药学管理与信息

全生命周期下药品专利链接制度的实施问题与优化△

Implementation Issues and Optimization of Drug Patent Linkage System under the Whole Life Cycle

陈　烨，刘心玥，丁锦希*
（中国药科大学国际医药商学院，江苏南京 211198）

CHEN Ye, LIU Xinyue, DING Jinxi*
（*School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198*）

摘要：专利链接制度是我国医药知识产权体系中平衡创仿的重要举措，自2021年7月正式实施至今已有两年有余，成效初显。但从仿制药专利声明的情况来看，存在专利声明类型错误、登记时间差、等待期相对短等问题，使得原研药与仿制药之间的专利纠纷无法在仿制药上市前予以完全解决，进而给医保管理、采购管理和供应保障带来风险。建议中国上市药品专利信息登记平台增设专利声明的审查、修正机制，确保专利声明的准确性，并基于创新发展动态调整等待期，以充分发挥专利链接制度的创新激励作用。

关键词：专利链接；专利声明；医保管理；药品采购
中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2023)10-1496-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.10.014

医药行业作为创新密集型行业，知识产权为药品的创新研发提供了助力，促进了技术进步和新药问世。《中华人民共和国专利法》《中华人民共和国药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》等的修订均表明了我国正大力推进医药领域知识产权制度的建设。为平衡原研药企业与仿制药企业的利益关系，2021年正式发布实施的《药品专利纠纷早期解决机制实施办法（试行）》（以下简称《实施办法》），是我国医药知识产权体系构建中的又一大举措。

注册上市是药品市场准入的起点，专利链接的实施对仿制药产生了重要影响，进而影响药品市场准入全过程。以下将重点探讨专利链接制度的实施现状及问题，分析该制度对药品全生命周期的影响，并结合相关经验与做法提出初步建议。

1　药品专利链接制度的实施成效

专利链接通过专利信息登记、仿制药专利声明以及等待期3项具体制度安排，将仿制药上市与专利保护相关联。具体而言，药品上市许可持有人（以下简称“持有人”）在获得药品注册证书后，应在中国上市药品专利信息登记平台（以下简称“登记平台”）上登记相关专利信息。化学药品等仿制药申请人提交上市申请时，需对照在登记平台上公开的专利信息，对被仿制药的每一件专利作出相对应的声明，具体如下（图1）。一类声明：登记平台没有被仿制药的相关专利信息；二类声明：登记平台收录的被仿制药相关专利权已终止或被宣告无效，或者仿制药申请人已获得专利权人相关专利的实施许可；三类声明：登记平台收录有被仿制药的相关专利，仿制药生产企业承诺在相应专利权有效期届满之前所申请的仿制药暂不上市；四类声明：登记平台收录的被仿制药相关专利权应当被宣告无效，或者该仿

△本文为“药品专利与市场准入”系列第1篇。

收稿日期：2023-07-15

作者简介：陈　烨(1993—)，女，博士，从事医药知识产权、药品采购与医疗保险的研究。
通信作者：丁锦希(1971—)，男，教授，从事医药知识产权、药品市场准入政策与药物经济学的研究。
E-mail：13605152326@163.com

制药未落入被仿制药相关专利权的保护范围。

其中，作出四类声明的仿制药申请人应当通知被仿制药的上市许可持有人，由其转告相关专利权人；若专利权人对该仿制药提出的四类声明有异议，可在 45 日内请求行政裁决或提起行政诉讼，并触发等待期。等待期内药品审评部门不停止对仿制药的技术审评，但不签发批文。若等待期内有生效判决判定仿制药侵权，则在专利有效期内不批准上市；若等待期满未有生效判决，则可转入行政审批环节，批准仿制药上市。触发等待期也就意味着仿制药的获批上市至少延迟 9 个月。

