另一原因则是瞄准了现有专利性评判过程的一些局限性，尤



其是在以书面审查模式为主的权利授予过程中，如何区分真正的发明与此类“醉翁式”发明在有些情况下会成为难点。在无法改变现有审查模式的前提下如何突破这一困局？现阶段从以下三个环节入手或可减少一些疏漏。

第一个环节是技术效果如何确认这个问题。但凡依据新用途或新效果的发现主张专利权的，这种新用途或效果是否真实存在的事实认定问题就成为案件的关键问题，而这种“新”事实的确认必然依赖于实验证据的支持。但专利授权阶段的审查采取的是书面审查，且批量大，对审查周期也有严格要求，对于当事人主张的效果及其提交的用于证明该技术效果的成立的实验证据的真实性的审查，既缺乏能够通过实验进行核实验证的手段，也较少能够进一步获得特定领域的从业者以及专家证人等给予的专业支持，尤其是无法借助当事人之间的对抗发现问题，因此，所有的判断通常凭借的只有评判者对现有技术的认知和所属领域掌握的一些普通技术知识，其表现往往只能在实验证据不具备形式要件或者效果以及效果的获得过程存在违背常识或相互矛盾的明显瑕疵时才会质疑实验证据以及效果真实性，且据笔者对其他几大专利局相同领域的审查状况的了解，情况也均大抵如此。而要使实验证据做到形式上的完备与规范其实并非难事，在此情况下，审查员如难以从实验的设计与实施、实验数据的采集和分析处理等具体层面做出更为精准深入的评判，就会导致不应授予的权利被授权。上述问题虽在无效宣告程序中有所缓解，但依然会受到当事人举证能力的限制；此外，尽管技术鉴定也是一种对查明事实有所帮助的手段，但现阶段在鉴定环节依然存在的一些问题其实同样严重制约了其作用的发挥。

事实认定是法律适用的基础，由桂派齐特进入司法程序出现的多重逆转显示，行政机关、不同审级的法院对于相同的数据的认识均有差异，这至少能够说明实验证据审查在此类案件中的决定性意义。需要说明的是，两审法院对技术效果的认定还与诉讼过程中当事人在后提交的一些实验证据有关。虽然，对于法院在对行政决定的合法性进行审理时接受未在行政决定作出过程中出现的新证据的做法，因可能一定程度上削弱行政确权程序的效能，历来在各国承担专利确权程序的行政机关中均存在不同的声音，但因篇幅所限，本案法院在后接受的新证据是否超出行政诉讼的审理范围以及法院对于双方证明责任的分配是否合理等问题暂不在本文关注范围内。

第二个环节是技术效果如何评价的问题。审查员负责的技术领域相对较宽，客观上存在对于某些特定领域的了解不足或未能及时做到技术更新的情况，有可能使得对于实验数据、技术效果与用途的关系的认定流于形式。举个例子来说，通常会基于申请文件中记载了某个方面的实验数据就对申请人主张的技术效果予以认可，却忽视了实验设计本身的不合理之处以及某些不成熟的机理与适应症之间关系的不确切等因素，导致对实验数据反映的技术信息做出的是误解。一种典型的情形是，即便某些实验数据是真实的，从表象看似支持了某种用途的存在，然而可能依然存在该用途根本无法付诸实践的问题。

第三个环节是技术效果能否从现有技术中得到启示的问题。杂质化合物在现有技术中是以药物中不希望存在的成分存在的，因而通常处于一种被“冷落”的状态，业内历来关心的只是如何去除它或避免它的生成以提高药品的纯度，而非具体研究杂质本身的有益用途，如此导致针对杂质化合物性能的研究信息在现有技术的记载较为贫乏，或者即使存在，但这类信息的收录也具有隐蔽性，于是为信息的检索获取带来困难，使得针对杂质提出的新用途



一旦被确认，则在创造性评判中往往不容易找到能够提供技术启示的有力证据。然而，现实中我们并不排除基于与现有技术已有结构的近似性或基于不同功能、用途之间内在的相关性足以预见该新用途存在的可能性，但这势必将进一步提高无效宣告请求对专业性的依赖。

