



O2019_007

Urteil vom 19. November 2021

Besetzung

Präsident Dr. iur. Mark Schweizer (Vorsitz),
Richter Dr. sc. nat. ETH Tobias Bremi (Referent),
Richter Dr. chem. Michael Kaufmann
Gerichtsschreiber Dr. iur. Lukas Abegg

Verfahrensbeteiligte

Illumina Cambridge Limited, 19 Granta Park, Great Abington, GB-CB21 6DF Cambridge, Cambridgeshire,

vertreten durch die Rechtsanwälte Dr. iur. Andri Hess und lic. iur. Julian Schwaller sowie Rechtsanwältin MLaw Andrea Heiniger, Homburger AG, Prime Tower, Hardstrasse 201, 8005 Zürich, patentanwaltlich beraten durch Dr. Claudia Bibus, E. Blum & Co. AG, Vorderberg 11, 8044 Zürich,

Klägerin

gegen

Latvia MGI Tech SIA, Dzirnāvu iela 57A-4, LV-1010 Riga, vertreten durch Rechtsanwalt Dr. iur. Thierry Calame und Rechtsanwältin lic. iur. Lara Dorigo, Lenz & Staehelin, Brandschenkestrasse 24, 8027 Zürich, patentanwaltlich beraten durch Dr. Martin Wilming, Hepp Wenger Ryffel AG, Friedtalweg 5, 9500 Wil,

Beklagte

Gegenstand

Patentverletzung (Unterlassung, Auskunft, Rechnungslegung)

Das Bundespatentgericht zieht in Erwägung,

1.

Am 28. Juni 2019 reichte die Klägerin die Klage ein mit folgenden Rechtsbegehren (die Unterschiede in den zunehmend enger gefassten Rechtsbegehren 1-3 sowie 4-7 sind jeweils hervorgehoben):

«1. Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

the following product, be it alone or as part of a kit:

a modified nucleotide molecule

comprising a purine or pyrimidine base and

a ribose or deoxyribose sugar moiety

having a removable 3'-OH blocking group covalently attached thereto

such that the 3' carbon atom has attached a group of the structure -O-Z

wherein Z comprises an azido group and is (-CR'₂-N₃) and

wherein each R' is independently a hydrogen atom, an alkyl, substituted alkyl, arylalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, cyano, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy or amido group, or a detectable label attached through a linking group,

or R'₂ represents an alkylidene group of formula =C(R''₂)₂ wherein each R'' may be the same or different and is selected from the group comprising hydrogen and halogen atoms and alkyl groups;

2. Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

the following product, be it alone or as part of a kit:

a modified nucleotide molecule

comprising a purine or pyrimidine base and

a ribose or deoxyribose sugar moiety

having a removable 3'-OH blocking group covalently attached thereto

such that the 3' carbon atom has attached a group of the structure -O-Z

wherein Z is azidomethyl (-CH₂-N₃);

3. Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

the following product, be it alone or as part of a kit:

a modified nucleotide molecule

comprising a purine or pyrimidine base and

a ribose or deoxyribose sugar moiety

having a removable 3'-OH blocking group covalently attached thereto

such that the 3' carbon atom has attached a group of the structure -O-Z

wherein Z is azidomethyl (-CH₂-N₃)

and wherein said base is linked to a fluorophore via a cleavable linker;

4. Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s),

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof;

5. Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s),

wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof;

6. Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic

acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s),

wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof

wherein the ascorbic acid or salt thereof is present in the buffer at a concentration of at least 20 mM;

7. Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s),

comprising one or more fluorescently labelled nucleotides.

wherein the fluorescent label is linked to the nucleotides via a cleavable linker,

DNA polymerase

and a buffer comprising ascorbic acid or a salt thereof, or a supply of ascorbic acid or a salt thereof;

8. Defendant shall be ordered under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance, to lay detailed accounts within 30 days in accordance with recognized principles of accounting, and grant information, as to the profits earned with Defendant's offering and selling of the products according to Prayers for Relief 1-7;

9. Defendant shall be ordered to pay the amount requested by Plaintiff after the accounts and information in accordance with Prayer for Relief 8 have been provided by Defendant;

With costs and indemnification (including patent attorney's expenses) to be borne by Defendant;

and the following Procedural Motions:

1. Proceedings shall be limited to infringement and injunctive relief (and, potentially, validity) as well as provision of information and data according to Prayers for Relief 1 to 8, until a final judgment has been reached on these issues;
2. Proceedings shall for now be suspended as regards the claims for financial compensation according to Prayer for Relief 9.»

2.

Am 25. November 2019 erstattete die Beklagte die Klageantwort mit dem Antrag, die Klage sei abzuweisen, dies mit folgenden Begehren:

«The Complaint shall be dismissed.

All costs and fees, including the expenses for the assisting patent attorneys to be borne by Plaintiff.

PROCEDURAL MOTIONS

The proceedings shall first be limited to the question of Defendant's capacity to be sued ("Passivlegitimation") and a preliminary decision (Vorentscheid) shall be rendered in this respect.

Until such decision is rendered, the proceedings shall be suspended as regards all other issues.»

3.

Am 26. Februar 2020 fand eine Instruktionsverhandlung statt, eine gütliche Einigung konnte nicht gefunden werden.

4.

Am 11. Mai 2020 erstattete die Klägerin die Replik, hielt an den bereits gestellten Rechtsbegehren fest, und ergänzte dabei ihre Rechtsbegehren wie folgt (die Unterschiede in den zunehmend enger gefassten Rechtsbegehren 4a-4c, 5a-5c, 6a-6c sowie 7a-7f sind jeweils hervorgehoben, unterstrichen verglichen mit den bereits gestellten Rechtsbegehren und kursiv verglichen mit Rechtsbegehren 4):

«**Prayer for relief 4a, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 4:**

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s),

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 4b, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 4a:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 4c, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 4b:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination with laser light,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 5a, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 5:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s),

wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 5b, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 5a:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination

wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 5c, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 5b:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination with laser light,

wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 6a, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 6:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s),

wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof

wherein the ascorbic acid or salt thereof is present in the buffer at a concentration of at least 20 mM;

Prayer for relief 6b, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 6a:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination,

wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof

wherein the ascorbic acid or salt thereof is present in the buffer at a concentration of at least 20 mM;

Prayer for relief 6c, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 6b:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination with laser light,

wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof

wherein the ascorbic acid or salt thereof is present in the buffer at a concentration of at least 20 mM;

Prayer for relief 7a, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 7:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s),

comprising

one or more fluorescently labelled nucleotides, wherein the fluorescent label is linked to the base of the nucleotides via a cleavable linker,

DNA polymerase

and a buffer comprising ascorbic acid or a salt thereof, or a supply of ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 7b, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 7a:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination,

comprising

one or more fluorescently labelled nucleotides, wherein the fluorescent label is linked to the base of the nucleotides via a cleavable linker,

DNA polymerase

and a buffer comprising ascorbic acid or a salt thereof, or a supply of ascorbic acid or a salt thereof,

Prayer for relief 7c, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 7b:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination with laser light,

comprising

one or more fluorescently labelled nucleotides, wherein the fluorescent label is linked to the base of the nucleotides via a cleavable linker,

DNA polymerase

and a buffer comprising ascorbic acid or a salt thereof, or a supply of ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 7d, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 7c:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s),

comprising

one or more fluorescently labelled nucleotides, wherein the fluorescent label is linked to the base of the nucleotides via an azido moiety-containing cleavable linker,

DNA polymerase

and a buffer comprising ascorbic acid or a salt thereof, or a supply of ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 7e, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 7d:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination,

comprising

one or more fluorescently labelled nucleotides, wherein the fluorescent label is linked to the base of the nucleotides via an azido moiety-containing cleavable linker,

DNA polymerase

and a buffer comprising ascorbic acid or a salt thereof, *or a supply of ascorbic acid or a salt thereof*,

Prayer for relief 7f, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 7e:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination with laser light,

comprising

one or more fluorescently labelled nucleotides, wherein the fluorescent label is linked to the base of the nucleotides via an azido moiety-containing cleavable linker,

DNA polymerase

and a buffer comprising ascorbic acid or a salt thereof, *or a supply of ascorbic acid or a salt thereof.*»

5.

Am 25. Juni 2020 erstattete die Beklagte die Duplik, ohne dabei ihre Rechtsbegehren zu ändern.

6.

Mit Antwort vom 27. August 2020 reagierte die Klägerin auf die Duplik, wobei sie die Rechtsbegehren erneut ergänzte, und zwar mit den folgenden Hilfsbegehren:

«Prayer for relief 4d, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 4c:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination,

wherein in step (b) illumination is applied to excite the fluorescent label of the incorporated nucleotide.

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 4e, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 4d:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a)

incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination,

wherein in step (a) the fluorescently labelled nucleotides comprise an azidomethyl group covalently attached at the 3'O-position of the sugar moiety.

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 4f, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 4e:

Defendant shall be prohibited, under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination,

wherein in step (a) the fluorescently labelled nucleotides comprise an azidomethyl group covalently attached at the 3'O-position of the sugar moiety.

wherein in step (b) illumination is applied to excite the fluorescent label of the incorporated nucleotide.

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 5d, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 5c:

Defendant shall be prohibited, under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of

nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination wherein in step (b) illumination is applied to excite the fluorescent label of the incorporated nucleotide.

wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 5e, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 5d:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination wherein in step (a) the fluorescently labelled nucleotides comprise an azidomethyl group covalently attached at the 3'O-position of the sugar moiety.

wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 5f, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 5e:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination

wherein in step (a) the fluorescently labelled nucleotides comprise an azidomethyl group covalently attached at the 3'O-position of the sugar moiety.

wherein in step (b) illumination is applied to excite the fluorescent label of the incorporated nucleotide.

wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof;

Prayer for relief 6d, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 6c:

Defendant shall be prohibited, under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination,

wherein in step (b) illumination is applied to excite the fluorescent label of the incorporated nucleotide.

wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof

wherein the ascorbic acid or salt thereof is present in the buffer at a concentration of at least 20 mM;

Prayer for relief 6e, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 6d:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination,

wherein in step (a) the fluorescently labelled nucleotides comprise an azidomethyl group covalently attached at the 3'O-position of the sugar moiety.

wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof

wherein the ascorbic acid or salt thereof is present in the buffer at a concentration of at least 20 mM;

Prayer for relief 6f, subsidiarily (eventualiter) to prayer for relief 6e:

Defendant shall be prohibited,

under threat of an administrative fine of CHF 1,000 per day of non-compliance pursuant to Article 343(1)(c) CCP, but of at least CHF 5,000 pursuant to Article 343(1)(b) CCP, as well as punishment of its organs pursuant to Article 292 CC in the event of non-compliance,

from manufacturing, importing into Switzerland, exporting from Switzerland, offering in Switzerland, selling in Switzerland, putting in circulation otherwise in Switzerland, storing in Switzerland

kits for sequencing by successive cycles of sequencing-by-synthesis at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s) by illumination,

wherein in step (a) the fluorescently labelled nucleotides comprise an azidomethyl group covalently attached at the 3'O-position of the sugar moiety.

wherein in step (b) illumination is applied to excite the fluorescent label of the incorporated nucleotide.

wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate,

said kits comprising a buffer that comprises ascorbic acid or a salt thereof

wherein the ascorbic acid or salt thereof is present in the buffer at a concentration of at least 20 mM;»

7.

Die Beklagte reagierte darauf mit Eingabe vom 24. September 2020, und die Klägerin ihrerseits mit Eingabe vom 21. Oktober 2020. Eine weitere Eingabe der Beklagten erfolgte am 5. November 2020, und mit Noveneingabe vom 11. November 2020 reichte die Klägerin ein Urteil des Landgerichts Düsseldorf vom 3. November 2020 (nicht rechtskräftig) ein, mit dem der deutsche Teil des Patents EP 1 530 578 B1 von der Klägerin in der ersten Instanz offenbar mit Erfolg gegen die Beklagte durchgesetzt worden war. Eine weitere Noveneingabe der Klägerin erfolgte am 18. November 2021 mit einem Massnahmeurteil des Barcelona Commercial Court vom 12. November 2021, in dem der spanische Teil des Patents EP 1 530 578 B1 von der Klägerin in der ersten Instanz mit Erfolg gegen die Beklagte durchgesetzt worden war. In der gleichen Eingabe bezog die Klägerin auch Stellung zur Eingabe der Beklagten vom 5. November 2020.

8.