可见，专利链接的目的在于让原研药企业和仿制药企业的药品专利纠纷前置到仿制药上市前解决，保护药品专利权人的合法权利，以鼓励创新药研究和促进高水平仿制药发展。截至 2022 年 6 月 30 日，登记平台共登记有 1 802 条专利信息，涉及 707 种药品；仿制药专利声明共有 2 618 项，涉及 712 种药品（表 1，统计口径为：专利信息按登记平台上的批准文号或注册证号、专利号进行综合统计，只要有字段不同即记为不同条目；仿制药专利声明按受理号、登记的专利号进行综合统计，只要有字段不同即记为不同条目；专利按专利号计，药品品种按药品名称和剂型统计，例如艾考恩丙替片，不考虑规格差异）。其中：4.1 类声明共有 70 条，涉及 21 种药品、33 项专利；4.2 类声明共有 123 条，涉及 41 种药品、65 项专利。

2022 年 4 月 15 日，北京知识产权法院对日本中外制药株式会社诉温州海鹤药业有限公司确认是否落入专利权保护范围纠纷的一审结果进行公开宣判。这是法院受理的首例药品专利链接案件。截至 2023 年 7 月，国家知识产权局共收到行政裁决请求 140 件，结案 112 件，已审结案件的平均结案周期为 166 天 [1]，有效达成早期解决双方专利纠纷的目标，为专利链接制度的持续运行奠定了信心。

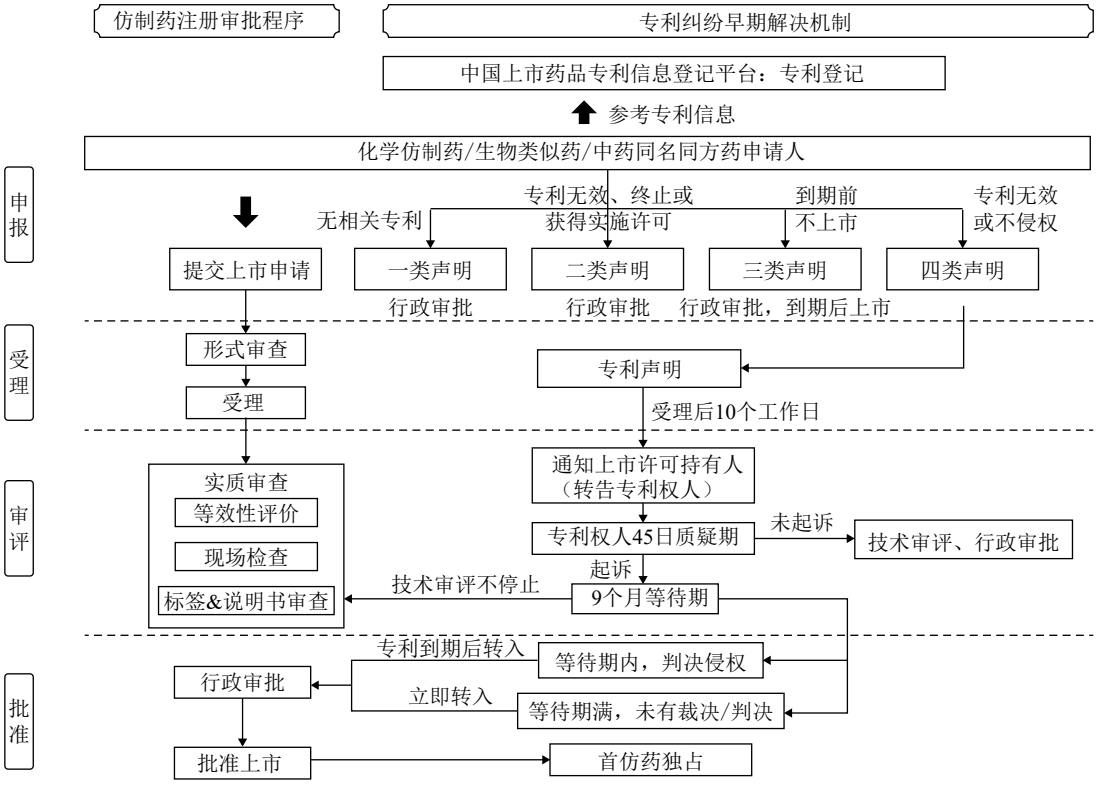


图 1　药品专利纠纷早期解决机制示意图

Fig.1　Schematic Diagram of Early Resolution Mechanism for Drug Patent Disputes

表 1　中国上市药品专利信息登记平台的统计情况（截至 2022 年 6 月 30 日）

Tab.1　Statistical Overview of the Chinese Drug Patent Information Listing Platform (as of June 30, 2022)