（三）与药品杂质化合物有关的发明的新颖性问题

从专利权的稳定性角度，新颖性条款在无效请求案直接导致已有专利权被宣告无效的比例相对于创造性问题占比较少，但涉及的有关审查基准的争议却反而较多，观其主要原因可能在于该条款审查体现的对杂质的特殊性的考量较多，而不同评判者对于药品杂质类发明的熟悉程度不同导致对于此类权利要求实质的理解上会产生差异，并且，如欲以不具备新颖性作为无效宣告理由，想获取有力证据，往往并非易事。

对于以杂质限量为特征的产品的权利要求而言，由于新颖性的审查是要看技术方案是否“实质”相同，因而如何理解以杂质限量为特征的产品的实质就成为影响评判结果的关键。由于以杂质限量为特征的产品其实可被看做纯度限定的产品权利要求的一种变形，故其新颖性判断在审查思路应与以纯度限定的产品相一致，因而我们可以参考已有的成熟做法来解决杂质限量的产品的新颖性问题。

具体看，基于上文理由，这类杂质限量的产品，无论撰写为组合物形式，还是化合物形式，其权利要求的实质仍然在于已知的药品本身。而对于现有技术公开的已知药品，应理解之所以文献记载未显示其纯度或其本身不是以高纯度的形式出现，主要还是要看该药品出现的场合对高纯度的要求是否必要以及结合经济上的考虑，比如，在现有技术仅关注所述制备方法能否得到目标化合物时，文献中往往不会刻意提示该目标化合物中的杂质种类和含量。可见，以杂质限量为特征对已有药物产品进行限定的权利要求一般依然会被认为不具有新颖性，除非能够证明现有技术无法获得所述限定的产品。否则，如果对客观存在于已有药品中的杂质种类及其含量进行分析检测的目的就在于，方便申请人对该药品以另一种方式重新表征后满足专利法对新颖性的要求，那么，这种对于未来发明创造的方向的指引无疑将是失败的。

非常重要的一点，之所以在新颖性评判中要接纳对于含有杂质的化合物和组合物形成的上述认识，是因为所属领域技术人员在与专利审查相关的所有场合是应当对杂质问题保持统一的认识的。例如，在对现有技术化合物的认知方面，当现有技术某实施例制备的化合物的结构与专利申请化合物相同时，我们会得出专利申请化合物不具备新颖性的结论，尽管所属领域技术人员知道该现有技术实施例中得到的化合物中是含有杂质的，也并不妨碍我们认为专利申请化合物的结构已被现有技术占先。类似地，对于化合物主题的专利申请，我们会以实施例中公开的具体化合物说明该权利要求技术方案在说明书中的充分公开，并支持该权利要求的保护范围，尽管所属领域技术人员知道实施例方法合成的化合物是带有杂质的某种意义上的“混合物”。在创造性评判的技术效果对比环节，对于所提交的化合物的活性数据，在无相反证据的前提下，我们通常会认可其所呈现的技术效果，而忽略供试化合物中所含有的杂质。此外，在侵权判定环节，对于被诉侵权物中含有的不可避免的常规数量的杂质，人民法院在确定封闭式组合物权利要求的保护范围时同样是作为例外来对待的。



对于杂质化合物权利要求而言，桂哌齐特事件发生后，与某些对复审委做出的无效宣告决定的解读不同的是，笔者认为杂质化合物的新颖性判断与从天然提取物中首次发现新结构化合物是有区别的。由于包含于天然存在的混合物中的具体化合物的结构基本上是不可预见的，故通常认为首次发现的全新结构化合物具备新颖性的；而对于杂质化合物而言，却有更多的机会可以提出对新颖性的质疑。

例如，尽管现有技术并未公开药物含有的杂质化合物的结构，但如果该现有技术公开的药品制备方法与专利申请中的一致，则可以推定那些因制备工艺产生的杂质化合物是相同的。曾有资深的审查员提出这样的建议，在上述情况下，也可将现有技术理解为方法限定的产品，如此在面对以结构特征表征的产品权利要求时，就可以顺理成章地采用“推定不具备新颖性”的判断思路。此外，在此过程中，如发现专利申请药物与现有技术药物的效果数据相同或基本相同，且上述效果是与药物的纯度和特定杂质的种类及其含量密切相关的，也可以之进一步佐证评判者的观点、支持这种推定的合理性。完成不具备新颖性的推定后，举证责任将被转移至申请人，除非申请人有充分的证据或理由足以推翻这种推定，否则相关权利要求将无法获得授权。