Am 2. Dezember 2020 erstattete der Fachrichter das Fachrichtervotum. Mit Verfügung vom 25. Januar 2021 wurde das Verfahren ab dem 1. Februar 2021 bis 31. Mai 2021 sistiert, weil die ursprünglich für den 12. Februar 2021 terminierte Hauptverhandlung auf gemeinsamen Wunsch der Parteien verschoben wurde. Am 29. Januar 2021 nahmen die Parteien Stellung zum Fachrichtervotum.

9.

Mit Eingabe vom 10. März 2021 reichte die Klägerin als weitere Noveneingabe eine angeblich erst kürzlich verfügbar gewordene «product and process description» aus einem parallelen Verfahren in England ein. Die Beklagte verwahrte sich gegen diese Eingabe während der Sistierung. Das Gericht forderte darauf die Parteien auf, während der Sistierung auf weitere Noveneingaben zu verzichten; eine Stellungnahme zur Eingabe vom 10. März 2021 würde als rechtzeitig erachtet, wenn sie binnen zehn Tagen nach dem Ende der Sistierung eingehe.

10.

Am 1. Juni 2021 reichte die Klägerin als weitere Noven eine vorläufige Beurteilung des deutschen Bundespatentgerichts vom 19. Januar 2021, und Urteile des Nederlandstalige ondernemingsrechtbank Brussel vom 25. März 2021, des Landgerichts Düsseldorf vom 27. April 2021 und der Audiencia Provincial de Barcelona vom 5. Mai 2021 ein. Mit Eingabe vom 1. Juni 2021 nahm die Beklagte Stellung zur Noveneingabe vom 10. März 2021 und reichte ihrerseits als Noven neue Unterlagen aus dem US Discovery Verfahren ein, die angeblich erst seit Mitte Januar 2021 erhältlich waren. Die Rechtsanwälte der Beklagten wiesen darauf hin, dass Teile der eingereichten Unterlagen nicht ihrer Klientin bekannt gegeben dürften («attorneys' eyes only»).

11.

In einer Telefonkonferenz vom 8. Juni 2021 besprachen der Präsident und die Parteianwälte die an der Hauptverhandlung zu beachtenden Geheimhaltungsmassnahmen. Im Wesentlichen erklärte sich die Klägerin bereit, an der Hauptverhandlung nicht aus den vertraulichen Unterlagen zu zitieren.

12.

Am 14. Juni 2021 fand die Hauptverhandlung statt.

Zuständigkeit**13.**

Die Klägerin hat ihren Sitz in Cambridge, Grossbritannien, während die Beklagte ihren Sitz in Riga, Lettland, hat. Die Klage stützt sich auf die angebliche Verletzung zweier Schweizer Teile von europäisch erteilten Patenten durch (drohende) Handlungen in der Schweiz.

Lettland ist als Mitgliedsstaat der Europäischen Union durch das Übereinkommen über die gerichtliche Zuständigkeit und die Anerkennung und Vollstreckung von Entscheidungen in Zivil- und Handelssachen (Lugano-Übereinkommen, LugÜ, SR 0.275.12) gebunden, die Schweiz ist Vertragspartei des Übereinkommens.

Wenn eine unerlaubte Handlung oder eine Handlung, die einer unerlaubten Handlung gleichgestellt ist, den Gegenstand des Verfahrens bilden, kann eine Partei, die ihren Wohnsitz im Hoheitsgebiet eines durch das Lugano-Übereinkommen gebundenen Staates hat, vor dem Gericht des Ortes, an dem das schädigende Ereignis eingetreten ist oder einzutreten droht, verklagt werden (Art. 5 Nr. 3 LugÜ).

Vorliegend behauptet die Klägerin (drohende) Patentverletzungen in der Schweiz, also unerlaubte Handlungen i.S.v. Art. 5 Nr. 3 LugÜ. Die örtliche Zuständigkeit der Schweizer Gerichte ist daher gegeben. Die Zuständigkeit des Bundespatentgerichts ergibt sich aus Art. 26 Abs. 1 lit. a PatGG.

Die sachliche und örtliche Zuständigkeit des Bundespatentgerichts ist daher gegeben, was von der Beklagten auch nicht bestritten wird.

Keine Beschränkung des Verfahrens auf die Frage des Rechtsschutzinteresses (drohende Verletzungshandlungen)

14.

Gemäss der Eventualmaxime (auch Konzentrationsgrundsatz) müssen alle Angriffs- und Verteidigungsmittel in einem bestimmten Prozessstadium vorgebracht werden.¹ Die Eventualmaxime zieht es nach sich, dass Vorbringen eventualiter formuliert und Beweismittel auch für den subsidiären Fall eingereicht werden müssen.

15.

Die Beklagte hat in der Klageantwort den Antrag gestellt, dass das Verfahren – in Abweichung vom Konzentrationsgrundsatz – auf die Frage der Passivlegitimation der Beklagten zu beschränken sei. Damit meint sie, dass zuerst darüber zu entscheiden sei, ob die Beklagte in der Schweiz überhaupt Verletzungshandlungen begangen habe oder zu begehen drohe, was unter dem Titel des Rechtsschutzinteresses abgehandelt wird (nachstehend E. 24 f.).

Bereits die Tatsache, dass das Gericht bis zu diesem Urteil nicht über diesen Antrag entschieden hat, zeigt, dass es den Antrag ablehnt. Das bringt für beide Parteien, aber natürlich v.a. für die Beklagte, die diesen Prozess nicht eingeleitet hat, die Beschwerlichkeit mit sich, dass sie sich zu komplexen technischen Sachverhalten äussern müssen, die nicht entscheidrelevant sind, wenn auf die Klage bereits mangels Rechtsschutzinteresse nicht einzutreten ist.

Die Gutheissung des Antrags auf Verfahrensbeschränkung brächte aber die Gefahr mit sich, dass das Verfahren wesentlich verzögert wird, wenn

¹ LEUENBERGER, in: Sutter-Somm/Hasenböhler/Leuenberger (Hrsg.), Kommentar zur Schweizerischen Zivilprozessordnung (ZPO), 3. Aufl. Zürich 2016, Art. 229 N 1.

das Gericht nach zweimaligem Schriftenwechsel zum Rechtsschutzinteresse zum Schluss kommt, dass dieses gegeben ist. Dies lässt sich vor dem doppelten Schriftenwechsel kaum voraussehen, da die Klägerin in der zweiten Rechtsschrift unbeschränkt neue Tatsachenbehauptungen und Beweismittel einbringen kann. In Abwägung des Interesses an einer schlanken, d.h. eingeschränkten, und einer schnellen, d.h. umfassenden, Prozessführung überwiegt nach Auffassung des Gerichts regelmässig das Interesse an der schnellen Prozessführung, wie sie im Konzentrationsgrundsatz ihren Niederschlag gefunden hat. Dass die Parteien gezwungen sind, auch für den subsidiären Fall zu argumentieren, ist eine hinzunehmende Folge der Eventualmaxime.

Der Antrag der Beklagten, das Verfahren auf das Rechtsschutzinteresse («Passivlegitimation») zu beschränken, ist daher abzuweisen.

Bestimmtheit des Rechtsbegehrens Nr. 1

16.

Unterlassungsklagen müssen auf das Verbot eines genau umschriebenen Verhaltens gerichtet sein. Die verpflichtete Partei soll erfahren, was sie nicht mehr tun darf, und die Vollstreckungs- oder Strafbehörden müssen wissen, welche Handlungen sie zu verhindern oder mit Strafe zu belegen haben.²

17.

In ihrem Rechtsbegehren Nr. 1 beschreibt die Klägerin das zu verbietende Verhalten durch eine so genannte Markush-Formel. Spezifisch:

«[...] such that the 3' carbon atom has attached a group of the structure -O-Z wherein Z comprises an azido group and is (-CR'₂-N₃) and

wherein each R' is independently a hydrogen atom, an alkyl, substituted alkyl, arylalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, cyano, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy or amido group, or a detectable label attached through a linking group,

or R'₂ represents an alkylidene group of formula =C(R''')₂ wherein each R''' may be the same or different and is selected from the group comprising hydrogen and halogen atoms and alkyl groups.»

² BGE 142 III 587 E. 5.3 (st. Rsp.).

Diese Umschreibung umfasst unzählige Moleküle, wobei einzelne davon – z.B. «substituted alkyl» – auch noch völlig unbestimmt sind (es bleibt offen, welche Substituenten von Alkyl unter das Begehren fallen sollen und wie lange die Alkylkette sein soll).

Behauptet wird weiter einzig eine Verletzung durch eine Ausführungsform, bei der Z = Azidomethyl ist, d.h. R₂ eine Methylengruppe ist. Die Klägerin behauptet nicht, dass die Gefahr drohe, dass die Beklagte ein anderes Molekül als Azidomethyl als Schutzgruppe verwenden wird. Daher fehlt es auch an einem Rechtsschutzinteresse an der Gutheissung des übermässig breiten Rechtsbegehrens Nr. 1.

Auf Rechtsbegehren Nr. 1 ist daher mangels Bestimmtheit sowie mangels Rechtsschutzinteresses nicht einzutreten.

Kumulative Häufung der Rechtsbegehren

18.

Werden mehrere Rechtsbegehren gestellt, muss klar sein, in welchem Verhältnis sie zueinanderstehen. Bei der eventuellen Häufung wird ein Eventualanpruch nur für den Fall gestellt, dass der übergeordnete Anspruch nicht durchdringt, womit die klagende Partei dem Gericht eine Reihenfolge der Beurteilung vorgibt. Unzulässig, weil gegen das Bestimmtheitsgebot verstossend, ist eine alternative Häufung, d.h. die klagende Partei macht mehrere Ansprüche geltend, überlässt es jedoch dem Gericht zu entscheiden, über welchen bzw. welche davon befunden wird.³ Zulässig ist eine kumulative Häufung, wenn für die einzelnen Ansprüche das gleiche Gericht sachlich zuständig und dieselbe Verfahrensart anwendbar ist⁴ und die weiteren Prozessvoraussetzungen, insbesondere das Rechtsschutzinteresse, gegeben sind.

Stellt eine Partei kumulativ mehrere Unterlassungsbegehren, so fehlt es ihr an einem Rechtsschutzinteresse an der Gutheissung eines Unterlassungsbegehrens, das enger ist als ein anderes kumulativ gestelltes Unterlassungsbegehren, d.h. alle Merkmale des anderen Unterlassungsbegehrens und mindestens ein zusätzliches Merkmal umfasst oder mindestens ein Merkmal des anderen Unterlassungsbegehrens weiter präzisiert. Die blosser Möglichkeit, dass das Klagepatent später einmal eingeschränkt

³ BGE 142 III 683 E. 5.3.2.

⁴ BGE 142 III 683 E. 5.3.2.

werden könnte, genügt nicht für ein *aktuelles* Rechtsschutzinteresse. Hingegen besteht grundsätzlich ein Rechtsschutzinteresse an der Gutheissung eines Unterlassungsbegehrens, das etwas Anderes verbietet als ein anderes kumulativ gestelltes Unterlassungsbegehren, d.h. mindestens ein Merkmal eines anderen kumulativ gestellten Unterlassungsbegehrens nicht umfasst.

19.

Die Klägerin stellt vorliegend mit der Klageschrift kumulativ sieben Unterlassungsbegehren (Rechtsbegehren Nr. 1-7) und in der Replik eventualiter zu den Unterlassungsbegehren Nr. 4 bis 6 jeweils drei Eventualbegehren (Rechtsbegehren Nr. 4a-c, 5a-c, 6a-c) und sechs Eventualbegehren zu Rechtsbegehren Nr. 7 (Nr. 7a-f).

Rechtsbegehren Nr. 3 umfasst alle Merkmale gemäss Rechtsbegehren Nr. 2 sowie das zusätzliche Merkmal «and wherein said base is linked to a fluorophore via a cleavable linker». Damit fehlt es an einem Rechtsschutzinteresse an Rechtsbegehren Nr. 3, wenn Rechtsbegehren Nr. 2 gutgeheissen wird. Wird Rechtsbegehren Nr. 2 abgewiesen, besteht hingegen ein Interesse an der Gutheissung von Rechtsbegehren Nr. 3.