药品类别	专利信息			仿制药专利声明		
	专利信息条目	涉及药品数量	涉及专利数量	专利声明条目	涉及药品数量	涉及专利数量
化学药	1 168	340	553	2 576	694	263
生物制品	185	61	102	42	18	8
中成药	449	306	393	0	0	0

2　专利链接制度的现存问题

专利链接制度目前尚处于初步探索阶段，制度运转过程中主要出现如下 3 类问题。

2.1　专利声明类型错误

专利声明错误是指，仿制药申请人提交的声明类型与《实施办法》中规定应当作出的声明类型不符，譬如登记平台有被仿制药的专利信息，而仿制药申请人却作出一类声明。根据《实施办法》，专利权人或者利害关系人对四类声明有异议的，可以提起相应的诉讼或请求行政裁决，也仅有四类声明可进一步触发等待期。

仿制药企业作出的声明类型若不准确，就有可能规避等待期，使得涉嫌侵权的仿制药提前获批上市，引发下游药品市场准入管理的混乱，增加药品医保管理、采购管理的难度。

在梳理登记平台上的专利声明错误类型后发现，专利声明出现错误的原因主要包括以下 2 种。

2.1.1　政策含义不清晰或不同主体对政策理解不同导致的声明错误

我国与美国对于二类声明的定义不同：美国 Hatch-Waxman 法案将第Ⅱ类声明定义为“被仿制药相关专利已经终止”[2]；我国对于二类声明则给予更宽泛的内涵，具体表述为“被仿制药相关专利已终止或者被宣告无效，或者仿制药申请人已获得专利权人相关专利实施许可。”其中，被仿制药相关专利已终止、仿制药申请人已获得专利权人相关专利实施许可的情形较为明确。但在国家知识产权局（以下简称“国知局”）作出相关专利权全部或部分无效宣告的决定、企业提起行政诉讼且尚未审结的情况下，是否可认定该专利权无效？由于缺乏明确的司法解释，仿制药申请人作出何种声明，完全取决于企业对于行政诉讼中专利效力的理解。

在梳理过程中发现，登记平台共有 53 条专利声明（共涉及 6 个药品）因对专利效力的理解不一，而作出不同的声明。以枸橼酸托法替布片为例，登记平台显示，持有人登记其专利 ZI02823587.8 时，专利效力登记为有效，并注明该专利的无效决定宣告全部无效，但仍在诉讼中。部分仿制药申请人根据专利无效宣告决定，认定该专利无效，故作出二类声明；而部分仿制药申请人则认为行政诉讼尚未审结，无效宣告决定未生效，专利仍有效，故作出三类声明。其中，作出二类声明的仿制药不会触发等待期，无需等待 9 个月即可率先获批上市。

2.1.2　仿制药申请人的主观过错导致声明错误

以阿加曲班注射液为例，持有人于 2021 年 7 月 28 日在登记平台上登记专利信息（200480007612.8，保护期届满日为 2024 年 3 月 19 日），而某仿制药上市申请于 2021 年 11 月 19 日被受理，并在登记平台作出一类声明。根据《实施办法》，登记平台登载有被仿制药相关专利信息的，仿制药企业应当作出二类、三类或四类声明，而该企业作出的一类声明显然错误。此类错误并不在少数，经统计，登记平台上有 13 项声明时间在相关专利信息登记之后，却均为一类声明，共涉及 8 个药品。

可见，登记平台具有专利信息登记与专利声明 2 个端口，并且尚未建立登记平台内部数据库之间，以及登记平台与国知局专利信息库之间的联系，构建校准机制，造成因主观过错导致的声明错误都无法自检。

2.2　登记声明时间差

登记声明时间差存在 2 种情况。一种是持有人未及时登记专利信息，而仿制药申请人在持有人登记专利的 30 日有效期内率先作出一类声明。以阿普米司特片为例（图 2），持有人于 2021 年 8 月

