

中华人民共和国最高人民法院

民事判决书

(2009)民三终字第6号

上诉人(原审原告): (美国) 伊莱利利公司 (ELI LILLY AND COMPANY), 住所地美利坚合众国印第安纳州印第安纳波利斯市。

法定代表人: 沈建中, 伊莱利利公司法务人员。

委托代理人: 艾宏, 北京市正见永申律师事务所律师。

委托代理人: 林柏楠, 北京市中咨律师事务所律师。

被上诉人(原审被告): 江苏豪森药业股份有限公司, 住所地中华人民共和国江苏省连云港经济技术开发区。

法定代表人: 岑均达, 董事长。

委托代理人: 蒋洪义, 北京市联德律师事务所律师。

委托代理人: 刘永全, 北京市联德律师事务所律师。

上诉人(美国)伊莱利利公司(简称伊莱利利公司)与被上诉人江苏豪森药业股份有限公司(简称豪森公司)侵犯发明专利权纠纷一案, 上诉人伊莱利利公司不服江苏省高级人民法院(2001)苏民三初字第001号民事判决, 向本院提起上诉。本院以(2002)民三终字第8号民事裁定撤销原判, 发回重审。江苏省高级人民法院重审后作出(2003)苏民三初字第001号民事判决。上诉人伊莱利利公司不服该重审判决, 再次向本院提起上诉。本院受理后, 依法组成合议庭, 于2009年8月11日、2010年10月29日不公开开庭审理了本案。伊莱利利公司的法定代表人奥琳·帕博及其委托代理人艾宏、林柏楠, 豪森公司的法定代表人岑均达及其委托代理人蒋洪义、刘永全参加了第一次审理。伊莱利利公司的法定代表人沈建中及其委托代理人艾宏、林柏楠, 豪森公司的法定代表人岑均达及其委托代理人刘永全参加了第二次审理。本案现已审理终结。

2001年4月13日, 伊莱利利公司向江苏省高级人民法院提起本案诉讼称, 其拥有抗癌药品吉西他滨及吉西他滨盐酸盐的三项中国发明专利权。豪森公司未经许可, 自2000年起使用涉案专利方法制备了吉西他滨和吉西他滨盐酸盐并对该产品进行了促销, 构成专利侵权, 应承担相应法律责任。请求判令: 1、豪森公司停止侵犯专利权的行为; 2、豪森公司赔偿其因侵权而遭受的经济损失人民

币 550 万元；3、豪森公司在《中国医药报》上公开赔礼道歉，消除不良影响；4、豪森公司承担本案的诉讼费用；5、豪森公司承担其诉讼损失，包括律师费、调查费和其他合理费用。

原审法院经审理查明，1、1993 年 6 月 21 日，伊莱利利公司向中华人民共和国国家专利局（简称国家专利局）提出“立体选择性糖基化方法”的方法发明专利（简称专利一）申请，于 1998 年 6 月 20 日获得授权，专利号为 93109045.8。1995 年 11 月 1 日，伊莱利利公司向国家专利局提出“提纯和分离 2' - 脱氧 - 2, 2' 二氟核苷的方法”的方法发明专利（简称专利二）申请，于 1999 年 3 月 25 日获得授权，专利号为 95196272.8。1995 年 11 月 14 日，伊莱利利公司向国家专利局提出“1 - (2' - 脱氧 - 2', 2' - 二氟 - D - 呋喃核糖基) - 4 - 氨基嘧啶 - 2 - 酮盐酸盐的制备方法”的方法发明专利（简称专利三）申请，于 1999 年 9 月 4 日获得授权，专利号为 95196792.4。

上述三项专利构成生产制备吉西他滨盐酸盐和吉西他滨的完整技术方案。专利一是取得中间体 β 异头物富集的核苷的方法。该方法可简略表述为：由式(III) 化合物（即内半缩醛）反应生得式（II）化合物（即核糖），再由式（II）化合物反应生得式（I）化合物（即 β 异头物富集的核苷）。其中由核糖反应生成核苷的步骤系该专利的保护范围。该专利说明书中有关于“ -83°C 至 19°C ”这一温度区间内 α 、 β 随着温度变化的比例表。专利二是提纯和分离富含 β 异头物核苷的混合物的方法。该专利说明书记载，“在含水酸中加入稀释的反应混合物而产生的酸性混合物，最好在适度搅拌下保持一段时间。在此保持期所发生的物理变化是过量的 R”（被保护的或未被保护的胞嘧啶）溶于含水酸层中，而所需的 β - 核苷沉淀出来。这种沉淀是有选择性的，而不需要的 α 核苷则大部分留在有机层中”。专利三是制备吉西他滨盐酸盐的方法。