Rechtsbegehren Nr. 4 umfasst nicht alle Merkmale von Rechtsbegehren Nr. 2 oder 3. Die Klägerin hat daher ein Interesse an dessen Gutheissung neben der Gutheissung von Rechtsbegehren Nr. 2 oder 3. Rechtsbegehren Nr. 5 hingegen umfasst alle Merkmale von Rechtsbegehren Nr. 4 und ein zusätzliches Merkmal («wherein the substrate for incorporation of fluorescently labelled nucleotide is a nucleoside triphosphate»). Falls Rechtsbegehren Nr. 4 gutheissen wird, fehlt es daher an einem Rechtsschutzinteresse an Rechtsbegehren Nr. 5. Dasselbe gilt für Rechtsbegehren Nr. 6 im Verhältnis zu Nr. 5; auch Rechtsbegehren Nr. 6 umfasst alle Merkmale gemäss Begehren Nr. 5 sowie ein zusätzliches Merkmal.

Hingegen ist Rechtsbegehren Nr. 7 auf etwas Anderes gerichtet als Rechtsbegehren Nr. 6 und auch als Rechtsbegehren Nr. 4 und 5, denn während der Reagenzienkit gemäss Rechtsbegehren Nr. 4-6 einen «buffer comprising ascorbic acid or a salt thereof» enthalten muss, genügt es gemäss Nr. 7, dass er einen «buffer comprising ascorbic acid or a salt thereof or a supply of ascorbic acid or a salt thereof» enthält. Rechtsbegehren Nr. 7 ist also in diesem Punkt breiter als die Rechtsbegehren Nr. 4-6 (enthält aber anderen zusätzliche Merkmale von Rechtsbegehren Nr. 6).

Nicht zu übersehen ist, dass die Kumulation von Unterlassungsansprüchen in Verbindung mit Eventualanträgen das Gericht und die Gegenpartei erheblich belastet. Vorliegend stellt die Klägerin nicht weniger als 22 Unterlassungsbegehren (mit der Stellungnahme zur Duplik sogar 31). Irgendwann ist die Schwelle erreicht, bei der ausufernde Rechtsbegehren gegen das Verhalten nach Treu und Glauben im Prozess (Art. 52 ZPO) verstossen.

Weitere Eventualbegehren gemäss Stellungnahme zur Duplik

20.

Nach nunmehr gefestigter Rechtsprechung haben die Parteien im ordentlichen Verfahren wie auch im vereinfachten Verfahren zweimal unbeschränkt die Möglichkeit, sich zur Sache zu äussern und namentlich neue Tatsachen in den Prozess einzuführen. Danach haben sie nur noch unter den eingeschränkten Voraussetzungen von Art. 229 Abs. 1 ZPO das Recht, neue Tatsachen und Beweismittel vorzubringen.⁵ Die Neuformulierung von Patentansprüchen im Zivilprozess ist dem Vorbringen von Noven gleich zu achten.⁶

Gemäss Art. 229 Abs. 1 lit. b ZPO werden neue Tatsachen und Beweismittel berücksichtigt, wenn sie ohne Verzug vorgebracht wurden und bereits vor Abschluss des Schriftenwechsels oder vor der letzten Instruktionsverhandlung vorhanden waren, aber trotz zumutbarer Sorgfalt nicht vorher vorgebracht werden konnten (unechte Noven).

Bringt die Beklagte in der Duplik neue Tatsachenbehauptungen und/oder Beweismittel ein, so ist der Sorgfaltsnachweis gemäss Art. 229 Abs. 1 lit. b ZPO erfüllt, wenn «die Dupliknoven für diese Noveneingabe *kausal* sind (...). Erforderlich ist einerseits, dass (erst) die Dupliknoven das Vorbringen der unechten Noven veranlasst haben, andererseits, dass die unechten Noven in technischer bzw. thematischer Hinsicht als Reaktion auf die Dupliknoven aufzufassen sind».⁷

21.

Die Klägerin reicht mit ihrer Stellungnahme zur Duplik vom 27. August 2020 weiter eingeschränkte Ansprüche des Klagepatents EP 412 ein (Hilfsan-

⁵ BGE 146 III 55 E. 2.3.1 – «Durchflussmessfühler».

⁶ BGE 146 III 416 E. 4.1 m.w.H – «Gelenkpfanne».

⁷ BGE 146 III 55 E. 2.5.2 – «Durchflussmessfühler».

sprüche 7-9). Auf diese *inter partes* geänderten Ansprüche stützen sich ersichtlich die Unterlassungsbegehren Nr. 4d-f, 5d-f und 6d-f, welche die Klägerin ebenfalls mit der Stellungnahme zur Duplik einreicht.

Der Aktenschluss trat für die Klägerin mit der Replik ein. Die mit der Stellungnahme zur Duplik eingereichten geänderten Ansprüche könnten nur berücksichtigt werden, wenn die Voraussetzungen von Art. 229 Abs. 1 ZPO erfüllt wären; insbesondere, wenn die Änderungen durch neue tatsächliche Behauptungen in der Duplik verursacht wurden. Die Klägerin äussert sich mit keinem Wort dazu, weshalb die neuen Ansprüche gemäss Stellungnahme zur Duplik novenrechtlich zulässig sein sollten. Es ist auch nicht ersichtlich, welche neuen tatsächlichen Behauptungen in der Duplik die Änderungen der geltend gemachten Ansprüche rechtfertigen.

Die mit der Stellungnahme zur Duplik geänderten Ansprüche können daher nicht berücksichtigt werden. Sollten sich die rechtzeitig in den Prozess eingeführten Ansprüche alle als ungültig erweisen, erübrigt sich deshalb auch eine Prüfung der Rechtsbegehren Nr. 4d-f, 5d-f und 6d-f, da sich diese nicht auf einen rechtzeitig eingebrachten Patentanspruch stützen können.

Neue tatsächliche Behauptungen und Beweismittel gemäss Stellungnahme zur Duplik

22.

Die Klägerin reicht mit der Stellungnahme zur Duplik zahlreiche neue Beweismittel ein. Teilweise handelt es sich dabei um echte Noven, die zulässigerweise eingebracht werden können (z.B. Verfügung vom 13. Juni 2020). Andere Beweismittel, die keine echten Noven sind, d.h. bereits im Zeitpunkt der Erstattung der Replik existierten, sind nur beachtlich, wenn ihre Einreichung durch neue tatsächliche Behauptungen in der Duplik verursacht wurde (vorne, E. 20). Die Beklagte beantragt, die Stellungnahme zur Duplik vom 27. August 2020 sei vollumfänglich nicht zu beachten.

23.

Zahlreiche der mit der Stellungnahme zur Duplik eingereichten Beweismittel sind für die Urteilsbegründung nicht wesentlich. Ob sie zu beachten wären, kann daher offenbleiben.

Wesentlich ist Beilage 51 zur Stellungnahme zur Duplik, ein Wikipedia-Artikel zu Fluorescein. Dieser wurde eingereicht als Antwort auf die neue Behauptung in der Duplik, Song et al., Photobleaching Kinetics of Fluorescein in Quantitative Fluorescence Microscopy, Biophysical Journal 1995, 2588-

2600 belege, dass Photobleichung nach wenigen Mikrosekunden eintreten könne (dazu hinten, E. 65). Da kausal verursacht und thematisch bezogen auf eine neue tatsächliche Behauptung in der Duplik, ist diese Beilage 51 zu berücksichtigen.

Rechtsschutzinteresse

24.

Das Patent verschafft seinem Inhaber das Recht, anderen zu verbieten, die Erfindung gewerbsmässig zu benutzen. Als Benutzung gelten insbesondere das Herstellen, das Lagern, das Anbieten, das Inverkehrbringen, die Ein-, Aus- und Durchfuhr sowie der Besitz zu diesen Zwecken (Art. 8 Abs. 1 und 2 PatG).

Wer eine Erfindung widerrechtlich benützt, kann zivil- und strafrechtlich zur Verantwortung gezogen werden (Art. 66 lit. a PatG). Wer durch eine der in Art. 66 genannten Handlungen bedroht oder in seinen Rechten verletzt ist, kann auf Unterlassung oder auf Beseitigung des rechtswidrigen Zustandes klagen (Art. 72 PatG).

Der Patentinhaber ist in seinen Rechten bedroht, wenn das Verhalten des Beklagten die künftige Patentverletzung ernsthaft befürchten lässt.⁸ Lehre und Rechtsprechung unterscheiden zwischen Erstbegehungs- und Wiederholungsgefahr. Analoge Eingriffe in der Vergangenheit sind ein Indiz für einen bevorstehenden Eingriff (Wiederholungsgefahr).

Wenn noch keine Verletzung stattgefunden hat, ist zu prüfen, ob konkrete Anhaltspunkte dafür bestehen, dass eine Patentverletzung bevorsteht. Solche Anhaltspunkte können Ankündigungen des angeblichen Verletzers sein, dessen Anfragen an Lieferanten und Abnehmer oder Vorbereitungs-handlungen wie Aufträge an Werbeagenturen oder Insertionsaufträge.⁹ Bereits erfolgte Verletzungen im Ausland können ein Hinweis auf künftige Verletzungen in der Schweiz sein, wenn das entsprechende Produkt üblicherweise in allen Ländern in der gleichen Ausstattung angeboten wird und die ausländische Verletzerin, bzw. eine ihrer Konzerngesellschaften, auch in der Schweiz tätig ist.¹⁰

⁸ BGE 124 III 72 E. 2a – «Contra-Schmerz».

⁹ DAVID et al., in: von Büren/David (Hrsg.), Der Rechtsschutz im Immaterialgüterrecht (SIWR I/2), 3. Aufl. 2011, RZ 272.

¹⁰ SHK PatG-SCHWEIZER, Art. 72 N 11.

Nach Rechtsprechung und herrschender Lehre führt die fehlende Bedrohung in den Rechten zum Nichteintreten, da es an einem Rechtsschutzinteresse fehlt (vgl. Art. 59 Abs. 2 lit. a ZPO).¹¹

25.

Die Klägerin behauptet, es hätten bereits Verletzungshandlungen in der Schweiz stattgefunden. Insbesondere werde ein Sequenziergerät der Beklagten am Health 2030 Genome Center auf dem Campus Biotech in Genf betrieben, das nur mit Reagenzien (Kits) der Beklagten funktioniere. Auch biete die Beklagte auf ihrer Website, die sich auch an Kunden aus der Schweiz richte, patentverletzende Dienstleistungen an. Die Beklagte bestreitet, dass sie auf dem Gebiet der Schweiz patentverletzende Handlungen begeht. Sie erbringe nur «after-sales services» wie Reparaturen und Schulungen, die nicht patentverletzend seien. Die Sequenziergeräte und Reagenzien würden von anderen Konzerngesellschaften geliefert. Die Klägerin habe schlicht die falsche Gesellschaft eingeklagt.

Es ist in diesem Stadium des Verfahrens unstrittig, dass das in Genf betriebene Sequenziergerät «MGISEQ-2000» (heutige Bezeichnung: «DNBSEQ-G400») nicht von der Beklagten, sondern einer anderen Konzerngesellschaft, entweder BGI Complete Genomics Hong Kong Co. Ltd., Hongkong, oder MGI Tech Co., Ltd., Shenzhen, China, geliefert wurde. Andererseits lässt sich das Sequenziergerät nur mit den dazugehörigen, aus dem Konzern der Beklagten stammenden, Reagenzien betreiben. Die gegenteilige Behauptung der Beklagten ist durch das Benutzerhandbuch, in dem gezeigt wird, dass der Barcode der Reagenzienkits gescannt werden muss, bevor diese in die Maschine eingesetzt werden, widerlegt. Nicht aus dem Konzern der Beklagten stammende Kits können nicht erfolgreich gescannt werden; sie können nicht oder nur unter Umgehung der Benutzungsvorschriften eingesetzt werden.

Die Klägerin behauptet nicht, dass sie die Reagenzien, die sie analysiert hat, in der Schweiz erworben hat. M.a.W. ist es ihr offenbar nicht gelungen, einen Testkauf in der Schweiz zu tätigen. Die Beklagte ihrerseits behauptet, dass die in die Schweiz gelieferten Reagenzien (Kits) durch die MGI International Sales Co., Hong Kong, geliefert würden, was die Klägerin nicht ausdrücklich bestreitet. Sie bemerkt dazu nur, dass die Ausführungen der Beklagten ausweichend seien.

¹¹ BGE 140 III 297, nicht publ. E. 2.3.2 – «Keytrader».

Für ihre weitere Argumentation stützt sich die Klägerin auf Broschüren für u.a. das Sequenziergerät DNBSEQ-G400, die sie aus Zürich «von der MGI Website» heruntergeladen habe, ohne allerdings die URL anzugeben, von der die Broschüren stammen (mutmasslich en.mgitech.cn). Es ist allerdings nach Überzeugung des Gerichts erstellt, dass diese Broschüren nicht länderspezifisch sind, sondern (in der gleichen Sprache, hier Englisch) weltweit identisch zum Herunterladen angeboten werden. Nicht bestritten ist, dass die Broschüren aus dem Konzern der Beklagten stammen und mit Wissen einer Konzerngesellschaft der Beklagten im Internet verfügbar gemacht wurden.