16 日获得药品上市注册证书，2021 年 9 月 13 日登记了阿普米司特片的专利信息，符合《实施办法》第四条中 30 日的期限规定。而某仿制药申请人于 2021 年 9 月 10 日针对被仿制药阿普米司特片相关专利作出一类声明，即“上市药品专利信息登记平台上没有被仿制药的相关专利信息”，理论上双方均遵守《实施办法》规定，但由于仿制药专利声明在前，而专利权人专利信息登记在后（仅 3 日时间差），仿制药申请人提起的一类声明不会触发等待期，一旦通过技术审评，就可直接转入行政审批，进而获批上市。

另一种是仿制药声明在专利信息登记后5日内。以艾地骨化醇胶囊为例，持有人于 2021 年 7 月 13 日在登记平台上登记 0.5 和 0.75 μg 规格产品的专利信息（ZL200580009877.6，保护期届满日为 2025 年 2 月 6 日），仿制药申请人作出一类声明，其上市申请于 7 月 16 日被受理。

若单纯以公开时间节点看，仿制药申请人提出一类声明具有不合理性，但根据《药品注册管理办法》第九十五条“药品监督管理部门收到药品注册申请后进行形式审查，应当在 5 日内作出审理、补正或不予受理决定。”这说明该仿制药上市申请可能为 7 月 11 日，若如此，其声明确早于专利登记时间，一类声明具有合理性。

可见，上述 2 种情况下，仿制药申请人均按照政策作出准确声明，但因为登记、受理均采用周期设置且未对周期内可能出现的问题进行规范，导致作出的专利声明与事实上的专利状态不符，无法触发等待期，形成政策效力盲区，进而使得涉嫌侵权产品提前上市，对下游药品准入管理造成影响。

2.3 等待期较短

当仿制药申请人作出四类声明，挑战被仿制药专利的有效性，或主张仿制药不落入被仿制药相关专利权保护范围内时，专利是否有效、仿制药是否侵权仍不明确，需要进一步判断。因此《实施办法》第八条明确设置了等待期制度，给予专利确权与侵权诉讼时间，若等待期内有行政裁决或生效判决，证明被仿制药专利无效或仿制药不落入被仿制药专利权保护范围，则药品审评部门可继续启动审批流程，将通过技术审评的仿制药转入行政审批环节。

但是如果不明确等待期期限、无止尽地停止仿制药上市审批，专利权人很可能有目的地延缓仿制药上市，影响药品的可及性，同时也会打击高水平仿制的积极性。因此，《实施办法》明确等待期期限为 9 个月，一旦等待期届满，即使未获得行政裁决或生效判决，通过技术审评的仿制药仍可转入行政审批环节，进而获批上市，以期达成激励创新与促进高水平仿制的平衡。

由此可见，专利链接制度是更倾向于保护创新，还是更倾向于促进高水平仿制，与等待期设置的长短相关：等待期越长，对创新的保护力度越强。从我国的实践来看（图 3），我国专利无效宣告案件从国知局作出行政裁决到法院最终作出二审判决的完整周期约 17.8 个月 [3]，专利侵权案件民事诉讼一审、二审历时共约 14.8 个月 [4—5]，而专利链接等待期仅为 9 个月。可见，在等待期内，国家药品监督管理局很可能无法收到生效判决或行政裁决，造成仿制药转入行政审批环节进而获批上市，使得专利链接

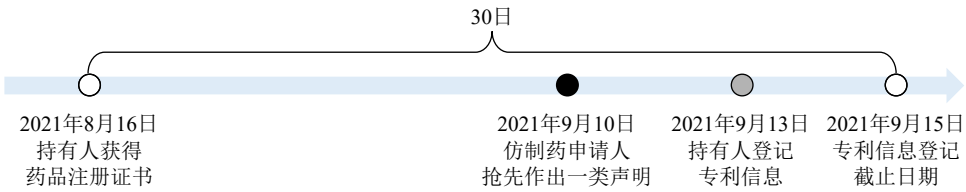


图 2 阿普米司特片专利声明与专利登记时间差示意图

Fig.2 Schematic Diagram of the Time Difference between Patent Declaration and Patent Listing of Apremilast Tablets