但是，如果该现有技术中并未公开导致杂质可能出现的方法及原因，以至于所属领域技术人员难以预见某特定杂质的存在，则也可考虑在创造性评判中，借助其他现有技术记载的相关内容、运用所属领域技术人员的普通技术知识进行分析，例如可通过分析制备工艺步骤及其反应条件、可能的降解途径等预测可能出现的杂质及其化学结构，抑或可以得出获得包含杂质化合物以及含有该杂质的组合物是显而易见的结论。

新颖性之争曾被作为桂哌齐特无效案的主要焦点之一。也有观点认为，桂哌齐特药品中都会包含桂哌齐特氮氧化物杂质，故桂哌齐特氮氧化物获得专利保护之前的桂哌齐特药品中就存在这种杂质。那么，我们是否可以基于先前上市的桂哌齐特药品中包含的桂哌齐特氮氧化物杂质的事实，通过“使用公开”的途径去破坏氮氧化物权利要求的新颖性？

然而，不论专利审查，还是司法审判，所追求的是一种法律的真实。虽然我们在无效宣告案件的审理背景下对于规则的探讨可以一定程度脱离个案的无效请求的范围、双方的举证、说理、庭审的应对与攻守转换等，但如针对具体案件进行分析，则还是无法洒脱得起来，当然随着案件进入诉讼阶段，也并不排除随着证据的变化、案件调查的深入而对案件事实的认识也会随之发生一些变化，不过从现阶段的证据看似尚难有效地支持上述的业内观点；此外，如欲从“出版物公开”的途径入手，则需如上文所述具备足以推定该化合物不具备新颖性的前提条件。总之，在缺乏必要证据的情况下，笔者仅能借助各种可能性诠释对规则的理解，而非将答案指向个案。

四、对业内隐忧的回应

药品杂质类发明通常涉及到相关药品的质量标准，授权后势必会对相关药品市场产生影响，以下将从公众的药品可获得性、促进药品质量提高对公共健康的价值、制药行业的发展以及对良好的创新环境的保障、专利的保护范围与其贡献的对应性等几个角度略抒己见：

（一）如何防止权利滥用及保障公众利益



围绕桂哌齐特案，业内的担忧主要来自如何看待杂质化合物、以杂质限量限定的产品以及基于控制杂质含量产生的用途或方法权利要求获得授权后对药品的生产和销售的影响？具体讲，以氮氧化物做为对照品的桂哌齐特药品检验方法被写入桂哌齐特的国家药品标准之中，是否意味着任何生产桂哌齐特的药厂均应从相应专利权人获得许可，否则将面临侵犯专利权的风险？

一个成功上市的专利药品的背后往往涉及多个专利权，包括我们通常认为起决定性作用的化合物和组合物专利等核心专利。可以理解，由于药物研发投入巨大，周期长，充分发挥产品专利的绝对保护作用这是与新药物为解决人类健康问题所作贡献相对等的。在其核心专利之后，药厂往往通过新的晶型、剂型、制备方法以及第二医药用途等外围专利继续维护其专利药的垄断地位。然而，随着杂质相关专利的崛起，却导致又一个尖锐的问题出现，即，对于那些成熟的药品而言，因其专利权已经纷纷过期，原有的核心技术早已进入公知公用的状态，于是现实中就会存在后期的杂质相关专利的权利人仅凭该杂质相关专利将已进入市场的其他厂家挤出市场的可能性，至少可以说，业内的某些担心并非空穴来风。

看似小小的杂质相关专利之所以可能带来如此影响，其重要原因在于，药品杂质类专利的特殊性决定了其可以凭借国家药品标准的强制力对仿制药厂家发挥作用。如果某类杂质作为对照品或标准品对药品质量方面的贡献被授予专利权，单从该专利权的设定本身而言，其实并不妨碍其他厂家采取其他方式去提高药品质量，但如相关内容被写入国家强制性标准，其意义则大有不同。