2007 年 2 月 28 日，中华人民共和国国家知识产权局专利复审委员会作出第 9525 号无效宣告请求审查决定，宣告专利一的专利权全部无效。伊莱利利公司不服该无效宣告请求审查决定，向北京市第一中级人民法院提起行政诉讼。2008 年 11 月 6 日，北京市高级人民法院作出（2008）高行终字第 451 号终审行政判决，维持了上述无效宣告请求审查决定。

2、豪森公司于 2000 年 3 月 28 日向国家药品监督管理局申报注射用盐酸吉西他滨新药临床研究，2000 年 6 月 21 日，国家药品监督管理局同意在北京肿瘤医院等四家单位进行临床研究。2000 年 11 月，豪森公司申请新药生产证书。2001 年 5 月 18 日，国家药品监督管理局核发了新药证书及生产批件，新药保护期至 2007 年 5 月 17 日，所申报的生产工艺名称为中试工艺。

豪森公司提供了 2001 年 5 月 18 日的新药证书、生产批件及与之相对应的向国家药品监督管理局申报材料（含生产工艺）一套，2002 年 3 月 29 日的新药补充申请批件及与之相对应的补充申报资料（含生产工艺）一套。原审法院依职权向江苏省药品监督管理局调取了豪森公司在该局备案的上述申报资料。原审法院经对豪森公司在江苏省药品监督管理局备案的申报资料与其向国家药品监督管理局的报批资料进行了核对，两者的生产工艺的名称、内容一致。

一审中伊莱利利公司明确其诉讼的对象是 2001 年 3 月前豪森公司生产和制备吉西他滨的方法（行为）。伊莱利利公司提交了豪森公司制造的注射用盐酸吉西他滨样品的照片及宣传资料，用以证明侵权行为的存在。

3、原审法院经双方当事人同意，委托中华人民共和国科学技术部知识产权事务中心（简称知识产权事务中心）进行技术鉴定，并就鉴定资料进行了质证。鉴定资料确定为：伊莱利利公司的三项发明专利文献及豪森公司的中试工艺。鉴定委托事项最终确定为：豪森公司提交的研制方法与伊莱利利公司三项专利的独立权利要求所记载的方法是否相同。在原审法院派员在场的情况下，鉴定过程中，双方分别向鉴定专家组作了相关技术陈述，陈述内容均未超出此次鉴定资料的范围。知识产权事务中心出具的国科知鉴字（2005）45 号技术鉴定报告的结论为：

（1）专利一的目的是选择性的制备 β 异头物富集的核苷，其反映物之一为 α 异头物富集的糖；根据豪森公司的工艺步骤，其得到的混合物中 α 、 β 之比为 1.15:1，根据 SN2 反应机理，其反应物应为 β 异头富集的糖。因此两者方法的关键反应物不同，生产效果不同，两方案不同。（2）专利二所提纯和分离的混合物是富含 β 异头物的核苷，根据豪森公司工艺步骤，经过打浆过滤等程序，得到的 α 、 β 之比为 1.15:1，为 α 富集，在处理前的混合物也应为 α 富集。因此，两方法所处理的关键混合物不同，两方案不同。（3）专利三与豪森公司生产方法在反应物与脱保护物质均不同，两方案不相同。综上，豪森公司提交的研制方法与伊莱利利公司三项专利的独立权利要求所记载的方法不相同。

针对上述鉴定结论，伊莱利利公司质证认为：（一）程序性事宜。1、本案存在两个鉴定报告。除此次知识产权事务中心的鉴定结论外，原（2001）苏民三初字第 001 号案有江苏省科技厅的鉴定报告。法院应当说明不采纳原鉴定报告及重新鉴定的理由，否则，再次鉴定违反证据规则。2、此次鉴定过程中设定的当事人向专家陈述技术意见程序，允许豪森公司在诉讼程序外单独接触鉴定机构和鉴定专家，破坏了证据规则和程序规则。3、出庭专家仅是鉴定专家组中的部分成员，致使伊莱利利公司无法对全部专家进行质询。4、豪森公司未能证明其作为鉴定资料的制备工艺的真实性。（二）对技术意见。1、关于被诉侵权技术与专