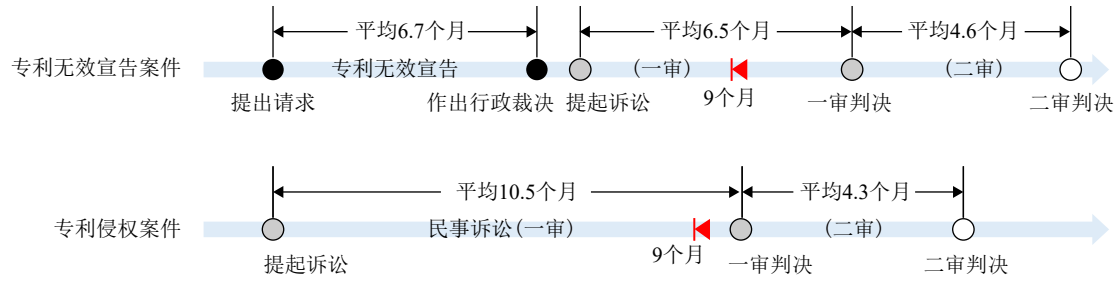


图 3　专利纠纷案件的平均审理周期

Fig.3　Average Trial Period for Patent Dispute Cases

制度对创新的保护与激励力度略显不足。

3　对药品市场准入管理的影响

由前述分析可见，不管是声明类型错误、声明与专利登记存在时间差，还是等待期较短，都可能使得专利纠纷问题无法在仿制药上市前得以完全解决，而一旦被诉侵权仿制药上市，将对整个通用名药品市场的准入管理产生重要影响。

3.1　医保管理：准入路径选择问题

医保目录准入对于企业进一步扩容市场、激励企业持续创新具有重要作用。《基本医疗保险用药管理暂行办法》（国家医疗保障局令第 1 号）已明确，针对独家药品建立谈判准入路径，旨在以全国医保市场与处于垄断地位的药品生产企业谈判，争取更优惠的价格；针对非独家药品则建立竞价准入路径，通过多家企业的相互竞争来获取更真实的价格（图 4）。

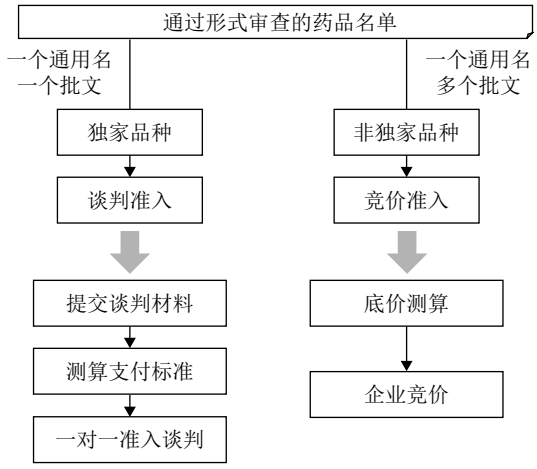


图 4　医保准入路径示意图

Fig.4　Schematic Diagram of the Medical Insurance Access Paths

谈判准入路径下，原研药企业可自主决定是否申报当年的医保准入，最终医保支付标准由原研药企业和医保局共同协商形成，不会受其他仿制药决策的影响。因此，原研药企业具有医保准入启动的决策权与价格决定的主导权。

出于操作性考量，国家医疗保障局以相同通用名的批文数量作为判断是否为独家药品、适用何种通道的标准。当该通用名存在 2 个或 2 个以上批文时则认定为非独家品种，只能适用竞价路径。但如前文所述，仿制药注册阶段没有完全解决专利纠纷问题，导致仿制药在侵权状态下仍有可能被批准上市。根据《中华人民共和国专利法》第十一条，虽然该仿制药获得上市许可证，但无法进一步生产、销售，原研药仍处于事实上的“独家”状态；然而，由于该通用名具有多个批文，原研药失去医保准入的“独家身份”，转为非独家药品，医保准入路径也从谈判准入转为竞价准入。这与竞价准入、依托市场竞争引导价格合理形成的设计初衷并不相符。

3.2　采购管理：品种遴选问题

集中带量采购（以下简称“集采”）是我国重要的药品采购方式之一。而纳入国家集采的标准是，该通用名具有多家通过一致性评价的仿制药（以下简称“过评仿制药”），例如从第八批集采起要求至少为“1+4”，即有原研药和至少 4 个过评仿制药。当过评仿制药数量达到 4 个及以上时即认为该通用