In der Broschüre zum Sequenziergerät DNBSEQ-G400, die insgesamt sechs Seiten umfasst, findet sich die nachstehend eingeblendete Weltkarte mit Beschriftungen, die sich ähnlicher Weise auch auf der unter en.mgitech.ch zugänglichen Website findet.

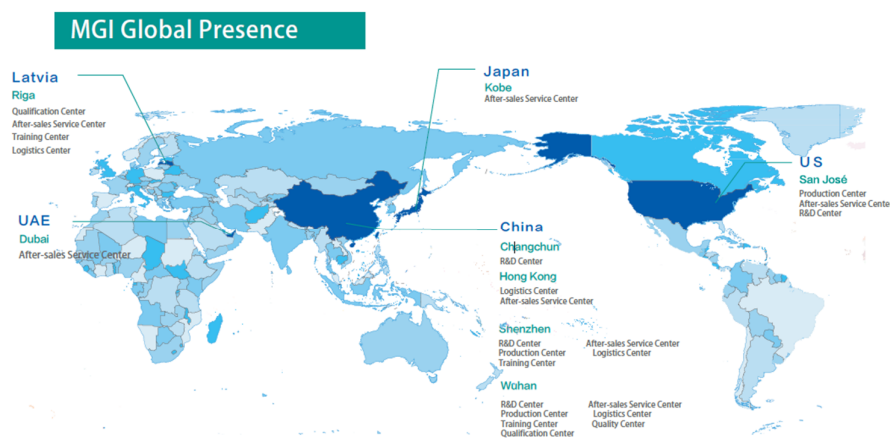


Abbildung 1: Weltkarte aus der Broschüre für den DNBSEQ-G400 Sequenzierer

Die Beschriftungen zeigen die weltweiten Konzerngesellschaften bzw. Niederlassungen des beklagtischen Konzerns. In Riga, Lettland, befindet sich die Beklagte. Als ihre Aufgaben werden angegeben «Qualification Center», «After-sales Service Center», «Training Center» und «Logistics Center». Auch die Niederlassung/Tochtergesellschaft in Hong Kong ist gemäss der Karte ein «Logistics Center» und «After-sales Service Center», und die MGI International Sales Co., Hong Kong, liefert nach Angaben der Beklagten die angegriffenen Reagenzien in die Schweiz.

Die «After-sales Services» werden direkt unter der Weltkarte näher erläutert (siehe nachstehende Abbildung).

After-Sales Services

Please be advised to communicate in advance for all international regional orders prior to the proposal commitment, which leaves time to set up service capability in Europe , Asia Pacific and North America.

- We offer free installation and installation validation services, including all the reagents required for delivering such services;
- Within 12 months upon installation or 15 months upon delivery (whichever comes first), all repair costs in relation to manufacturing flaws and malfunctions are covered by the warranty . Under warranty MGI is responsible for the related labor , parts and travel costs;
- The warranty includes one preventative maintenance;
- Outside the warranty, multiple extended warranty plans packages are also available, please reach your local MGI representative.

Abbildung 2: Umschreibung der After-sales Services

Gemäss dem ersten Punkt der Aufzählung bietet die Beklagte gratis Installation und Validierung [der gekauften Sequenzierer], *inklusive aller dazu benötigter Reagenzien*, an. Die für die Validierung benötigten Reagenzien sind die gleichen wie die für den produktiven Betrieb benötigten.

Die Beklagte bestreitet, dass die Verwendung der Reagenzien bei der Validierung – selbst wenn deren gewerbliche Nutzung patentverletzend wäre – patentverletzend sei. Die Reagenzien würden die Obhut der Beklagten nicht verlassen, der von der Beklagten mit der Validierung beauftragte Techniker würde diese selbst verwenden.

Die Verwendung der Reagenzien zur Validierung der Sequenziergeräte fällt unter die gemäss Art. 8 PatG dem Patentinhaber vorbehaltenen Handlungen. Es handelt sich um eine gewerbsmässige Benutzung. Keine der Ausnahmen wie Forschungsprivileg, Unterricht oder Privatgebrauch (vgl. Art. 9 Abs. 1 PatG) greift. Dass der Techniker die Reagenzien nicht dem Kunden überlässt, ändert daran nichts. Ebenfalls müssen die Reagenzien, die unstrittig nicht in der Schweiz hergestellt werden, in die Schweiz eingeführt werden, wenn ein Sequenziergerät in der Schweiz validiert werden soll. Bereits die Einfuhr – die wie erwähnt nicht zu rein privaten Zwecken erfolgt – ist eine dem Patentinhaber vorbehaltene Handlung (Art. 8 Abs. 2 PatG).

Das Angebot, die zur Validierung benötigten Reagenzien zu liefern oder eine Validierung unter Verwendung der Reagenzien vorzunehmen, ist ebenfalls dem Patentinhaber vorbehalten. Die Frage ist, ob sich dieses Angebot an Kunden aus der Schweiz richtet.

Das Angebot findet sich in einer englischsprachigen Broschüre, die von einer Website heruntergeladen werden kann, die auch aus der Schweiz zugänglich ist. Mutmasslich handelt es sich um eine Website, die unter einem Domainnamen zugänglich ist, der unter der länderspezifischen Top Level Domain für China («.cn») registriert ist. Die bereitgestellten Informationen

sind aber weder sprachlich noch inhaltlich auf China beschränkt, sondern richten sich ersichtlich an weltweite Kundschaft.

Die Website ist nicht spezifisch auf die Schweiz ausgerichtet.¹² Weder ist die Website in einer Landessprache verfasst, noch sind Preise in Schweizer Franken angegeben oder ein Kontakt (Telefon, Adresse) in der Schweiz. Bei der Benutzung von Marken im Internet betont das Bundesgericht, dass die bloße Abrufbarkeit einer Internetseite aus der Schweiz noch nicht bedeute, dass die auf dieser Seite dargestellten Zeichen in der Schweiz gebraucht werden.¹³ Übertragen auf ein patentverletzendes Angebot auf einer Internetseite bedeutet dies, dass die bloße Tatsache, dass die entsprechende Seite auch aus der Schweiz abgerufen werden kann, noch nicht ohne weiteres eine Patentverletzung in der Schweiz begründet.

Andererseits betont das Bundesgericht auch, dass die Möglichkeit, Endgeräte basierend auf der geographischen Zuordnung der von ihnen verwendeten Internet-Protokoll Adressen vom Zugriff auf eine Website auszuschliessen inzwischen derart gebräuchlich und ohne technische Schwierigkeiten umsetzbar ist, dass das so genannte «Geoblocking» bei der Abwägung des Interesses der Internetnutzer an einem umfassenden Zugang zu den angebotenen Informationen und dem Interesse der Inhaber territorial beschränkter Schutzrechte an deren Durchsetzung zu berücksichtigen ist.¹⁴ Bei der Interessenabwägung ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass es für Dritte oft kaum möglich ist, mit hinreichender Sicherheit zu erkennen, welche Konzerngesellschaft eines global tätigen Konzerns in welchem Land welche Aufgaben übernimmt. Es gilt der Gefahr entgegenzutreten, dass international tätige Konzerne durch die Verwendung komplexer Strukturen die Durchsetzung berechtigter Interessen ins Leere laufen lassen; ähnlich einem Hütchenspieler, der die Kugel immer gerade dort erscheinen lässt, wo es seinen Interessen am besten dient.

Kaum ins Gewicht fällt die Tatsache, dass die Website und die Broschüren zu den Sequenziergeräten in englischer Sprache verfasst sind. In der Hochtechnologie, wozu die vorliegende Technik der Genomsequenzierung

¹² Vgl. zu den Kriterien den Art. 3 der für den Gebrauch von Marken im Internet verabschiedeten Joint Recommendation Concerning Provisions on the Protection of Marks, and Other Industrial Property Rights in Signs, on the Internet der Verbandsstaaten der Pariser Verbandsübereinkunft und der World Intellectual Property Organisation von 2001.

¹³ BGE 146 III 225 E. 3.3.1 – «Merck».

¹⁴ BGE 146 III 225 E. 3.3.3 – «Merck».

gehört, hat sich die Verwendung von Englisch als *lingua franca* durchgesetzt. Die angesprochenen Verkehrskreise kommunizieren auf Englisch. Aus der Verwendung der englischen Sprache lässt sich daher weder etwas für noch gegen die Ausrichtung auf den Schweizer Markt ableiten.

Auf der Website und in den Produktbroschüren fehlt jeder Hinweis, dass die fraglichen Dienstleistungen, namentlich auch die Validierung inklusive dazu benötigter Reagenzien, nicht in der Schweiz angeboten würden. Ebenfalls sind Besucher aus der Schweiz nicht durch technische Massnahmen wie Geoblocking am Besuch der Website gehindert. Die Beklagte wird in den Produktbroschüren als europäische Vertreterin gelistet, ohne dass genauer gesagt würde, welche Länder zu Europa gehören. Damit ist die Schweiz, die zwar kein Mitglied der Europäischen Union ist, aber geographisch in Europa liegt, mitgemeint.

Die Beklagte in Riga, die angeblich keine Produkte in die Schweiz liefert, wird auf der Website und den Produktbroschüren genauso als «Logistics Center» bezeichnet wie die Tochtergesellschaft in Hong Kong, die nach klägerischer Auskunft tatsächlich in die Schweiz liefert. Dass die Klägerin unter den Umständen den Eindruck erhielt, dass die Beklagte – deren Sitz viel näher an der Schweiz liegt als Hong Kong – die innerhalb des beklagten Konzerns für die Belieferung der Schweiz zuständige Gesellschaft sei, ist daher verständlich. Diesen Rechtsschein, den sie bzw. ihre Konzerngesellschaften verursacht hat, muss die Beklagte gegen sich gelten lassen.

Ebenfalls muss sich die Beklagte anrechnen lassen, dass in den Produktbroschüren Validierungsdienstleistungen unter Verwendung der angegriffenen Reagenzien angeboten werden, ohne dass es einen Hinweis gäbe, dass diese Dienstleistungen nicht auch in der Schweiz erbracht würden und ohne dass versucht wird, Besucher aus der Schweiz am Besuch der Website zu hindern. Dadurch entsteht bei Dritten der Eindruck, dass die Beklagte – als «europäische Vertreterin» des beklagten Konzerns bezeichnet – diese Dienstleistungen auch in der Schweiz anbietet.

Durch das Angebot der Validierung inklusive der dazu benötigten Reagenzien verletzt die Beklagte daher die Ausschliesslichkeitsrechte der Patentinhaberin in der Schweiz, soweit die Reagenzien ein rechtsbeständiges Patent verletzen. Durch die Bezeichnung der Beklagten als «europäische Vertreterin» und «Logistics Center» entsteht zudem der Eindruck, dass die

Beklagte – wie ihre ebenfalls als «Logistics Center» bezeichnete Schwes-tergesellschaft in Hong Kong – zukünftig auch Reagenzien in die Schweiz liefern wird. Damit bestehen konkrete Hinweise auf eine bevorstehende Verletzung in der Schweiz.

Die Klägerin hat daher ein Rechtsschutzinteresse daran, dass der Beklagten das Angebot, der Vertrieb etc. der angeblich patentverletzenden Reagenzien in der Schweiz verboten wird, soweit die angebotenen Produkte tatsächlich in den Schutzbereich der geltend gemachten Patente fallen.

26.

Hingegen fehlt es an einem Rechtsschutzinteresse an der Gutheissung des Auskunfts- und Rechnungslegungsbegehrens Nr. 8. Die Klägerin konnte nicht nachweisen, dass die Beklagte bereits Reagenzien-Kits in der Schweiz verkauft hat. Die drohende Rechtsverletzung ergibt sich wie vorstehend dargelegt aus dem Angebot, neu installierte Sequenziergeräte unter Verwendung von Reagenzien-Kits zu validieren.

Der Verkauf der Sequenziergeräte an sich ist nicht klagepatentverletzend. Es wird auch nicht behauptet, dass die Sequenziergeräte nur verkauft würden, weil klagepatentgemässe Kits angeboten werden, m.a.W. es wird nicht behauptet, dass es nicht möglich wäre, die Sequenziergeräte mit Kits mit anderer Chemie zu betreiben, die nicht in den Schutzbereich der geltend gemachten Ansprüche fällt.