药品标准属于国家强制标准，不论杂质化合物相关专利是否被冠以“标准必要专利”之名，却均在药品标准的强制实施过程中有着必要的专利之实。在该国家标准实施以后，如不依据该标准检验，那么已经上市的相关药品将因不符合国家安全性标准而不能继续生产销售；如果依据该标准检验并符合要求，则必然就要实施在后形成的上述专利技术方案。在此情况下，如不能获得权利人的许可，则势必会侵犯专利权。如果其他厂家因此退出市场，则会影响对公众对药品自由选择的权利，使药品的可获得性受到影响，对公众健康起到负面作用。而对于业内生产该品种药物的其他厂家而言，这些厂家是在原有的核心技术进入公知公用的状态后才进入市场，也有可能对这种在后设立的权利为其利益造成的不可预见的影响的公平与否产生质疑？再有，药品标准修改所涉及的与提高药品质量有关的专利，如果是解决药品质量问题的必由之路，在该专利的许可方面设置高门槛，将导致其他厂家无法以合理的代价获得使用该杂质化合物作为对照品或标准品来检测其在相关药品中的含量的权利，则容易造成垄断、并会限制现有药品提高药品质量的可能，对公共健康不利。但如只是解决药品质量问题的方法中的一种，据此修改药品标准，则会加剧对其他厂家的不公平。出于上述原因，尽管标准必要专利及 FRAND 原则最初是在通信领域提出，对其是否适用于药品领域以及药品标准涉及的专利是否要受到 FRAND 许可承诺的限制以防权利的滥用仍然存在争议，但正是对于权利滥用的担忧使得杂质相关专利的许可问题同样被摆上桌面。据报道，齐鲁制药因欲生产与四环制药“克林澳”同类的马来酸桂哌齐特药品，曾向四环制药寻求相关专利实施许可，但遭到后者拒绝，其后引发了四环制药分别在内蒙古和山东等地起诉齐鲁制药侵犯其在马来酸桂哌齐特药品上享有的专利权。

于是，如果将新的质量标准（例如新的检查项）通过在后修改药品标准的方式写入药典之后，可能会引发对公共利益的负面影响，并对已上市的相



同品种的药品的其他生产厂家形成专利“绑架”，那么，对于药品标准的修改是否应设立更为审慎的审批程序，并仿效专利的无效宣告程序，设立允许公众或利害关系人对药品标准的修改提出异议的双方程序；相应地，业内厂家对于标准修改的合理性与科学性是否应在第一时间引起足够的敏感以便做出更为及时的反应，这些可能均属值得深入探讨的问题。

此外，业内还有另一层担心不言而喻，任何一种药物中存在杂质是必然的，如果与杂质相关的专利的授权对制药行业的影响确实存在，则可能会诱导一些厂家将注意力转向针对已有药物中的杂质进行“二次开发”，并申请专利，从而对生产相同品种的厂家构成新的壁垒，使更多厂家陷入诉讼的泥潭，也可能成为 PATENT TROLL 滋生的温床。倘若如此，则又会对药物领域技术创新的环境造成负面影响，加大砥砺前行的我国医药业发展的内耗，最终造成影响的依然还是社会公共利益。

对于国家制药行业的发展，不论是近来热议的专利链接制度，还是专利期补偿制度，以及药品实验数据保护制度，其目的是要促进创新药与仿制药的协同发展，着眼于整个社会福祉，药品的专利保护、行政保护和市场准入制度的多元化调节的目的也在于此，而专利只是这样的一盘宏观大棋中一粒棋子。可见，要防止上述的一系列问题掣肘制药行业的创新发展，显然已超出杂质的可专利性问题的范畴，因而，如将视野仅仅局限于如何通过无效掉药品标准所涉及到的专利权以达到釜底抽薪的目的，反有可能妨碍问题的真正解决。

（二）如何保障发明人的技术贡献得到合理保护

尽管杂质类发明会引发一些复杂的法律问题，但是，不论是基于新用途的发现使杂质化合物“变废为宝”，还是因解决了用药安全性的问题而使某些衰落的品种重新焕发青春，均无疑应当通过专利权的设定对其贡献予以保护。不过，在发现不当保护会以将其他厂家挤出市场、牺牲公共利益等为代价时，则须认真权衡一下，所给与的保护是否与杂质相关专利对现有技术的贡献相匹配，以及对制药行业的整体发展到底是促进、还是阻碍。因此，与专利相关的问题的核心应该在于：我们如何来确定所给予的保护是恰当合理的。