利一的比对问题。首先鉴定结论是专家的推论，豪森公司的鉴定资料中未显示反应物 α 、 β 之比。其次，专家的推论是不正确的。(1) 豪森公司的反应物是由其第八步工艺制得，资料显示其反应温度为 23°C 至 25°C ，而据其披露在专利文献中的相关数据，在 -83°C 至 19°C 这一温度区间内，反应物 α 、 β 之比始终是 $\alpha > \beta$ ，且在 19°C 时仍是 2:1，专家推断在同为室温条件下的 23°C 至 25°C 时 α 、 β 之比却是后者大于前者；专家据以推论的 $\alpha : \beta$ 为 1.15:1 是在经过分离提纯后的比例，而不是 SN2 反应产物的直接比例。(2) 在原 (2001) 苏民三初字第 001 号案的鉴定结论中，专家认为 α 、 β 之比是 1:1，而此次的专家又认为是 $\beta > \alpha$ ，假设豪森公司的工艺是真实的，为什么这一比例会在两次鉴定中不一样？2、关于被诉侵权技术与专利二的比对问题。首先，资料中的 α 、 β 之比不是 SN2 反应的直接产物比例。其次，不能证明在分离纯化过程中 α 、 β 的溶解比例是一致的。3、关于被诉侵权技术与专利三的比对问题。伊莱利利公司对此未发表意见。

针对上述鉴定结论，豪森公司的质证认为，此次鉴定程序合法，鉴定结论符合基本事实，对鉴定报告没有意见。

出庭专家就伊莱利利公司的技术质疑答复认为：(1) 通过产物推断反应物是各国化学界通用的一种方法，鉴定专家可以通过产物推断出起始物。(2) 伊莱利利公司的资料中未揭示在反应温度为 23°C 至 25°C 时 α 、 β 之比。(3) 豪森公司资料中的 α 、 β 之比为 1.15:1 虽不是 SN2 反应的直接产物比例，但一般说来，分离纯化不会使比例发生大的变化。在实际操作中，这一比例也会不一样，但不会产生相反的比例。在豪森公司所使用的溶剂中这一比例基本不变。根据伊莱利利公司专利二的第 6 页第 2 段，豪森公司在处理（分离纯化）前 α 的比例更大一些。

2005 年 12 月 13 日的庭审后，豪森公司向原审法院提交书面意见认为：专利一的专利文献中关于“ -83°C 至 19°C ”间的 α 、 β 比例表所指产物是内半缩醛，而非专家推导的核糖。内半缩醛须经反应才能生成核糖，故两者不具有可比性。另，豪森公司提供了发表于 2007 年第 4 期《中国医药工业杂志》的“盐酸吉西他滨的合成”一文。该文记载：“ $3\alpha / 3\beta$ ”的产物比例为 $\alpha : \beta = 1:1.01$ ，“ $4\alpha / 4\beta$ ”的产物比例为 $\alpha : \beta = 1.20:1$ 。豪森公司据此认为已有案外人采用与其工艺方法相同的方法所得到的结果与专家关于专利一的鉴定结论是一致的，故该鉴定结论正确。

2007 年 10 月 11 日，原审法院再次组织当事人对鉴定结论进行补充质证。伊莱利利公司承认“ -83°C 至 19°C ”间的 α 、 β 比例表所指产物是内半缩醛，内半缩醛须经反应才能生成核糖。但其同时认为根据该比例表可以得出其所主张的

结论。对于豪森公司提供的“盐酸吉西他滨的合成”一文，认为已超出举证期限，不能作为证据使用。同时伊莱利利公司还提出《中国医药工业杂志》主办方之一的上海医药工业研究院与豪森公司均系其另案指控专利侵权纠纷案中的共同被告，与豪森公司存在利害关系，故对文章本身的真实性提出质疑。

对此，出庭专家的技术意见为：“-83℃至19℃”间的 α 、 β 比例表所指产物是内半缩醛，而非推导的核糖，内半缩醛须经反应才能生成核糖；核糖在“-83℃至19℃”的温度区间外 α 、 β 的比例是否按内半缩醛在同一温度区间内的比例规律进行变化无数据支持，内半缩醛在“-83℃至19℃”的温度区间 α 、 β 比例的变化规律只能作为预见和指引；“盐酸吉西他滨的合成”一文中“ $3\alpha/3\beta$ ”、“ $4\alpha/4\beta$ ”与豪森公司中试工艺的第八步、第九步在反应条件、技术参数上基本一致。

4、1996年12月9日，卫生部药政管理局向法国礼来公司下发了进口药品审批结果通知单。该结果是：需进行质量标准复核；需进行临床验证60例/对。1997年6月23日，卫生部药政管理局给广州中山医大附院下发临床验证通知书，要求其法国礼来公司申请进口的药品进行60例临床验证。1998年11月26日，国家药品监督管理局要求法国礼来公司对其要求药品行政保护的吉西他滨申请补充材料。1999年3月23日，国家药品监督管理局对法国礼来公司要求药品行政保护申请下发了受理通知书。2000年8月28日，国家药品监督管理局对法国礼来公司要求药品行政保护的申请作出不予保护的决定。1999年2月13日，国家药品监督管理局给法国礼来公司的注射用盐酸吉西他滨颁发进口药品注册证。2000年6月21日，国家药品监督管理局新品种公告（第21号）中，将盐酸吉西他滨（原料）、注射用盐酸吉西他滨（粉针）作为第四类新药予以公告。2001年5月18日，国家药品监督管理局批准豪森公司生产的盐酸吉西他滨为新药并同意其生产。