Die Validierung der Sequenziergeräte ist eine dem Verkauf nachgelagerte Dienstleistung, die «gratis» angeboten wird, d.h. im Verkaufspreis enthalten ist. Es lässt sich nicht behaupten, dass die Beklagte an den für die Validierung verwendeten Kits Geld verdient. Entsprechend fehlt es an einem Rechtsschutzinteresse des für die Vorbereitung der finanziellen Wiedergutmachungsansprüche gestellten Auskunfts- und Rechnungslegungsbegehrens.

Klagepatente

27.

Die Klage stützt sich auf die schweizerischen Teile von zwei europäischen Patenten, nämlich auf EP 1 530 578 B1 (im Folgenden **EP 578**) und auf EP 1 828 412 B2 (im Folgenden **EP 412**).

Das Klagepatent EP 578 wurde am 22. August 2003 unter Beanspruchung dreier britischer und US-amerikanischer Prioritäten angemeldet und am 13.

März 2013 erteilt. Es ist für die Schweiz in Kraft und war Gegenstand eines Einspruchsverfahrens. Die Einspruchsabteilung hat den Einspruch mit Entscheidung vom 9. Dezember 2015 zurückgewiesen. Dagegen wurde Beschwerde eingelegt, die jedoch kurz vor der mündlichen Verhandlung zurückgenommen und das Beschwerdeverfahren entsprechend abgeschlossen wurde. Deshalb sind die Ansprüche für die Schweiz in Kraft, wie sie als Patentschrift B1 veröffentlicht wurden.

Das Klagepatent EP 412 wurde am 13. Dezember 2005 unter Beanspruchung zweier britischer Prioritäten angemeldet und am 28. November 2012 erteilt. Es ist ebenfalls für die Schweiz in Kraft und war Gegenstand eines Einspruchsverfahrens. In erster Instanz wurde das Patent mit Entscheidung vom 9. Januar 2019 in geänderter Form aufrechterhalten. Dagegen wurde Beschwerde eingelegt, aber auch in diesem Fall wurde kurz vor der mündlichen Verhandlung die Beschwerde zurückgenommen, das Beschwerdeverfahren abgeschlossen und die Entscheidung der Einspruchsabteilung über die Aufrechterhaltung in geänderter Form rechtskräftig. Deshalb sind die Ansprüche für die Schweiz in Kraft, wie sie als Patentschrift B2 veröffentlicht wurden.

Technischer Hintergrund

28.

Die anschliessende Zusammenfassung folgt weitgehend der Darstellung durch die Klägerin in der Klageschrift, RZ 10-33. Die Beklagte bestreitet diese Ausführungen nicht, fügt ihr aber noch eigene Ausführungen hinzu. Diese finden sich auszugsweise in den letzten Absätzen dieses Abschnitts.

Polynukleotide wie die DNA (Desoxyribonukleinsäure) und die RNA (Ribonukleinsäure) sind langkettige Moleküle, die aus kleineren Einheiten, den Nukleotiden, bestehen. Die Sequenz der Nukleotide innerhalb eines Polynukleotidstrangs kodiert die genetische Information.

Jedes Nukleotid besteht aus drei verschiedenen chemischen Untereinheiten: einem Zuckermolekül mit fünf Kohlenstoffatomen (Pentose), einer stickstoffhaltigen Base und einer Phosphatgruppe. Die fünf Kohlenstoffatome des Zuckers sind von 1' bis 5' nummeriert. Hat der Zucker eine Hydroxylgruppe (OH) an der 2'-Position, wird er Ribosezucker genannt; hat er nur ein Wasserstoffatom (H) an der 2'-Position, wird er Desoxyribosezucker genannt. Während die DNA als Zuckermoleküle Desoxyribose enthält, enthält die RNA Ribose.

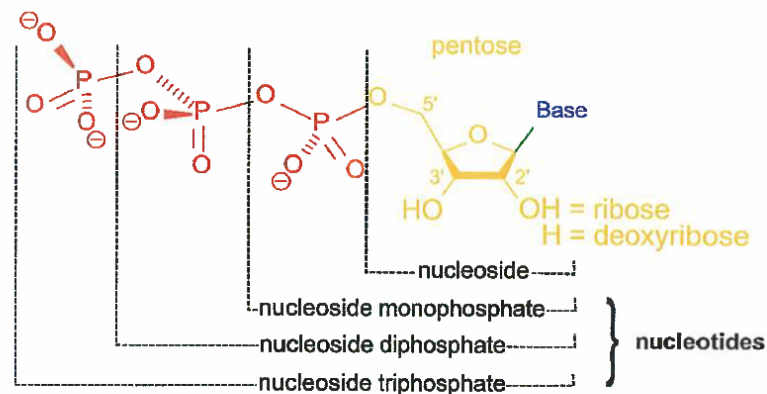


Illustration adapted from Wikipedia

Abbildung 3: Chemische Struktur von Nucleotiden (aus der Klageschrift, RZ 11)

Zusammen bilden der Zucker und die Base ein Nucleosid. Durch zusätzliche Anlagerung von einer, zwei oder drei Phosphatgruppen an die 5'-Position des Zuckers wird ein Nucleotid gebildet, d.h. Nucleosidmonophosphat, Nucleosiddiphosphat oder Nucleosidtriphosphat sind Nucleotide.

Die Bausteine für die Synthese von DNA oder RNA sind Desoxyribonucleosidtriphosphate (abgekürzt als dNTPs) und Ribonucleosidtriphosphate (abgekürzt als NTPs).

Die stickstoffhaltige Base ist an die 1'-Position der Ribose- oder Desoxyribose-Zuckerkomponente gebunden. Die vier verschiedenen stickstoffhaltigen Basen sind Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T).

Je nach ihrer spezifischen Stickstoffbase – Adenin, Cytosin, Guanin oder Thymin – werden die folgenden Desoxynucleosidtriphosphate (dNTPs) unterschieden: dATP, dCTP, dGTP und dTTP.

In der DNA sind die Nucleotide durch jeweils eine Phosphatgruppe am 5'-Kohlenstoffatom der Desoxyribose eines Nucleotids mit dem 3'-Kohlenstoffatom der Desoxyribose des nächsten Nucleotids verbunden. Die Desoxyribose bildet zusammen mit den angehängten Phosphatgruppen das Zucker-Phosphat-Grundgerüst der DNA, während die Abfolge der aufeinanderfolgenden unterschiedlichen Basen – eine pro Nucleotid – die genetische Information kodiert.

Die DNA besteht aus zwei spiralförmigen Polynukleotidsträngen in Form einer Doppelhelix. Jeder der beiden Polynukleotidstränge besteht aus einer Sequenz von Nukleotiden (in der nachstehenden Abbildung 4 durch die farbigen Querbalken dargestellt).

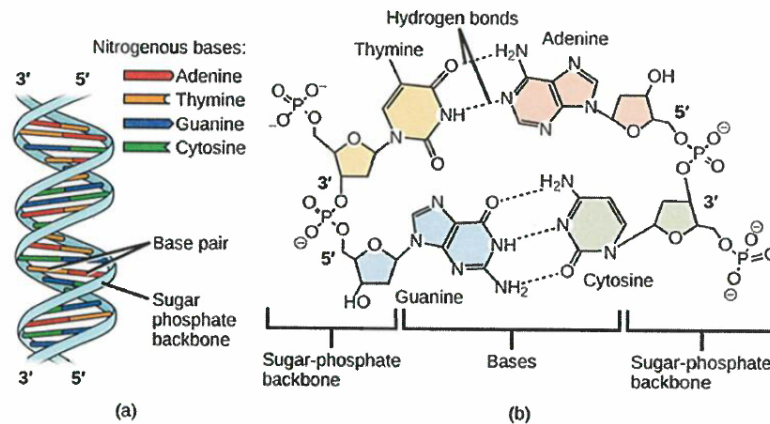


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Doppelhelixstruktur der DNA (aus Klageschrift, RZ 17)

Die beiden komplementären Stränge setzen sich durch Basenpaarung zusammen, wobei Wasserstoffbrücken zwischen den Basen gebildet werden. Cytosin (C) paart sich mit Guanin (G) und Adenin (A) mit Thymin (T).

29.

Die komplementäre Basenpaarung der DNA ermöglicht es, ein doppelsträngiges DNA-Molekül aus einer einzelsträngigen Vorlage zu rekonstruieren. In der Natur wird dieses Prinzip zur Replikation von DNA genutzt. Zunächst werden die beiden DNA-Stränge getrennt. Anschließend synthetisiert das Enzym DNA-Polymerase zwei neue, komplementäre DNA-Stränge, die zusammen mit den Einzelsträngen («**Templates**») zwei neue, doppelsträngige DNA-Moleküle bilden.

Die DNA-Polymerase synthetisiert neue DNA-Stränge in der Richtung von 5' nach 3', indem sie freie Nukleotide in Form von dNTPs an das 3'-Ende des neuen DNA-Strangs anhängt, wie in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

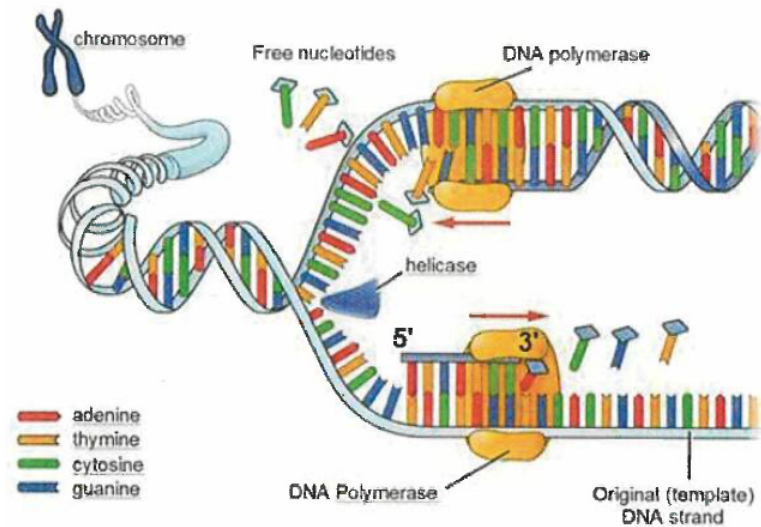


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Synthese neuer DNA-Doppelstränge (aus der Klageschrift, RZ 20)

Der Startpunkt der DNA-Replikation wird durch die Hybridisierung eines kleinen Oligonukleotids (manchmal als «Primer» bezeichnet; typischerweise 10-30 Basen) mit dem Template-DNA-Einzelstrang bestimmt, wodurch die Synthese des komplementären Strangs durch die DNA-Polymerase in Gang gesetzt wird. Ein Synthesesyklus führt dazu, dass ein weiteres Nucleotid in den wachsenden DNA-Strang eingebaut wird. Das Nucleotid, das in den wachsenden DNA-Strang eingebaut wird, hat eine Base, die komplementär zur Base des Nucleotids auf dem Template-DNA-Strang ist – wie vorne erwähnt, A paart sich mit T, C paart sich mit G.

30.

Die Prinzipien der DNA-Replikation können auch für die Sequenzierung von DNA genutzt werden, d. h. für die Bestimmung der spezifischen Nucleotidsequenz in einem bestimmten DNA-Fragment.

Aus dem zu analysierenden DNA-Fragment wird ein Einzelstrang extrahiert, und die Stelle, an der die Sequenzierung beginnen soll, wird mit einem speziell ausgewählten Primer vorgegeben. Mit Hilfe der DNA-Polymerase wird dann, ausgehend vom an den Template-DNA-Einzelstrang hybridisierten Primer, ein komplementärer Strang aufgebaut, indem nacheinander komplementäre Nucleotide angefügt werden. Mit Hilfe geeigneter Methoden kann bestimmt werden, welche Nucleotide an den komplementären Strang angefügt werden. Die modifizierten Nucleotide können beispielsweise spezifische fluoreszierende Markierungen enthalten, die den

verschiedenen Basen entsprechen. Da jede Base nur an eine bestimmte andere Base bindet, kann aus der Sequenz der Nukleotide im komplementären Strang auf die Nukleotidsequenz des analysierten DNA-Fragments geschlossen werden.

Die DNA-Sequenzierung kann daher durch Synthese des zum zu analysierenden DNA-Einzelstrang komplementären Strangs erfolgen. Dieses Verfahren wird als Sequenzierung durch Synthese (**SBS** für «Sequencing by Synthesis») bezeichnet.

31.