业内也曾有建议“在授权确权阶段，有必要明确“杂质”专利的保护范围；在维权阶段，对于“杂质”专利的保护范围，应该从严解释其技术方案。

然而，对于在授权确权阶段明确“杂质”专利的保护范围一说，笔者以为目前尚不具备可操作性。根据专利法第 59 条设立的专利保护范围以权利要求限定为准的原则是普适性原则，难以单就杂质这一主题做出突破，且与日本等国设置有由专商局裁判部对权利要求保护范围予以认定的“判定”程序不同，我国是在侵权判定程序中由法院对发明的保护范围予以确定。可见，相比较之下，由法院对于“杂质”专利的保护范围从严解释的建议相对可取。

就保护范围而言，可能令业内最为敏感的应属杂质化合物这类产品专利。对此，笔者以为，虽然化学物质专利属于绝对保护，其保护范围可延及所有应用领域，但我们还是应考虑到杂质化合物与一般化学物质的不同，其本身的存在对于药品而言是有害无益的，显然在药品中不可避免地包含有杂质化合物并非有意识地将该杂质化合物应用于该药物，这与有意识地使用该杂质化合物物理应有所区别。因此，如仅仅在药品中不可避免地包含有该杂质化



合物，是否侵犯该杂质化合物的专利权就是个值得商榷的问题。更何况，如前所述，一种杂质化合物之所以被授予物质专利权，通常凭借的是其在某种新的用途方面的贡献，而非原有药品所涉的应用领域。如将其保护范围涵盖原有药品，同样会出现贡献与保护不对应的问题。

依然以桂哌齐特为例，对专利 1 氮氧化物杂质化合物专利权的授予主要基于其杀虫活性方面的新用途，对其的保护，如着眼于杀虫，自然也就不会引发业内担忧这一系列问题；但如着眼于其提高桂哌齐特质量的应用或者桂哌齐特药品本身，则其保护范围与专利 2 和 3 实质是一致的，专利 1 其实并无存在的必要，那么我们对其额外授予一项专利权的意义就将会失去。

此外，笔者的另一不成熟的想法是，鉴于医药领域的特殊性，对该领域采取一些专利政策上的支持在各国均存在一定的共识，因此，在确定药品的杂质化合物权利要求保护范围时也可以有所借鉴，例如参考欧洲的做法，在侵权判定环节接纳医药用途对化合物专利的保护范围的限定作用，避免凭借新用途被授予专利权的杂质化合物对原有药物的生产经营造成影响，既体现专利法保护发明创造、鼓励创新的宗旨，同时也能调节社会公共利益和专利权人利益的平衡，该思路对于杂质化合物的新用途为医药用途的情形或可凑效，但如该新用途并非医药用途，则还是应另当别论。

五、结语

虽然药物的“杂质”是一类比较特殊的物质，但与之相关的发明并非被摒弃在专利授权、确权的大门之外。然而承认其特殊性，就需要我们专利行业从业人士能够透过杂质问题相关权利要求的形式，把握这类“发明”的实质，关注其真实的价值，也避免将一般原则拿来生搬硬套或张冠李戴。如何觅得恰如其分的方式给予此类权利要求以科学的保护，还有待结合国情与行政和司法实践的探索使研究走向深入。

为方便阅读，移除了脚注。如有需要，请参阅《中国专利与商标》杂志 2019 年第 3 期

作者：国家知识产权局专利局复审和无效审理部 李越 杜国顺

3、[美国专利商标局将对知识产权官费做出调整](#)（中国保护知识产权网）

近期，美国专利商标局（USPTO）在该国《联邦注册公告》上公布了未来的知识产权官费调整计划。据悉，这些调整将在 2021 年 1 月正式实施。实际上，目前公开的调整计划与 USPTO 最初在 2018 年 8 月提出的方案完全一致，二者均引入了两项涉及全体申请人的全新收费项目，而且平均收费金额将会提高 5% 左右。关于这项计划，民众可以在 2019 年 9 月 30 日之前提出自己的意见和建议。