原审法院认为，1、根据《中华人民共和国专利法》（1992修正）第六十条第二款关于“在发生侵权纠纷的时候，如果发明专利是一项新产品的制造方法，制造同样产品的单位或者个人应当提供其产品制造方法的证明”的规定，本案确定吉西他滨是否为新产品的法律意义在于，豪森公司是否应当对其制造吉西他滨的方法承担举证责任。就本案而言，目前并无证据显示在1993年6月21日伊莱利利公司提出涉案发明专利申请前，国内已有吉西他滨产品出现。故应当认定吉西他滨为新产品，豪森公司应承担其产品制造方法的证明责任。2、因专利一已被宣告无效，不存在被诉侵权技术落入专利一保护范围的问题，不再考虑双方当事人围绕被诉侵权技术与专利一的鉴定结论所发表的相关意见及所举证据。关于被

诉侵权技术与专利二、专利三的鉴定结论正确，应当作为本案的定案证据加以采信。具体理由为：（1）关于鉴定的程序性问题，①最高人民法院已以程序违法为由将（2001）苏民三初字第001号案发回重审，故该案中所作的鉴定结论因程序违法已不具备证据效力。法院决定另行进行技术鉴定符合民事诉讼证据规则的要求，不存在同时有两个技术鉴定报告的问题。②知识产权事务中心的鉴定规则中有关于“听取当事人意见，并询问当事人”的内容。具体结合本案情况，决定适用该规定内容，由双方当事人向鉴定专家组陈述技术意见并派员到场监督。且从双方当事人分别向鉴定专家组所作的相关技术陈述来看，陈述内容也均未超出此次鉴定资料的范围，故由当事人向鉴定专家组陈述技术意见的程序并不违反法律规定。③法律并未明确规定鉴定专家组的全体成员必须全部出庭接受当事人的质询。出庭专家代表鉴定专家组到庭接受当事人的质询，其所发表的答复意见应视为鉴定专家组的意见而非其个人意见。且原审法院已要求鉴定机构通知鉴定专家组全体成员出庭，鉴定机构也已出具书函说明其他专家不能出庭的正当理由。故由鉴定专家组部分成员而非全体成员出庭接受当事人的质询，并不违反法律规定。④豪森公司自行提交的生产工艺与其在江苏省药品监督管理局备案申报资料及向国家药品监督管理局报批资料中的生产工艺内容相一致，原审法院确认豪森公司获得2001年5月18日的新药证书、生产批件所申报的生产工艺的真实性。

（2）关于鉴定结论的技术异议：①专利二是提纯和分离 β 异头物核苷富集的混合物的方法。虽然豪森公司的11 α /11 β 中的 α : β 为1.15:1是在经过分离提纯后的核苷之比，而非SN2反应产物的直接比例。但从双方的分离纯化过程来看，两者方法一致。结合专利二说明书的相关表述内容可知，在分离纯化过程中， α 核苷大多是被留在了溶液中而未能被提纯。在 α 核苷有更多损失的情况下，提纯所得的产物比仍然是 α 核苷富集，这说明在提纯前 α 核苷所占的比例应更大，豪森公司相关工艺步骤针对的是 α 异头物核苷富集的混合物。分离纯化不会产生相反的比例。因此，技术鉴定报告关于被诉侵权技术与专利二不相同的技术比对结论正确，予以采信。豪森公司的中试工艺未落入专利二的保护范围。②伊莱利利公司对被诉侵权技术与专利三的比对未发表技术意见，应视为其同意技术鉴定报告的相关结论。故技术鉴定报告关于被诉侵权技术与专利三不相同的技术比对结论正确，予以采信。豪森公司的中试工艺未落入专利三的保护范围。

综上所述，原审法院依照《中华人民共和国专利法》（1992年修正）第五十九条第一款、《中华人民共和国民事诉讼法》第一百二十八条之规定，判决：驳回伊莱利利公司的诉讼请求。一审案件受理费37510元，鉴定费75000元，由伊莱利利公司负担。