Das von der Klägerin, bzw. ihren Gruppengesellschaften, verwendete SBS-Verfahren nutzt die DNA-Replikation durch DNA-Polymerase, um einzelsträngige Template-Stränge zu sequenzieren, die an einer festen Oberfläche, z. B. auf einem Array, befestigt sind. Im Gegensatz zur herkömmlichen DNA-Replikation wird beim SBS-Verfahren schrittweise nur ein Nukleotid an den wachsenden DNA-Strang angehängt und dann pausiert. Die Replikationsreaktion wird also nach jeder Zugabe eines Nukleotids angehalten, und die Identität des neu hinzugefügten Nukleotids wird vor der Anbindung eines weiteren Nukleotids zu dem wachsenden DNA-Strang bestimmt. Der Prozess wird durch die Verwendung modifizierter Nukleotide unterbrochen, die eine blockierende Gruppe enthalten, die den weiteren Einbau von Nukleotiden durch die DNA-Polymerase verhindert. Die Blockierungsgruppe ist abtrennbar angebracht und kann daher nach der jeweiligen Identitätsbestimmung entfernt werden, so dass ein weiterer Zyklus der DNA-Replikation (und Sequenzierung) stattfinden kann.

Die modifizierten Nukleotide, die in dem SBS-Verfahren der Klägerin verwendet werden, enthalten eine abtrennbar gebundene 3'-Blockierungsgruppe und eine abspaltbare fluoreszierende Markierung. Die Fluoreszenzsignale kennzeichnen das jeweilige modifizierte Nukleotid und können daher zur Identifizierung des eingebauten Nukleotids verwendet werden, während die 3'-Blockierungsgruppe sicherstellt, dass jeweils pro Schritt nur ein einziges Nukleotid von der DNA-Polymerase an den wachsenden DNA-Strang angefügt wird.

Jedes der vier verschiedenen Nukleotide wird mit einer spezifischen Fluoreszenzmarkierung versehen. Die Identität des eingebauten Nukleotids wird dann anhand der Farbe des von der Fluoreszenzmarkierung erzeugten Fluoreszenzsignals festgestellt.

Nach der Bestimmung der Identität des eingebauten Nukleotids werden die fluoreszierende Markierung und die 3'-Blockierungsgruppe abgespalten, und der Prozess wird durch die Hinzufügung eines weiteren Nukleotids zu dem wachsenden DNA-Strang fortgesetzt, gefolgt vom Nachweis dieses weiteren Nukleotids. Der Replikations- und Detektionszyklus wird wiederholt, um eine Nukleotidsequenz des DNA-Fragments zu bestimmen.

Das SBS-Verfahren, das in der nachstehenden Abbildung schematisch dargestellt ist, umfasst somit drei Phasen, die für jedes Nukleotid in den Template-DNA-Einzelsträngen wiederholt werden: (i) Nukleotid-Inkorporation, (ii) Detektion und (iii) Abspaltung

Während der **Nukleotid-Inkorporationsphase** baut die DNA-Polymerase ein einzelnes modifiziertes Nukleotid (d. h. modifiziertes dATP, dCTP, dGTP und dTTP) in jeden der wachsenden DNA-Stränge auf dem festen Träger ein. Um die DNA-Synthese nach jedem Replikationszyklus zu unterbrechen, verwendet das SBS-Verfahren der Klägerin modifizierte Nukleotide, die mit einer entfernbaren Blockierungsgruppe an der 3'-(OH)-Position und einer fluoreszierenden Markierung versehen sind. Die Blockierungsgruppe verhindert, dass mehr als ein Nukleotid in den wachsenden DNA-Strang eingebaut wird, wodurch die Identität jedes neu im jeweiligen Schritt einzeln eingebauten Nukleotids festgestellt werden kann. Bei jedem Sequenzierungszyklus werden in der Inkorporationsphase frische fluoreszenzmarkierte und blockierte Nukleotide hinzugefügt und in den wachsenden DNA-Strang eingebaut (von der Beklagten nicht bestritten).

Nach dem Einbau eines einzelnen komplementären Nukleotids in den wachsenden DNA-Strang wird die Identität des Nukleotids durch Bildung der festen Oberfläche, an die die Vorlage und die wachsenden DNA-Stränge gebunden sind, bestimmt (**Detektionsphase**). Die Identität des eingebauten Nukleotids wird nachgewiesen, indem der Fluoreszenzmarker durch kurzwelliges Licht angeregt und die Wellenlänge des abgestrahlten Lichts bestimmt wird (s. nachstehend E. 32 zur Fluoreszenz).

Nach der Bildgebung werden sowohl die Fluoreszenzmarkierung als auch die 3'-Blockierungsgruppe vom wachsenden DNA-Strang durch Zugabe von geeigneten Chemikalien abgespalten. Durch die **Abspaltung** der Fluoreszenzmarkierung wird das ehemalige Fluoreszenzsignal aus dem wachsenden DNA-Strang entfernt, während durch die Abspaltung der 3'-

Blockierungsgruppe eine freie 3'-OH-Gruppe bereitgestellt wird, die es ermöglicht, ein weiteres Nukleotid durch die DNA-Polymerase an den wachsenden Strang anzufügen. Das Verfahren kann daher durch Anhängen eines weiteren, wiederum fluoreszenzmarkierten und blockierten Nukleotids an den wachsenden DNA-Strang fortgesetzt werden. Der Replikationsnachweiszyklus wird so oft wie erforderlich wiederholt, um die Sequenz des DNA-Fragments zu bestimmen.

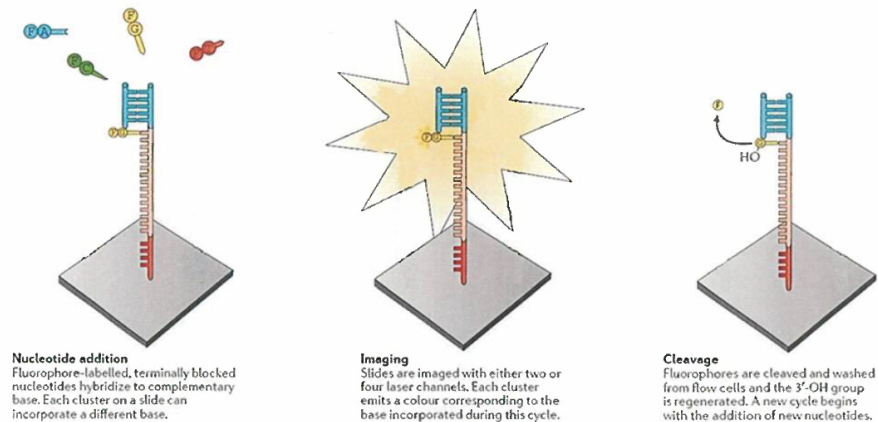


Abbildung 6: Schematische Darstellung der drei Phasen des klägerischen SBS-Verfahrens (aus der Klageschrift, RZ 32)

32.

Fluoreszenz ist die Emission von Licht durch eine Substanz, die zuvor Licht absorbiert hat. Solche Substanzen werden als **Fluorophore** bezeichnet. Das emittierte Licht hat bei Fluoreszenz eine grössere Wellenlänge und damit eine geringere Energie als die zuvor absorbierte Strahlung. Nachdem ein Elektron ein hochenergetisches Photon absorbiert hat, wird das System elektronisch und schwingungsmässig angeregt. Das System entspannt sich schwingungsmässig, d.h. Energie wird teilweise dissipiert, und fluoresziert schliesslich spontan und spinerlaubt mit der verbleibenden Energie bei einer längeren Wellenlänge.

Ein Fluorophor kann einen Fluoreszenzprozess wiederholt durchlaufen – theoretisch beliebig oft. Dies ist nützlich, weil es bedeutet, dass ein Fluorophormolekül ein Signal mehrfach erzeugen kann. In Wirklichkeit ist das Fluorophor jedoch häufig aufgrund seiner strukturellen Instabilität während des angeregten Zustands anfällig für Degradation. Besonders eine intensive Bestrahlung kann dazu führen, dass der Fluorophor seine Struktur so

verändert, dass er nicht mehr in der gleichen Weise oder sogar gar nicht mehr fluoreszieren kann – dieser Effekt wird als **Photobleichung** bezeichnet. Ob und wie schnell ein Fluorophor gebleicht wird, hängt unter anderem von der Intensität der Belichtung ab (unter Verweis auf Fuller et al., The challenges of sequencing by synthesis, Nature Biotechnology 2009, 1013-1023, 1019).

Ein wichtiger Faktor für die Degradation von Fluorophoren in Lösung ist die Anwesenheit von gelöstem Sauerstoff. Molekularer Sauerstoff neigt dazu, andere Strukturen zu schädigen, indem er oxidativ hochreaktive Sauerstoffspezies zur Verfügung stellt (Dittrich et al., Photo bleaching and stabilization of fluorophores used for single-molecule analysis with one- and two-photon excitation, Appl. Phys. B 2001, 829-837, 831). Aus diesem Grund werden daher häufig **Antioxidantien** eingesetzt, um die schädlichen Auswirkungen von reaktiven Sauerstoffspezies auf Fluorophore zu verringern.

Eine weitere Auswirkung reaktiver Sauerstoffspezies ist die Photobeschädigung («**Photodamage**»). Dies ist etwas Anderes als die Photobleichung. Der Begriff Photodamage wird verwendet, um die Schädigung anderer Moleküle als des Fluorophors durch die von der starken Lichteinstrahlung erzeugten reaktiven Sauerstoffspezies zu bezeichnen (vgl. EP 412 Abs. [0005]). Eines der Moleküle im klägerischen SBS-Verfahren, das durch Photodamage beschädigt werden kann, ist der zu replizierende DNA-Einzelstrang (das Template).

Rechtsbeständigkeit von Klagepatent EP 1 530 578 B1

33.

Die EP 578 betrifft modifizierte Nukleotide mit einer entfernbaren Schutzgruppe (Abs. [0001]), insbesondere zur Verwendung in einem Sequencing-by-Synthesis Verfahren, bei dem an das zu sequenzierende Polynukleotid sukzessive komplementäre Nukleotide angehängt werden (Abs. [0004]).

Konkret geht es in der EP 578 darum, für derartige Verfahren geeignete Nukleotide mit reversiblen Blockierungsgruppen, die unter DNA-kompatiblen Bedingungen entfernt werden können, bereitzustellen (Abs. [0013]).

Der geltend gemachte unabhängige Erzeugnisanspruch 1 der EP 578 lautet in der Merkmalsgliederung der Klägerin, die von der Beklagten akzeptiert wird:

1. A modified nucleotide molecule
 - 1.1 comprising a purine or pyrimidine base and
 - 1.2 a ribose or deoxyribose sugar moiety
 - 1.3 having a removable 3'-OH blocking group covalently attached thereto,
 - 1.3.1 such that the 3' carbon atom has attached a group of the structure -O-Z
 - 1.3.2 wherein Z is any of $-C(R')_2-N(R'')_2$, $C(R')_2-N(H)R''$, and $-C(R')_2-N_3$,
 - 1.3.3 wherein each R'' is or is part of a removable protecting group;
 - 1.3.4a each R' is independently a hydrogen atom, an alkyl, substituted alkyl, arylalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, cyano, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy or amido group, or a detectable label attached through a linking group;
 - 1.3.4b or $(R')_2$ represents an alkylidene group of formula $=C(R''')_2$ wherein each R''' may be the same or different and is selected from the group comprising hydrogen and halogen atoms and alkyl groups; and
 - 1.3.5 wherein said molecule may be reacted to yield an intermediate in which each R'' is exchanged for H, which intermediate dissociates under aqueous conditions to afford a molecule with a free 3'OH.

Massgeblicher Fachmann

34.