名市场竞争充分，可利用全国市场的购买力、带量采购渠道的畅通性，激发企业进一步竞争，形成更为合理的价格。

可见，竞价准入的前提是仿制药与原研药之间能够自由竞争，若仿制药无法合法生产、销售、供应，则对于原研药而言，该厂牌不具有竞争力。因此，即使涉嫌侵权仿制药获批上市，该通用名仿制药厂家总数达到纳入集采的标准，但事实上，可供应、可竞争的仿制药厂家数量可能并未达到预定标准，该通用名市场竞争仍不充分，也就无法达成集采依托完全竞争市场引导价格下降的目标。

3.3 供应保障：患者用药可及性问题

专利链接无法完全解决专利纠纷问题，也使得涉嫌侵权仿制药的供应存在不稳定性，进而影响患者用药可及性。具体而言，若仿制药只申请医保准入而不开展实际生产、销售行为，此时虽然相关判例[6]指出申请纳入国家医保目录的行为本质为请求国家行政机关给予行政许可的行为，不属于专利法意义上的许诺销售，不会带来侵权风险；但如果仿制药申报价格较低、最终支付标准远低于原研药价格，则很可能造成参保患者无法理解销售价与报销标准之间的悬殊差异，同时因无法获取价格较低的仿制药，进而产生舆论风险。

而若仿制药率先挂网销售，则一旦法院最终判定仿制药侵权，被诉侵权仿制药需立即停止侵权行为，撤销挂网。而撤网意味着患者无法再购买价格相对便宜的仿制药，可能会导致部分患者因经济问题而无法连续用药，对治疗效果产生影响。以 2 型糖尿病治疗药物利格列汀为例，2020 年首仿药阳安妥®获批并于 2021 年 2 月起在多个省市药品集中采购平台申请挂网并销售，持有人随后提起重大专利侵权纠纷行政裁决请求，2022 年 7 月国知局认定在专利权有效状态下，阳安妥®的挂网销售行为构成侵权，并责令其立即撤销挂网[7—8]。从价格来看，原研药欧唐宁®每盒为 57.39 元（5 mg，每盒 7 片），首仿药阳安妥®每盒为 44.8 元（5 mg，每盒 7 片），对于 2021 年 2 月至 2022 年 7 月使用阳安妥®的患者而言，若要继续用药，则需每年多花费 600 多元来使用原研药，降低了药品可及性。

4 政策建议

综上所述，若专利链接制度不完善，涉嫌侵权仿制药提前上市，可能使得后端对药品市场竞争状态的判断产生偏颇，进而影响该通用名药品的医保准入、采购与供应管理。因此，有必要借鉴其他国家和地区的先进经验，对专利链接制度及其配套措施进行优化，以控制前端专利链接对后端药品市场准入管理的影响。

4.1 专利声明的审查机制

针对专利声明错误的问题，建议建立审核查验机制，核对专利声明的准确性。具体可通过国知局、市场监督管理局等多部门信息平台与登记平台的互联互通，以及登记平台自身专利信息登记与专利声明模块的互联互通，实现对专利声明信息的自动查验。若发现明显的声明错误，将产生系统提示，规范声明类型；若为对政策内涵理解不同等原因导致系统无法自动判定准确与否的，可由专利权人或第三方对仿制药作出的专利声明提起异议，由相关部门对登记的专利信息和声明做进一步审核与裁定。

以韩国为例，韩国食品药品安全部（Ministry Food and Drug Safety，MFDS）对于仿制药提交的声明展开形式审查或实质审查，有权删除或修正错误的信息；此外，任何人都可向 MFDS 申请删除或更改登记的专利信息及声明信息[9]。通过审查、修正的方式，对专利信息登记以及专利声明的合理性、准确性进行核准，有效避免了信息登记错误，尤其是声明错误带来的不良后果。

4.2 专利声明的修正机制

建议建立登记平台修正信息的渠道，当专利声明审查结果表明存在错误，不论是由于理解不一致导致的声明错误，还是登记时间差导致的仿制药专利声明事实上的不准确，相关专利权人或仿制药申请人均需再次核对登记平台的信息，并对错误信息进行更正。