伊莱利利公司不服原审判决，向本院提起上诉称，原审法院认定事实和适用

法律均有明显错误，请求本院查明事实，撤销原审判决，依法改判支持上诉人全部诉讼请求。主要理由是：1、本案鉴定机构所做的鉴定报告没有事实依据，得出的结论错误。原审法院未能正确分析鉴定报告的可信性，反而以此为定案基础，导致本案事实认定错误。2、根据国家食品药品监督管理局的规定，所有药品生产企业均须获得 GMP 证书，并持续使用良好的生产工艺。制药企业应对该工艺中的关键步骤进行标注描述和精确控制，从而保证药品质量的稳定。被上诉人作为一家药品生产企业，应依法持有生产吉西他滨的 GMP 证书。因此，被上诉人应当依法记录其生产工艺中的关键步骤即甲磺酸酯（ $10\alpha/10\beta$ ）的 α 、 β 比例。被上诉人没有理由不知道作为其关键中间体甲磺酸酯（ $10\alpha/10\beta$ ）在其制备工艺中特定的 α 、 β 比例。第九步反应起始物甲磺酸酯（ $10\alpha/10\beta$ ）的 α 、 β 比例是判断被诉侵权方法是否落入专利二、专利三保护范围的关键数据，本案被上诉人是在有意拒绝提供其制备吉西他滨盐酸盐的真实方法及 $10\alpha/10\beta$ 的 α 、 β 比例等真实数据。鉴于被上诉人始终拒绝履行其举证责任，原审法院应当依法推定，一旦被上诉人披露该证据，将产生对被上诉人不利的后果。原审法院始终未依法要求被上诉人披露其实际所用方法中该 α 、 β 的比例，在忽略此问题的基础上以所谓“推定”取代被上诉人的举证责任，得出不构成侵权的结论是错误的。3、被上诉人使用了包含 12 个步骤的方法，采用昂贵的 SN2 反应路线，用以销毁超过一半的可直接用于制备抗癌药物的原料，以达到最大限度地生产杂质（ α -吉西他滨盐酸盐）的目的。由于该方法的目标产物仍然是基本上纯的 β 异头物富集的抗癌药物，被上诉人这种不遗余力的“去其精华取其糟粕”的制备方法属于典型的改劣设计。4、专利三是一种制备吉西他滨盐酸盐的方法。由于被上诉人从未披露其方法第八步甲磺酸酯的（ $10\alpha/10\beta$ ） α 、 β 的比例，致使原审法院根本不具备判定被诉侵权方法不侵犯专利三的事实基础。在本院 2010 年 10 月 29 日庭审中，上诉人主张，如果被上诉人实际操作中使用了其披露的生产工艺，因其采用氨气脱保护，构成与专利三的等同侵权。

被上诉人豪森公司答辩称，1、原审法院对重审期间所做的鉴定结论予以采信正确。根据专利一限定的反应路线反推 $10\alpha/10\beta$ 的比例，不会对上诉人造成任何不利影响，应当作为定案依据。至于两份鉴定报告对 $10\alpha/10\beta$ 比例的不同认定是由于专利一技术方案自身的问题所致，不属于鉴定报告对事实的认定存在相互矛盾之处。专利一被无效的原因在于其权利要求得不到说明书的支持。在专利一限定的反应路线客观上不能实现的情况下，没有必要再审理 $10\alpha/10\beta$ 的比例问题。2、被诉侵权方法第八步反应产物 $10\alpha/10\beta$ 的比例不是判断被诉侵权方法侵犯涉案专利二和专利三的关键数据。因为只有在判断专利一的保护范围时才需要该比例，专利一被全部宣告无效，故不再需要审理该比例。而且，该比例

应当由上诉人承担举证责任。3、豪森公司的生产工艺与专利二相比，反应产物以及处理前的反应混合物均不同，没有侵犯专利二。与专利三相比，反应物以及脱保护物质均不同，没有侵犯专利三。4、豪森公司采用的被诉侵权方法不是改劣设计，而是具有自身的优点，更适合工业化生产。原审判决认定事实清楚，适用法律正确，审理程序合法，请求依法驳回上诉人的诉讼请求。豪森公司在本院庭审以及在庭后的代理意见中辩称，1、被上诉人的被诉侵权制备方法仅是一种药品注册行为，属于专利侵权豁免的范畴，无需承担任何侵权责任。2、盐酸吉西他滨不是新产品，被上诉人无需承担倒置的举证责任。3、对于专利一、专利二涉及的产品，上诉人没有完成其应当承担的前置的举证责任，被上诉人无需承担倒置的举证责任。

上诉人伊莱利利公司在二审中提供了军事医学科学院毒物药物研究所郑志兵作出的《吉西他滨中间体 10 合成方法实验重复报告》（简称实验重复报告），该报告记载：严格按照吉西他滨生产中试工艺（1）—方法 2 的中间体 10 的合成方法，进行中间体 10 合成的实验重复，并采用 HPLC 方法对中间体 10 两种异构体 α/β 的含量进行测定，四次实验结果均为中间体 8 经还原和甲磺酰化后得到的是 α 取向优势的中间体 10。上诉人伊莱利利公司据此主张，鉴定报告和原审判决认定的有关反应物是 β 异头物富集的糖的事实错误。