Die Kenntnisse und Fähigkeiten des massgeblichen Fachmannes sind in zwei Schritten zu bestimmen: Zuerst ist das für die zu beurteilende Erfindung massgebliche Fachgebiet, anschliessend sind Niveau und Umfang der Fähigkeiten und Kenntnisse des Fachmannes des entsprechenden Fachgebiets zu bestimmen. Das massgebliche Fachgebiet bestimmt sich nach dem technischen Gebiet, auf dem das von der Erfindung gelöste Problem liegt.¹⁵

Die Fähigkeiten und Kenntnisse des Fachmannes umschreibt das Bundesgericht mit der Formulierung, der durchschnittlich gut ausgebildete Fachmann, auf den bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit abgestellt werde, sei «weder ein Experte des betreffenden technischen Sachgebiets noch ein Spezialist mit hervorragenden Kenntnissen. Er muss nicht den gesamten Stand der Technik überblicken, jedoch über fundierte Kenntnisse

¹⁵ BPatGer, Urteil S2019_003 vom 15. August 2019, E. 21.

und Fähigkeiten, über eine gute Ausbildung sowie ausreichende Erfahrung verfügen und so für den in Frage stehenden Fachbereich gut gerüstet sein».¹⁶ Was dem fiktiven Fachmann fehlt, ist jede Fähigkeit des assoziativen oder intuitiven Denkens.¹⁷

Als allgemeines Fachwissen gelten grundsätzlich nur Lehrbücher und allgemeine Nachschlagewerke,¹⁸ normalerweise aber nicht wissenschaftliche Publikationen oder der Offenbarungsgehalt von Patentanmeldungen.¹⁹ Daran ändert auch die Zitierung von wissenschaftlichen Publikationen oder Patentanmeldungen in späteren Patentanmeldungen nichts, denn diese Zitierungen sind kein verlässliches Mass dafür, ob das entsprechende Wissen tatsächlich zum allgemeinen Fachwissen gezählt werden kann. Erst wenn eine technische Lehre Eingang in Lehrbücher oder allgemeine Nachschlagewerke gefunden hat, kann normalerweise davon ausgegangen werden, dass sie Teil des allgemeinen Fachwissens ist.

Nach der Rechtsprechung des EPA können wissenschaftliche Veröffentlichungen oder der Offenbarungsgehalt von Patentanmeldungen ausnahmsweise dem allgemeinen Fachwissen zugerechnet werden, wenn ein technisches Gebiet so neu ist, dass es noch keinen Eingang in Lehrbücher gefunden hat²⁰ oder wenn eine Serie von Veröffentlichungen übereinstimmend zeigt, dass eine Technologie allgemein bekannt war.²¹

35.

In der Klage definiert die Klägerin den massgeblichen Fachmann nicht, weder für EP 578 noch für EP 412. Die Beklagte äussert sich in der Klageantwort dahingehend, dass der Fachmann im vorliegenden Fall ein Biochemiker (oder Chemiker mit Spezialisierung auf Biochemie) mit Hochschulabschluss und mehrjähriger praktischer Erfahrung in der biochemischen Industrie sei. Während seines Studiums habe er regelmässig eigene praktische Erfahrungen mit den klassischen Sequenzierungsmethoden, wie z. B. der Sanger-Methode, gesammelt. Er kenne auch die neueren Methoden und habe diese möglicherweise schon während seines Studiums oder in seiner weiteren beruflichen Laufbahn angewendet. Der Fachmann verfüge auch über ein solides chemisches Wissen hinsichtlich der Bereitstellung

¹⁶ BGE 120 II 71 E. 2.

¹⁷ BGE 120 II 312 E. 4b – «cigarette d'un diamètre inférieur»; CR-PI-LBI-SCHUECHZER, Art. 1 N 122.

¹⁸ BPatGer, Urteil O2018_008 vom 2. Februar 2021, E. 17 – «Tiotropium COPD Inhalationskapseln».

¹⁹ SHK PatG-SCHWEIZER, Art. 1 N 45.

²⁰ T 772/89 vom 18 Oktober 1991, E. 3.3; T 1347/11 vom 29. Oktober 2013, E. 4.

²¹ T 151/05 vom 22. November 2007, E. 3.4.1; T 412/09 vom 9. Mai 2012, E. 2.1.3.

der entsprechenden Grundbausteine, wie Nukleotide und Nukleoside. Dies geschehe in der Regel nicht biochemisch, d.h. enzymatisch, sondern mittels klassischer Synthesemethoden der organischen Chemie. Bei Bedarf werde der Fachmann daher zur Klärung von Detailfragen im Zusammenhang mit der chemischen Synthese von Nukleotiden oder Nukleosiden auf das Fachwissen eines organischen Chemikers zurückgreifen oder ein Team mit einem solchen Chemiker bilden.

Die Klägerin stimmt dem insofern zu, als dass der Fachmann einen Dokortitel in Chemie, Molekularbiologie oder einer eng verwandten Disziplin und mindestens fünf Jahre praktische akademische oder industrielle Laborerfahrung in der Forschung und Entwicklung von DNA-Sequenzierungstechnologien habe und in einem Team arbeite. Hingegen wendet die Klägerin ein, die Ausführungen der Beklagten zu den Kenntnissen des Fachmanns über klassische Synthesemethoden der organischen Chemie seien rückblickend in Kenntnis der Erfindung von EP 578 formuliert.

36.

Die Parteien sind sich demnach einig, dass es sich beim Fachmann um einen Chemiker oder Biochemiker handelt, der mehrere Jahre Erfahrung im Gebiet des Sequencing-by-Synthesis hat, und der in einem Team arbeitet, d.h. gegebenenfalls im gleichen Team arbeitende Kollegen mit etwas anderem Hintergrund für Spezialfragen konsultieren wird. Davon ist in der Folge auszugehen.

Nicht zum allgemeinen Fachwissen des so definierten Fachmanns gehört die Veröffentlichungsschrift WO91/06678 («**WO 678**», im Einspruchsverfahren D25, auch als «Tsien» bezeichnet) sowie die wissenschaftliche Veröffentlichung Kraevskii et al., Substrate Inhibitors of DNA Biosynthesis, MOLBBJ 1987, 25-29 («**Kraevskii et al. 1987**»).

Die Beklagte legt nicht überzeugend dar, dass es sich beim Gebiet der Erfindung um ein derart junges technisches Gebiet handelt, dass die Gegenstände einschlägiger Patentanmeldungen noch nicht Eingang in Lehrbücher gefunden haben, und sie zeigt auch nicht auf, dass eine Serie von Veröffentlichungen übereinstimmend zeigt, dass eine Technologie allgemein bekannt war. Konkret begründet die Beklagte ihr Argument, die Patentanmeldung WO 678 gehöre zum allgemeinen Fachwissen damit, dass die WO 678 bis zum Prioritätszeitpunkt in 46 später angemeldeten Patentfamilien zitiert worden sei, und bis heute sogar in 865 Patentveröffentlichungen.

Massgeblich für die Frage, was zum Prioritätszeitpunkt dem allgemeinen Fachwissen zuzurechnen ist, sind höchstens die Zitate bis zum Prioritätszeitpunkt (und damit auch nicht die von der Beklagten ins Feld geführte Verleihung des Nobelpreises an einen der Autoren, da diese nach dem Prioritätszeitpunkt erfolgte). Diese Zitate zeigen nur, dass die WO 678 als Stand der Technik genannt wurde, nicht aber, ob die von der Beklagten aus der WO 678 als allgemeines Fachwissen behauptete technische Lehre in den zitierenden Dokumenten als allgemein bekannte Technologie dargestellt wird. Auch die Tatsache, dass die WO 678 mehr als 10 Jahre vor dem Prioritätszeitpunkt veröffentlicht wurde, und offenbar keinen Eingang in Lehrbücher gefunden hat²² obwohl es sich bei dem Gebiet der Biotechnologie schon damals um ein sich rasch entwickelndes technisches Gebiet handelte, bei der man eine regelmässige Überarbeitung der einschlägigen Lehrbücher erwarten würde, zeigt, dass die von der Beklagten behauptete konkrete Offenbarung aus der WO 678 zum Prioritätszeitpunkt noch nicht zum allgemeinen Fachwissen gehörte.

All dies bedeutet selbstverständlich nicht, dass die Offenbarung der WO 678 nicht zum Stand der Technik gehört. Es bedeutet nur, dass die technische Lehre der WO 678 nicht dem allgemeinen Fachwissen zuzurechnen ist, und dass entsprechend, wenn die WO 678 als Stand der Technik im Zusammenhang mit der erfinderischen Tätigkeit berücksichtigt werden soll, zu begründen ist, weshalb der Fachmann gerade dieses Dokument beigezogen bzw. als Ausgangspunkt seiner Entwicklung genommen hätte.

Warum die wissenschaftliche Veröffentlichung Kraevskii et al. 1987 ausnahmsweise als zum allgemeinen Fachwissen gehörend zu berücksichtigen sein soll, begründet die Beklagte auf den entsprechenden Einwand der Klägerin nur damit, dass dieses Dokument in der WO 678 zitiert werde. Letztere gehört aber nicht zum allgemeinen Fachwissen, weswegen dieses Argument ins Leere läuft.

Erfinderische Tätigkeit

37.

Die Beklagte erhebt die Einrede der fehlenden Rechtsbeständigkeit des Klagepatents EP 578 und macht dabei ausschliesslich geltend, der Gegenstand der EP 578 beruhe nicht auf erfinderischer Tätigkeit.

²² Die Beklagte hat keine entsprechenden Fundstellen in Lehrbüchern vorgelegt.

38.

Was sich in naheliegender Weise aus dem Stand der Technik ergibt, ist keine patentierbare Erfindung (Art. 1 Abs. 2 PatG). Um «eine unzulässige ex-post-Betrachtung auszuschliessen», verlangt das Bundesgericht eine nachvollziehbare Methode der Beurteilung.²³

Dazu bedarf es mindestens der Feststellung der Erfindung, des Standes der Technik sowie des massgeblichen Fachmannes und seines Wissens und Könnens.²⁴

Das Bundespatentgericht wendet bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit in der Regel den vom Europäischen Patentamt (EPA) entwickelten Aufgabe-Lösungs-Ansatz an.²⁵ Der Aufgabe-Lösungs-Ansatz gliedert sich in drei Phasen: i) Ermittlung des «nächstliegenden Stands der Technik», ii) Bestimmung der zu lösenden «objektiven technischen Aufgabe» und iii) Prüfung der Frage, ob die beanspruchte Erfindung angesichts des als Ausgangspunkt verwendeten Stands der Technik («nächstliegender Stand der Technik») und der objektiven technischen Aufgabe für die Fachperson naheliegend gewesen wäre.²⁶

Trotz des Superlativs «nächstliegend» kann es, auch nach der Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA,²⁷ mehrere «nächstliegende» Entgegenhaltungen geben, die «gleich weit entfernt» sind von der Erfindung.²⁸ Dann muss für die Feststellung, dass die beanspruchte technische Lehre nicht naheliegend ist, der Aufgabe-Lösungs-Ansatz ausgehend von allen Ausgangspunkten durchgeführt werden. Das Bundesgericht hält dabei fest, dass es «nicht wesentlich sein [kann], welches von regelmässig mehreren naheliegenden Elementen im Stande der Technik zum Ausgangspunkt der allein entscheidenden Frage genommen wird, ob die Fachperson schon mit geringer geistiger Anstrengung auf die Lösung des Streitpatents kommen kann».²⁹

²³ BGer, Urteil 4C.52/2005 vom 18. Mai 2005, E. 2.3 – «Kunststoffdübel».

²⁴ BGer, a.a.O.

²⁵ BPatGer, Urteil O2013_008 vom 25. August 2015, E. 4.4 – «elektrostatische Pulversprühpistole»; Urteil S2017_001 vom 1. Juni 2017, E. 4.6 – «Valsartan/Amlodipin Kombinationspräparat»; Urteil O2015_011 vom 29. August 2017, E. 4.5.1 – «Fulvestrant».

²⁶ Richtlinien für die Prüfung im EPA, Ausgabe November 2019, G-VII, 5.

²⁷ Vgl. Beschwerdekammer des EPA, Entscheidung T 967/97 vom 25. Oktober 2001.

²⁸ BPatGer, Urteil S2017_001 vom 1. Juni 2017, E. 4.6.

²⁹ BGE 138 III 111 E. 2.2 – «Induktionsherd».

Ausgangspunkt der Beurteilung («nächstliegender Stand der Technik»): WO 02/29003

39.

Im ersten Schritt des Aufgabe-Lösungs-Ansatzes ist der nächstliegende Stand der Technik im Sinne eines besten Ausgangspunkts für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit zu bestimmen.

40.

Die Beklagte führt im Zusammenhang mit der erfinderischen Tätigkeit zunächst aus, auf Basis welcher Argumente die EP 578 von der Einspruchsabteilung zu Unrecht aufrechterhalten wurde. Diese Ausführungen bleiben von der Klägerin unkommentiert.

Als Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit nimmt die Beklagte die WO 02/29003 (im Einspruchsverfahren D9, auch als «Ju et al.» bezeichnet, in der Folge **WO 003**).