USPTO 制定收费标准的程序

根据《美国专利改革法案》，USPTO 制定收费标准的程序可分为多个不同的阶段，这包括听取专利公共咨询委员会（PPAC）的建议、举行听证会、



发布公告以及向公众征询意见。目前，USPTO 调整收费一事正处于发布公告以及向公众征求建议的阶段。

哪些费用会进行调整

目前，人们可前往 USPTO 的官网来找到费用调整的详细信息。

专利授权和维持费用将会上调

对于大型企业来讲，专利授权费用将上涨 20%，达到 1200 美元，而专利维持费则会上涨 25%，达到 2000 美元。此外，如果大型企业逾期缴纳维持费用的话，USPTO 还会再收取 500 美元的额外费用。

提出加快外观设计申请审查速度的费用会增加

对于大型企业来讲，提出加快外观设计申请审查速度的费用将会增加 122%，达到 2000 美元。

未使用 DOCX 格式提交的实用新型申请需要缴纳额外的费用

对于那些未使用 DOCX 格式提交的实用新型申请，USPTO 正计划对此再收取 400 美元的额外费用。

各方意见

在听取 PPAC 的建议之后，USPTO 并未像最初的计划那样大幅度提高逾期维持专利所需要缴纳的费用，并就为何要提高外观设计申请加速审查的费用作出了解释。（编译自：www.mondaq.com）

翻译：刘鹏 校对：李艳秋

盈科瑞·知识产权中心

2019 年 8 月 16 日



医药信息篇（2019/8/12~2019/8/16）

国家级

1、[关于 2015 年版《中国药典》四部制剂通则糖浆剂修订草案的公示](#)

根据反馈意见，我委拟修订《中国药典》2015 年版四部制剂通则糖浆剂标准，为确保标准的科学性、合理性和适用性，现公示征求社会各界意见（详见附件）。

公示期为三个月。请相关单位认真研核，若有异议，请及时来函提交反馈意见，并附相关说明和联系方式。来函需加盖公章，收文单位为“国家药典委员会办公室”，同时将公函扫描件电子版发送至指定邮箱。公示期满未回复意见即视为对公示标准草案无异议。

[附件：0116-糖浆剂-第一次公示稿](#)

国家药典委员会

2019 年 8 月 9 日

2、[关于《中国药典》2020 年版四部通则增修订内容（第十八批）的公示](#)

各有关单位：

按照《中国药典》2020 年版编制大纲有关要求，我委组织开展了 2020 年版《中国药典》四部通则的增修订工作。在广泛征求意见及我委组织的相关科研课题研究结果基础上，完成了四部相关通则的起草工作，并经第十一届药典委员会相关专业委员会审议，形成了征求意见稿（第十八批）（详见附件 1），为进一步完善药典通则内容，现在我委网站公开征求意见，公示期三个月。



盈科瑞·科技信息周报第 79 期

请相关单位认真研核，将相关意见、修改建议及具体说明反馈我委（见附件 2），逾期视为无意见。来函需注明收文单位“国家药典委员会”，加盖本单位公章，并标明联系人和联系电话；同时发送来函 word 版到联系邮箱，邮件标题请注明“通则反馈+单位”。

联系人及联系方式：徐昕怡（电话：010-67079522）

通讯地址：北京市东城区法华南里 11 号楼 国家药典委员会 办公室（收文） 邮编：100061

传真：010-67152769 E-mail: ywzhc@chp.org.cn

[附件 1: 《中国药典》2020 年版四部通则征求意见稿（第十八批）](#)

[附件 2: 反馈意见单](#)

国家药典委员会

2019 年 8 月 9 日

3、[关于《中国药典》2020 年版四部通则增修订内容（第十九批）的公示](#)

各有关单位：

按照《中国药典》2020 年版编制工作进度安排，四部通则修订草案已于 2018 年 2 月起分批次在我委网站面向社会各界公开征求意见。根据第一、二、三次征求意见稿的反馈意见和建议，我委组织召开相关专业委员会进行研讨，并整理形成了第二、三、四次征求意见稿（第十九批）。第二、三、四次征求意见稿修改的内容分别以浅橙色、浅蓝色、灰色底纹标记（详见附件 1）。为进一步完善药典通则内容，现再次面向社会征求意见，公示期为一个月。