针对上述实验重复报告，豪森公司主张追究伊莱利利公司违反保密承诺，私自将其涉及商业秘密的中试工艺资料交由案外人进行实验的法律责任。对实验重复报告记载的内容，豪森公司认为，该实验与中试实验相比，规模非常小，中间体只有 3 克左右，而豪森公司的中试工艺的中间体是 5 公斤左右，两者的反应规模不同。其次，4 次实验都对中间体 9 进行了纯度测定，根据 HPLC 图，最低纯度和最高纯度的误差过大。该报告得出的结论不应当采纳。

本院经审理查明，原审法院查明的事实基本属实。

本院另查明，1、专利三说明书在背景技术中记载，1-（2'-脱氧-2', 2'-二氟-D-呋喃核糖基）-4-氨基嘧啶-2-酮盐酸盐（亦称为 2'-脱氧-2', 2'-二氟胞苷盐酸盐或吉西他滨盐酸盐，参见式 I）是本领域中已知的一系列 2'-脱氧-2', 2'-二氟核苷之一，在美国专利 4526988 和 4808614 中已公开并教导了这些化合物有抗病毒活性。欧洲专利申请公开 184365 称这些相同的二氟核苷剂有溶瘤细胞活性，吉西他滨盐酸正在临床评价以决定它用作治疗各种癌症，例如胰腺癌的效果。吉西他滨的合成是一个多步方法，例如，在美国专利 5223608，在第 10 栏 41 行及以下等等，它告知苯甲酰保护剂是“用强或中等强度的碱经水解除去”，它亦称“对每个保护基至少需要 1 摩尔当量的碱”。

这个专利的实施例 7 和 11 称，为完成该脱保护，要使用无水氨的甲醇液，它导致生成在所用的有机溶剂中不溶的氯化铵，而必须用水处理除去。文献中也已公开吉西他滨盐酸盐的制备方法，美国专利 5223608，在第 11 栏，22 行及以下等等，和实施例 8 处使用热的异丙醇和浓盐酸生成吉西他滨盐酸盐晶体。本发明提供一个更经济和收率更高的制备吉西他滨盐酸盐的方法，它避免使用过量的碱和因水的存在而造成的产物损失。

2、2002 年 1 月 25 日，豪森公司在第一次一审中向法院提交了包括其补充的确证实验在内的三份材料，申请法院在作鉴定中予以使用。发回重审后，豪森公司将该补充材料一、二申请原审法院交由鉴定专家作为鉴定参考。补充材料一、二记载的实验结论为，中试工艺第九步反应原料（2-脱氧-2', 2-二氟-d-呋喃糖-3', 5-双苯甲酸酯-1-甲磺酸酯 α/β ）是 β 富含物（ α/β 为 1: 1.05），产物（2'-脱氧-2', 2-二氟胞苷-3', 5-双苯甲酸酯 α/β ）是 α 富含物（ α/β 为 1.12: 1）。补充材料三记载，中试工艺共三种方法，均是在研制过程中使用过的工艺，1999 年向国家 SDA 申报时选择了工艺一，后来经过实验认为工艺三更适宜今后放大生产，自 2000 年 10 月开始，根据国家 SDA 改进工艺需补充材料的要求，用工艺三研制的盐酸吉西他滨分别进行了新工艺结构确证，三批稳定性研究实验、三批产品送江苏省药监所检验等研究工作。

在本院二审庭审中，双方当事人确认，吉西他滨盐酸盐的制备方法不是只有本案专利方法一种，可以用 β 异头物富集的核苷以外的其他物质制备吉西他滨盐酸盐。

本院认为，本案二审中当事人争议的主要问题是，被诉侵权制备方法是否落入专利二和专利三的保护范围、本案鉴定结论是否应当采信、10 α / 10 β 的比例是否应当由豪森公司负举证责任。

（一）被诉侵权制备方法是否落入专利二和专利三的保护范围

被诉侵权方法与专利二均是涉及用含水的无机酸处理反应混合物，专利二是一种提纯和分离富含 β 异头物的核苷的方法，独立权利要求 1 限定了其反应物是 β 异头物富集的核苷，而伊莱利利公司没有证据证明被诉侵权制备方法要求处理的反应物是 β 异头物富集的核苷。而且，在专利二的说明书中记载，“在含水酸中加入稀释的反应混合物而产生的酸性混合物最好在适度搅拌下保持一段时间，在此保持期所发生的物理变化是过量的 R⁺溶于含水酸层中，而所需的 β 核苷沉淀出来，这种沉淀是有选择性的，而不需要的 α 核苷则大部分留在有机层中”。因此，若处理后的产物是富含 α 核苷时，处理前的反应混合物不仅富含 α 核苷，