但仿制药专利声明的修正是否触发等待期、是否影响最终上市审批，需进一步分类处理。以美国为例，《临时批准仿制药申请的修正与最终批准请

求指南》[10]中明确：若参比制剂的专利在仿制药申请之后登记于橙皮书且仿制药尚未获批，则仿制药需根据新登载的专利修正并作出正确声明。但由于利益双方登记、申请均符合规定，因此为了平衡双方利益，仿制药申请人声明的修正不会触发等待期，完成仿制药技术审评、认为仿制药申请符合批准要求之后，若参比制剂专利期未届满，则FDA将颁发临时批准（tentative approval），获得临时批准的药物不可视为已获批药物[11]，故也不具备上市资格，以维护原研药专利权效力。

4.3 等待期的动态调整机制

等待期的长短将影响专利链接制度的制度效应，过长的等待期不利于仿制药及时上市、降低患者用药的可及性，而过短的等待期则可能让侵权产品获批上市，无法充分发挥创新激励效应，同时造成市场的混乱。

不同国家和地区对于等待期设置的差异较大，例如韩国、美国和加拿大设置的等待期分别为9、30和24个月[12—13]，中国台湾地区为12个月，但大多以其实际审理周期作为参考，与司法体系建设情况相适应，更为重要的是与其药品创新水平相适应。通常，药品研发创新能力越强，越注重保护创新，因此等待期相对更长。

近年来我国上市药企研发费用不断上升，Statista数据显示，2017—2021年制药行业研发支出增长率达12.9%，居世界首位，可见当前正值我国由仿制向创新转型的关键期。因此，在加强我国司法体系队伍建设、缩短专利确权与侵权审理周期、强化行政裁决与一审判决结果可靠性的同时，需要重新考量等待期的设置，基于我国创新战略的发展要求以及突破创新瓶颈的现实需要，动态调整等待期长短，强化对创新的激励和保护，创造更为良好的创新环境。

5 结语

专利链接制度是我国医药知识产权体系中的重要部分，是平衡创仿的重要举措。从专利链接制度的运行情况来看，已在一定程度上达成了原研药与仿制药早期解决专利纠纷的目标，保护了专利权人的合法权利，亦促进了高水平仿制。但同时也存在专利声明不准确、专利信息登记与专利声明存在时间差、等待期较短的问题，使得涉嫌侵权仿制药提前上市，影响后端对药品竞争状态的判断，进而影响该通用名药品的市场准入管理。因此，需要建立专利声明的审查机制与修正机制，及时纠正错误声明，确保专利声明的准确性，并基于创新发展的现实需要，动态调整等待期。

但不同侵权纠纷案件的复杂程度不一，使得专利链接统一的制度安排具有局限性，在优化专利链接制度设计的同时，也需要在产业链后端关注专利问题。通过在医保管理和采购管理中增加专利审核程序，可以控制对相关利益主体造成的不利影响，规避专利纠纷品种给后端政策带来的法律风险与供应风险。

参考文献：

[1] 中华人民共和国中央人民政府．国务院新闻办就2023年上半年知识产权工作有关情况举行发布会[EB/OL]．(2023-07-18)[2023-09-10]．https://www．gov．cn/zhengce/202307/content_6892780．htm．

[2] FDA．Patent certifications and suitability petitions [EB/OL]．(1984-10-24)[2023-09-10]．https://www．govinfo．gov/content/pkg/STATUTE-98/pdf/STATUTE-98-Pg1585．pdf．

[3] 王瑞龙．侵权诉讼中专利权无效抗辩制度弊端及解决路径[J]．中南民族大学学报(人文社会科学版)，2018，**38**(2)：126-131．

[4] 北京超凡知识产权研究院，北京超成律师事务所．专利侵权诉讼周期分析报告[J]．中国发明与专利，2017，**14**(6)：31-45．

[5] 中华人民共和国最高人民法院．最高人民法院知识产权法庭年度报告(2021)[EB/OL]．(1984-10-24)[2023-09-10]．https://www．court．gov．cn/zixun-xiangqing-347361．html．