请相关单位认真研核，将相关意见、修改建议及具体说明反馈我委（见附件 2），逾期视为无意见。来函需注明收文单位“国家药典委员会”，加盖本单位公章，并标明联系人和联系电话；同时发送来函 word 版到联系邮箱，邮件标题请注明“通则反馈+单位”。

联系人及联系方式：徐昕怡（电话：010-67079522）

通讯地址：北京市东城区法华南里 11 号楼 国家药典委员会 办公室（收文） 邮编：100061



传真：010-67152769 E-mail: ywzhc@chp.org.cn

[附件 1: 《中国药典》2020 年版四部通则征求意见稿（第十九批）-1004258193.zip](#)

[附件 2: 反馈意见单-1301476664.doc](#)

国家药典委员会

2019 年 8 月 9 日

4、[关于邀请参观第二十三届中国国际医药（工业）展览会暨技术交流会的函](#)

各有关单位：

我中心（中国食品药品国际交流中心）与国药励展展览有限责任公司携手，共同举办的第二十三届中国国际医药(工业)展览会暨技术交流会(CHINA-PHARM 2019)、第 83 届中国国际医药原料药/中间体/包装/设备交易会(简称 API China)，将于 2019 年 10 月 10 日-12 日在江西南昌绿地博览中心召开。本届展会旨于共同打造覆盖药品研发与生产全生命周期、全产业链的制药工业交流与合作的展示平台，构建新时代中国制药工业合作发展新格局。

一、展览参观时间：2019 年 10 月 10-11 日 09:00-17:00

2019 年 10 月 12 日 09:00-16:00

二、会议活动时间：2019 年 10 月 10-12 日

三、举办地点：南昌绿地国际博览中心，位于江西省南昌市红谷滩新区怀玉山大道 1315 号(地铁 2 号线国博站即到)。

四、参加方式：展览会及部分技术论坛在线注册，免费参加。凡参会代表，均可现场享有专属休息区及服务，并免费获得展会会刊。

五、 报名截止日期：2019 年 9 月 30 日

5、[关于召开 2019 年全国药检系统民族药学术研讨会议的通知](#)



为献礼“新中国成立 70 周年”，梳理民族药发展变革，促进民族药质控研究的技术交流，提高民族药研究水平，不断发展我国民族药事业，由中国食品药品检定研究院主办，青海省药品检验检测院承办的 2019 年全国药检系统民族药学术研讨会议拟定于 2019 年 9 月 9 日—12 日在青海省西宁市举行。报名截止日期 8 月 30 日。

[附件 1:会议通知.pdf](#)

[附件 2:参会回执.docx](#)

中药民族药检定所

6、[关于召开第五届全国药检系统实验动物学术交流会第二轮通知](#)

为加强药检系统实验动物工作的交流与合作，探讨工作发展中存在的问题以及有效的解决办法，介绍先进工作经验与前沿技术，展示实验动物工作服务检验检测的新成果和新进展，提升实验动物工作对食品药品检验检测及评价工作的技术支撑能力和服务水平，2019 年 10 月 21—23 日，由中国食品药品检定研究院主办，山东省食品药品检验研究院承办的第五届全国药检系统实验动物学术交流会将在山东济南举办。

[附件:关于召开第五届全国药检系统实验动物学术交流会第二轮通知.pdf](#)

国际医药法规

美国 FDA 法规资讯

1、[美国 FDA 药品评价与研究中心于 2019 年 02 月 01 日发布“罕见疾病：药物开发中的常见问题行业指南”](#)。(FDA,



美国食品药品监督管理局)

美国食品药品监督管理局 (FDA) 宣布提供一份题为“罕见疾病：药物开发中的常见问题”的行业指南草案。该指南草案目的是协助药物和生物制品的申办者在治疗或预防罕见疾病上，通过讨论罕见疾病药物开发中常见的选定问题，开展更有效成功的开发项目。该指南草案涉及下述药物开发的重要方面：充分描述和理解该疾病的自然史；充分了解该疾病的病理生理学和推荐的药物作用机制；非临床药物毒理学考虑因素以支持拟议的临床研究或调查；可靠的端点和结果评估；建立安全性和有效性的证据标准；药物开发过程中生产药物的考虑因素；患者、护理人员和倡导者参与开发项目，以及与药政机构的互动。本指南修订并取代 2015 年 8 月 17 日发布的同名指南草案。