而且 α 核苷的含量应当更高。被诉侵权制备方法中试工艺中 $11\alpha/11\beta$ 的比例记载为1.15:1,故处理前的反应物应当属于 α 核苷富集的混合物。被诉侵权制备方法进行提纯和分离的反应物并非专利二限定的 β 异头物富集的核苷,没有落入专利二的保护范围,原审判决对此认定并无不当。

专利三是制备吉西他滨盐酸盐的方法,它包括在不加入任何水的条件下,在甲醇或乙醇存在下用0.1-0.5摩尔当量的具有1-3个C1-C4烷基的有机胺将 β -1-(2'-脱氧-2',2'-二氟-3',5'-二-O-苯甲酰基-D-呋喃核糖基)-4-氨基嘧啶-2-酮脱保护;用盐酸和一种选自丙酮、乙腈、四氢呋喃、丙酮、丁酮、异丁醇、仲丁醇和异丙醇的溶剂处理得到的溶液和回收生成的固体吉西他滨盐酸盐。专利三使用的是具有1-3个C1-C4烷基的有机胺,以催化量烷基胺脱保护,即有机胺脱保护。被诉侵权制备方法采用氨气进行脱保护。根据专利三说明书记载的内容,美国专利5223608已经公开了使用无水氨的甲醇液进行脱保护,使用氨气作为脱保护物质是专利三优先权日之前的现有技术,不应当将现有技术通过等同原则纳入专利三的保护范围。上诉人伊莱利利公司主张是等同的技术特征,并据此认为是等同侵权,落入专利三的保护范围的上诉理由,本院不予支持。

伊莱利利公司与豪森公司制备盐酸吉西他滨产品的前八步反应路线是相同的,区别在于伊莱利利公司在第八步反应获得 $10\alpha/10\beta$ 混合物后,先对该混合物进行纯化,以获得 α 异头物富集的核糖,纯化后进行后续制备过程。豪森公司是在第八步获得 $10\alpha/10\beta$ 的混合物后,对于其中的 10α 核糖没有进行分离纯化而是接着就进行第九步反应,以制备 β 核苷(11β),并未采用专利二及专利三的技术特征制备吉西他滨盐酸盐,上诉人伊莱利利公司以技术变劣为由主张专利侵权的理由,本院亦不予支持。

(二) 关于鉴定结论应否采信的问题

本案中,被上诉人豪森公司已经提交了涉案药品的全套申报材料,该申报材料记载了各步反应的具体条件、装置、原料、温度以及时间和操作方法等。申报材料中,三次中试实验第八步 $10\alpha/10\beta$ 的比例没有记载,第九步 $11\alpha/11\beta$ 记载为1.15:1,为 α 异头物富集的核苷。豪森公司提交的生产工艺与原审法院在江苏省药品监督管理局以及国家药品监督管理局调查到的相关生产工艺内容相一致,原审法院对豪森公司提交的生产工艺予以认可,并无不当。上诉人伊莱利利公司主张豪森公司的中试工艺中没有记载 $10\alpha/10\beta$ 的比例,该比例的缺失不合理。豪森公司辩称没有披露该比例,本领域的技术人员仍可以再现其工艺, $10\alpha/10\beta$ 的比例不是生产过程中必须检测的参数,此辩称理由较为合理。伊莱利

利公司在二审中提交的实验重复报告是其在原审判决后自行委托案外人作出的，使用的实验方法、用量、检验方法以及步骤等与中试工艺记载的技术特征存有差异，该证据不足以否定被诉侵权制备方法第九步反应的起始物甲磺酸酯 $10\alpha/10\beta$ 是 β 异头物富集的糖。对此证据，本院不予采纳。

上诉人伊莱利利公司认为专利一的表格例中 -83°C 至 19°C 的变化范围内， α/β 的比例仅从4.4:1减小到2.0:1，变化很小。而中试工艺反应在 23°C – 25°C 进行，生成甲磺酸酯 $10\alpha/10\beta$ 的比例为1:1.1。专利一 19°C 与豪森中试工艺的 23°C 同属于室温条件下，仅有 4°C 之差，但两者所对应 α/β 的比例却发生了质的变化，主张鉴定结论错误。经审理，本案专利一的独立权利要求的概括除包含其说明书实施例公开的11个不能实施的情况外，还存在众多其他不能解决发明所要解决的技术问题的技术方案，因权利要求没有得到说明书的支持，专利一已经被宣告无效。由于专利一中 SN_2 亲核反应反转构型在某些点不是主要的反应路线，如在 α 核糖与 β 核糖比例是 $\alpha > \beta$ 时，得到的 α 核苷与 β 核苷的比例也是 $\alpha > \beta$ ，而不是预期的 β 核苷富集的混合物。因此，存在专利一 19°C 所对应 α/β 的比例与被诉侵权制备方法的 23°C 所对应的 α/β 的比例出现突变的可能。