[6] 国家知识产权局．默沙东(中国)投资有限公司诉广东东阳光药业有限公司侵害发明专利权纠纷案，广州知识产权法院民事判决书(2020)粤73知民初1838号[EB/OL]．[2023-09-10]．https://www．iphouse．cn/cases/detail/zx04dqy8w59klwgggy2jog27vn1pr3me．html?keyword=广州知识产权法院民事判决书(2020)粤73知民初1838号．

[7] 国家知识产权局. 勃林格殷格翰制药两合公司诉广东东阳光药业有限公司重大专利侵权行政裁决请求, 国家知识产权局重大专利侵权纠纷行政裁决书, 国知保裁字[2021]1号[EB/OL]. (2022-07-27)[2023-09-10]. https://www.cnipa.gov.cn/module/download/downfile.jsp?classid=0&showname=重大专利侵权纠纷行政裁决书(国知保裁字%E3%80%942021%E3%80%951号). PDF&filename=5026a84858644074af90826f0ea95ab2.pdf.

[8] 国家知识产权局.勃林格殷格翰制药两合公司诉宜昌东阳光长江药业有限公司重大专利侵权行政裁决请求, 国家知识产权局重大专利侵权纠纷行政裁决书, 国知保裁字[2021]2号[EB/OL].(2022-07-27)[2023-09-10]. https://www.cnipa.gov.cn/module/download/downfile.jsp?classid=0&showname=重大专利侵权纠纷行政裁决书(国知保裁字%E3%80%942021%E3%80%952号). PDF&filename=f7131277786a4a4bb39620a4270c223d.pdf.

[9] 聂琳峰, 刘少军. 药品专利链接制度的解构与重构——兼论《药品专利纠纷早期解决机制实施办法(试行)》[J]. 情报杂志, 2022, **41**(9): 199-207.

[10] CDER. ANDA submissions—amendments and requests for final approval to tentatively approved ANDAs guidance for industry [EB/OL]. [2023-09-10]. https://www.fda.gov/media/119718/download.

[11] Code of Federal Regulations, 21 CFR§314.105(d)[EB/OL]. (1985-02-22)[2023-09-10]. https://www.govregs.com/regulations/title21_chapterI-i4_part314_subpartD_section314.105.

[12] 邱福恩. 韩国药品专利链接制度介绍及对我国制度的启示[J]. 电子知识产权, 2019, (3): 22-28.

[13] 曹红英, 宋蓓蓓, 王志超. 药品专利纠纷早期解决机制国际比较研究[J]. 电子知识产权, 2021, (9): 4-14.

(上接第1495页)

[6] 陆维怡, 蔡 荣. 国内外药品包装系统密封完整性研究与保障药品质量安全的思考[J]. 中国药事, 2021, **35**(7): 828-834.

[7] 王 焕. 氯化钙注射液包材变更质量研究[J]. 上海医药, 2022, **43**(9): 77-81.

[8] KIRSCH L E, NGUYEN L, MOECKLY C S, *et al*. Pharmaceutical container closure integrity Ⅱ: the relationship between microbial ingress and helium leak rates in rubber-stoppered glass vials [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 1997, **51**(5): 195-202.

[9] BURRELL L S, CARVER M W, DEMUTH G E, *et al*. Development of a dye ingress method to assess container-closure integrity: correlation to microbial ingress [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2000, **54**(6): 449-455.

[10] ALIASKARISOHI S, HOGREVE M, LANGLOIS C, *et al*. Single-use system integrity Ⅰ: using a microbial ingress test method to determine the maximum allowable leakage limit(MALL) [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2019, **73**(5): 459-469.

[11] MORRICAL B D, GOVERDE M, GRAUSSE J, *et al*. Leak testing in parenteral packaging: establishment of direct correlation between helium leak rate measurements and microbial ingress for two different leak types [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2007, **61**(4): 226-236.

[12] 曾凡云, 李姝洁, 李 伟, 等. 注射剂一致性评价与无菌药品包装系统密封性创新验证[J]. 流程工业, 2020, (8): 46-48.

[13] 陈 江, 王俊苏, 关天横, 等. 注射剂包装密封完整性检测技术研究进展[J]. 中国药业, 2021, **30**(2): 5-10.