(文字来源：[Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry](#))

2、美国 FDA 药品评价与研究中心于 2019 年 02 月 26 日发布指南草案：在 NDAs 或 INDs 中提交的生物利用度研究 - 一般考虑因素 (FDA, 美国食品药品监督管理局)

美国食品药品监督管理局 (FDA) 宣布提供题为“在 NDAs 或 INDs 中提交的生物利用度研究 - 一般考虑因素”的行业指南草案。该指南草案向计划在新药临床研究申请 (INDs)、新药申请 (NDAs) 和 NDA 补充中纳入药物生物利用度 (BA) 信息的申办者提供了建议。该指南草案修订并取代了 FDA 2014 年 3 月发布的针对 INDs、NDAs 和 NDA 补充的 BA 或生物等效性 (BE) 研究的行业指南草案。

(文字来源：[Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations](#))

3、美国 FDA 药品评价与研究中心于 2019 年 05 月 08 日发布指南草案：使用真实世界数据和真实世界证据向 FDA



提交有关药物和生物制剂文件的行业指南（FDA，美国食品药品监督管理局）

本指南旨在鼓励使用真实世界数据（RWD）的赞助商和申请人将生成的真实世界证据（RWE）作为向 FDA 提交监管的一部分，以简单统一的形式提供有关 RWE 使用的信息。FDA 仅将此信息用于内部跟踪目的。本指南适用于新药临床研究申请（INDs）、新药申请（NDAs）和生物制剂许可申请（BLA）的提交，其中包含用于支持有关安全性和/或有效性的监管决策的 RWE。

（文字来源：[Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics Guidance for Industry](#)）

WHO 法规资讯

1、[世界卫生组织发布了使用非蒸馏方法生产注射用水的指南草案](#)（European Compliance Academy（ECA），欧洲合规研究院，2019 年 07 月 31 日）

世界卫生组织对[欧洲药典的变更](#)做出的反应是发布关于生产 **WFI（注射用水）** 的指南草案。

世界卫生组织关于 WFI“冷”生产的新文件包含以下章节：

- 介绍
- 范围
- 专论
- 生命周期方法
- 风险评估



- 控制策略
- 生产 WFI 的良好做法

在“专论”一章中，仅指出制造商应该有 WFI 的质量标准，并且所生产的 WFI 的质量应符合药典要求。

在“生命周期方法”一章中，要求 WFI 的生产应符合“良好实践”的要求，并且这涉及源水处理、生产、储存和分配以及控制。

在“风险评估”下，应选择生产 WFI 的“适当”方法，并应包括生命周期考虑因素相关的风险。它在控制方面变得更加具体，这应该确保没有水污染的风险，没有死角和使用在线监测。

考虑到滤膜（用于反渗透）的密封性永远不能保证达到 100%，所以很难达到 0 污染风险的要求。此外，通过蒸馏生产 WFI 并非没有任何风险。最坏的情况是，例如内毒素可以在蒸发过程中转移到馏出物中。

在“控制策略”一章中，需要进行 WFI 生产的确认和验证，并重申对 0 风险的要求。此外，还需要处理供水，这应该确保去除无机和有机杂质，以及颗粒和微生物杂质。但是，这种处理不应对水处理组分的质量产生任何负面影响。因此，有效地排除了目前可用的滤膜蒸汽消毒。当讨论可能的处理技术时，它也变得更具体。提到了去离子、超滤、除垢、脱气、UV 处理，其可以与双程反渗透一起使用。在这一点上，目前尚不清楚双程反渗透是否被定义为最低技术要求。

在“良好实践”一章中，讨论了用于生产 WFI 的供水质量。根据 WHO 或其他国家标准或纯化水（PW）的要求，至少应符合的饮用水质量。这就提出了一个问题：“按照国家标准饮用”的要求是否有意义，因为各国的标准可能大相径庭。需要监测和做趋势；对于电导率和 TOC，这应该在线完成，还需要监测反渗透膜。

评论阶段是公开的；对新指南用蒸馏以外的方法生产注射用水（QAS / 19.786 / Rev.1）的评论，可以在 2019 年 9 月 20 之前提交。

（文字来源：[WHO publishes Draft Guideline on Production of WFI using Non-Distillation Methods](#)）