本案鉴定结论是在推定的基础上作出的，这种推定具有事实基础，原审判决采信鉴定结论并无不当。理由为：（1）同样的产物可以由不同的反应物通过不同的方法制得，但在反应条件和目标物及工艺路线确定时，推断另一个反应物是有可能的。（2）豪森公司中试工艺中的 $11\alpha/11\beta$ 的比例是1.15:1，是经过分离纯化后的比例。由于豪森公司和伊莱利利公司采用的分离纯化的方法是一样的，结合专利二说明书记载的当用无机酸处理反应混合物时会减少 α 核苷的含量而增加 β 核苷的相对含量的内容，在工艺步骤分离纯化过程中， α 核苷大多是留在溶液中而没有被提纯出来，在 α 核苷存在更多的损失的情况下，豪森公司提纯出来的产物应当是 α 富集，纯化前的混合物中 α 异头物富集的程度相对更高。而且伊莱利利公司也未提交证据证明分离纯化会使 α/β 的构型发生变化。（3）根据中国医药工业杂志发表的《盐酸吉西他滨的合成》一文记载的内容， $3\alpha/3\beta$ 、 $4\alpha/4\beta$ 与豪森中试工艺的第八步、第九步在反应条件、技术参数上基本一致。文章中的数据显示，相当于 $10\alpha/10\beta$ 的步骤的 $3\alpha/3\beta$ 是1:1.01， β 富集的糖， $4\alpha/4\beta$ 比例大致为1.2:1，1.28:1，1.31:1，在容忍的误差范围内，印证了鉴定报告推论的正确。此外，豪森公司在原审提交的补充材料一、二的数据也加强了其中试工艺第九步反应原料是 β 富含的糖，产物是 α 富含的核苷。

（三）关于豪森公司第九步反应的起始物甲磺酸酯 $10\alpha/10\beta$ 的比例是否应当由豪森公司负举证责任的问题

原审法院已经从江苏省药品监督管理局调取了豪森公司的相关申报材料，经与国家药品监督管理局的报批资料核对，两者的生产工艺名称、内容一致。豪森公司亦提供了相关的生产批件及对应的申报材料、生产工艺、补充材料等。比对的结果是不落入专利二、专利三的保护范围，故不能认为豪森公司没有提供其制备吉西他滨盐酸盐的方法。况且，根据专利法的规定，被诉侵权人对新产品的制造方法承担倒置举证责任是有条件的，即专利权人首先应当证明被诉侵权方法所生产的产品与涉案专利方法所生产的产品属于相同的产品；同时，还应当证明依据专利方法直接获得的产品是新产品。本案专利一的关键是合成反应物， β 异头物富集的核苷是专利一直接获得的产品。专利二是对专利一得到的反应物进行纯化反应。专利三是对专利二所得到的纯化物进行脱保护的方法。上诉人伊莱利利公司提起本案诉讼时提交了豪森公司生产的盐酸吉西他滨药品，但并没有证明豪森公司实际生产了 β 异头物富集的核苷，而且，在二审中双方均认可，并非只有 β 异头物富集的核苷可以制备得到盐酸吉西他滨，盐酸吉西他滨可以用 β 异头物富集的核苷以外的其他物质制备。因此，即使根据《中华人民共和国专利法》(1992 修正)第六十条第二款的规定，对合成步骤的举证责任也应当由伊莱利利公司负担，而不应当倒置由豪森公司承担。伊莱利利公司上诉主张豪森公司应当举证证明甲磺酸酯 $10\alpha/\beta$ 的比例的理由，本院不予支持。

综上，伊莱利利公司的上诉理由均不能成立，原判认定事实基本清楚，适用法律正确。依据《中华人民共和国民事诉讼法》第一百五十三条第一款第（一）项之规定，判决如下：

驳回上诉，维持原判。

一审案件受理费人民币 37510 元，鉴定费人民币 75000 元，由伊莱利利公司负担。

二审案件受理费人民币 50300 元，由伊莱利利公司负担。

本判决为终审判决。

审 判 长 王永昌

代理审判员 李 剑

代理审判员 罗 霞

二 〇 一 〇 年 十 二 月 三 日

书 记 员 王 新