Bei der Diskussion der erfinderischen Tätigkeit wird von der Beklagten in einem ersten Schritt unter Bezugnahme auf diverse Entgegenhaltungen, insbesondere WO 678 (auch «Tsien»), ein Buch von Greene und Wuts (Greene/Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Hoboken, USA, 1. Aufl 1999 (Wiley and Sons), im Einspruchsverfahren D16, in der Folge **Greene/Wuts 1999**), sowie Kraevskii et al. 1987, umfangreich der technologische Hintergrund dargelegt, dies jedoch ohne Bezugnahme auf das Ausgangsdokument WO 003. Die Erläuterungen beschränken sich dabei nicht auf die allgemeinen Prinzipien des Sequencing-by-Synthesis Verfahrens, sondern es wird im Detail auf die spezifischen Verfahren beispielsweise beschrieben in der WO 678 eingegangen, auf Auswahlkriterien für Schutzgruppen unter Bezugnahme auf Greene/Wuts 1999 und Kraevskii et al. 1987, auf die Prinzipien bei der Entfernung der Schutzgruppe und der Verhinderung der Wechselwirkung mit der DNA Polymerasereaktion und die Einführung der Schutzgruppe, wiederum jeweils unter Bezugnahme auf die genannten Dokumente aber nicht auf die WO 003.

Bei der Diskussion der erfinderischen Tätigkeit ist vom Offenbarungsgehalt des Ausgangsdokuments auszugehen, unabhängig davon, ob man den vom Bundespatentgericht in der Regel verwendeten Problem-Lösungsansatz verwendet oder nicht. Dieser Offenbarungsgehalt ist gegebenenfalls zu ergänzen durch das allgemeine Fachwissen. Die Ausführungen der Beklagten beziehen sich auf Literatur, die nicht zum allgemeinen Fachwissen

gezählt und daher nicht berücksichtigt werden kann (vgl. dazu vorne im Detail E. 34). Würde man derartige auf die zu beurteilende Erfindung schiebende Ausführungen losgelöst vom Ausgangsdokument und dafür unter Bezugnahme auf andere Dokumente bei der Diskussion der erfinderischen Tätigkeit zulassen, würde infolge des dadurch eingenommenen Blickwinkels eine rückschauende Betrachtungsweise eingeführt. Gleichzeitig würde der Offenbarungsgehalt von weiteren Dokumenten, neben dem Ausgangsdokument und den ausdrücklichen angeführten Sekundärdokumenten, in die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit einfließen, was ebenfalls nicht zulässig ist.

41.

Die Klägerin bestreitet nicht, dass WO 003 ein geeigneter Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit für EP 578 ist. Tatsächlich betrifft WO 003 wie EP 578 ein Sequencing-by-Synthesis Verfahren und wird auch in der Patentschrift EP 578 bei der Diskussion des Standes der Technik erwähnt (Abs. [0008]-[0011]). Auch im Einspruchsverfahren wurde die erfinderische Tätigkeit ausgehend von WO 003 beurteilt. Die WO 003 ist zweifellos ein geeigneter Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit.

Objektive technische Aufgabe

42.

In der zweiten Phase des Aufgabe-Lösungs-Ansatzes wird die zu lösende technische Aufgabe objektiv bestimmt. Hierfür werden das Patent, der nächstliegende Stand der Technik und die zwischen der beanspruchten Erfindung und dem nächstliegenden Stand der Technik bestehenden Unterschiede in Bezug auf die (strukturellen oder funktionellen) Merkmale untersucht (die auch als Unterscheidungsmerkmal(e) der beanspruchten Erfindung bezeichnet werden), anschliessend wird die aus diesen Unterscheidungsmerkmalen resultierende technische Wirkung bestimmt und dann die technische Aufgabe formuliert.³⁰

43.

Als Unterscheidungsmerkmal der Erfindung zu WO 003 identifiziert die Beklagte die genaue Art der Schutzgruppe, d.h. die Merkmale 1.3.1-1.3.5. Das Unterscheidungsmerkmal habe, so die Beklagte, keine technische Wirkung. Die Beispiele gemäss EP 578 zeigten nicht, dass sich die Schutz-

³⁰ BPatGer, Urteil S2019_007 vom 1. Oktober 2019, E. 32 – «Tadalafil 5 mg».

gruppe bei milden Bedingungen lösen liesse, ohne die DNA zu denaturieren. Typische für SBS-Verfahren verwendete Primer hätten eine minimale Länge von zehn Basenpaaren. Deren Schmelzpunkt liege je nach Salzkonzentration der Lösung zwischen 43,5°C und 48°C. Gemäss EP 578 würden die Schutzgruppen während 15 Minuten bei 65°C gelöst und mit einer TE-Bufferlösung ausgewaschen. Bei diesen Temperaturen werde der Primer/DNA Duplex komplett geschmolzen. Wenn nur einer der DNA-Stränge an den Microbeads angebracht sei, werde der andere Strang zusammen mit der Schutzgruppe entfernt und der Zyklus unterbrochen. Das Verfahren gemäss EP 578 funktioniere nur, weil die Hairpin-Methode verwendet werde, die eine vollständige Denaturierung der DNA verhindere. Daher sei die zu lösende Aufgabe die Bereitstellung eines alternativen Nukleotidmoleküls.

Die Klägerin entgegnet, die WO 003 verlange, dass der wachsende DNA-Strang die Wasch-, Detektions- und Spaltungsschritte überstehe, ohne von der DNA-Matrize gelöst zu werden (WO 003, S. 41:17-19). WO 003 zeige jedoch nicht in ausführbarer Weise, wie dieses Ziel erreicht werden könne. Die technische Wirkung des Unterscheidungsmerkmals zwischen dem nächstliegenden Stand der Technik WO 003 und den erteilten Ansprüchen von EP 578 sei eine 3'-OH-Blockierungsgruppe, die ohne Denaturierung der DNA-Matrize und der wachsenden DNA-Stränge, d.h. in einer wässrigen Umgebung unter Bedingungen, die mit DNA und DNA-Sequenzierung durch Synthese kompatibel sind, gelöst werden könne. Das sich daraus ergebende objektive technische Problem sei die Bereitstellung von Verbindungen mit verbesserten Eigenschaften, die an den DNA-Strang angefügt werden können und die eine Blockierungsgruppe enthalten, die ohne Denaturierung der DNA entfernt werden könne.

Dieses Problem werde durch das Klagepatent EP 578 glaubhaft gelöst. Das Anfügen an den DNA-Strang erfolge bei für SBS-Verfahren üblichen Bedingungen, mit einem gewöhnlichen Puffer bei einer Temperatur von 65°C während 10-15 Minuten. Die Entfernung der Blockierungsgruppe erfolge mit in Wasser gelöstem TCEP (Tris-(2-Carboxyethyl) Phosphin-Tri-natriumsalz) in einer Konzentration von 0,1 M während 15 Minuten bei der gleichen Temperatur (65°C). Es gebe keinen Grund, die Eignung dieser Bedingungen für das Anfügen an den DNA-Strang in Frage zu stellen. Taq-Polymerase, eine beispielhafte Polymerase, die routinemässig in der PCR verwendet werde, werde normalerweise 15 Minuten lang bei 68°C bis 72°C inkubiert. Es sei offensichtlich, dass unter diesen Bedingungen, die eine DNA-Synthese ermöglichen, die Verbindung von Basenpaaren möglich

sein müsse. Daher gebe es keinen Grund, daran zu zweifeln, dass die Entfernung der Blockierungsgruppen mit einer wässrigen Lösung bei der gleichen Temperatur wie im vorangegangenen Schritt (die Temperatur werde wahrscheinlich der Einfachheit halber beibehalten), durchgeführt werden könne, ohne die DNA zu denaturieren. Daher sei glaubhaft, dass die Offenbarung von EP 578 das objektive technische Problem löse.

44.

Tatsächlich offenbart die WO 003 selbst für die spezifisch genannten Schutzgruppen nur schematische Bedingungen für die Entfernung der Schutzgruppe (siehe insbesondere Figur 14) und somit keine ausführbaren chemischen Bedingungen. Die in WO 003 konkret beschriebenen Bedingungen sind nicht nachweislich so, dass sie die DNA nicht denaturieren. Die Beklage führt dazu aus, die WO 003 verweise im Zusammenhang mit der Entfernung der MOM-Gruppe auf Ireland/Varney, Approach to the Total Synthesis of Chlorothricolide: Synthesis of (\pm)-19,20-Dihydro-24-O-methylchlorothricolide, Methyl Ester, Ethyl Carbonate, J. Org. Chem. 1986, 635-648 («**Ireland/Varney 1987**»), und bei Entfernung unter den dort genannten Bedingungen sei die Entfernung kompatibel mit SBS (d.h. die Diskussion der erfinderischen Tätigkeit der Entscheidung des EPA).

Tatsächlich verweist die WO 003 an mehreren Stellen für die Entfernung der MOM-Schutzgruppe auf diese wissenschaftliche Veröffentlichung. Sie hält dabei fest, unter Bezugnahme auf Figur 14, die dort genannten Reaktionsbedingungen seien «ziemlich mild und spezifisch und würden die DNA-Template Einheiten nicht abbauen» (WO 003, S. 58:32-S. 59:4), ohne einen konkreten Nachweis zu erbringen. Auf der von der Beklagten angerufenen Seite 640 der Veröffentlichung Ireland/Varney 1987 werden aber genau wie in der Figur 14 der WO 003 nur schematische Bedingungen angegeben, und insbesondere wird zur Hauptsache mit Acetonitril als Lösungsmittel gearbeitet sowie mit LiBF₄. Damit erschöpft sich die Aussage in der WO 003 in einem Vorschlag ohne konkreten Nachweis, dass auch tatsächlich die Kompatibilität mit DNA gegeben ist. Der Fachmann konnte angesichts des zur Hauptsache organischen Lösungsmittels und der angegebenen beachtlich hohen Temperatur von 70°C nicht eindeutig davon ausgehen, dass diese Entfernung der MOM-Schutzgruppe tatsächlich die DNA nicht denaturiert. Zudem sind die Bedingungen, soweit überhaupt offenbart, nicht rein wässrig.

Die objektive technische Aufgabe ist entsprechend nicht die Bereitstellung einer Alternative, sondern – im Wesentlichen der Klägerin folgend – die

Bereitstellung eines verbesserten Nukleotidmoleküls mit einer Blockierungsgruppe an der 3'-OH-Stelle, die kompatibel mit dem SBS-Verfahren ist und insbesondere nicht zur Denaturierung der DNA führt, wenn die Schutzgruppe entfernt wird.

Diese Aufgabe wird durch EP 578 auch glaubhaft gelöst.

Die Beklagte meint dazu, die Aufgabe sei generell und insbesondere bezüglich des Arguments der Denaturierung als die Bereitstellung einer Alternative zu sehen. Die EP 578 löse ausgehend von WO 003 gar kein Problem, denn die Denaturierung werde in der WO 003 bereits durch die dort verwendete Hairpin-Methode verhindert. Dieses Argument überzeugt deswegen nicht, weil in WO 003 die Verhinderung der Denaturierung auch beim Verfahren nach diesem Dokument, also mit der Hairpin-Methode, als wesentlich hervorgehoben wird (S.42:17-19, eingeleitet mit «The fundamental requirements for such a system to work are...»). Entgegen der Behauptung der Beklagten in in der Klageantwort sagt WO 003 nicht, dass ein «self priming» DNA-Strang (also mit Hairpin) das Risiko der Denaturierung vermeidet. WO 003 sagt in Anspruch 9 «attached primer comprises a stable loop» und in Seiten 47-49, «Construction of a Surface Containing Immobilized Self-primed DNA Moiety», dass ein «looped primer» vorhanden ist und dass «the looped primer (B) is designed to contain a very stable loop». Das betrifft den Hairpin selber und den Primer. Wesentlich für das Funktionieren der SBS ist aber, dass die Paarung von Matrizenstrang und Komplementärstrang (also die Nicht-Denaturierung) unmittelbar bei dem neu einzubauenden Nukleotid, und zwar zu dem Zeitpunkt, zu dem dieses neue Nukleotid eingebaut wird, auch nach Trennung der Stränge und anschliessendem Re-pairing gewährleistet ist, und zwar ohne Misalignments. In Fig. 6B, die auf Seiten 47-49 von WO 003 angesprochen wird, ist das die Position des Komplementärstrangs, die mit «C-OR-3'» angegeben ist. Nach der Ansicht des Gerichts nimmt die Bedeutung und Wirkung des Hairpins in der Verhinderung der Denaturierung mit anschliessendem Re-pairing ohne Misalignments in der Umgebung des neu einzubauenden Nukleotids mit zunehmender räumlicher Distanz zwischen den beiden (also mit zunehmender Zahl der bereits vorhandenen, mit dem Matrizenstrang gepaarten Nukleotide des Komplementärstrangs) ab. Die Gefahr der Denaturierung der gepaarten DNA hängt dann stärker von der Tendenz von Matrizen- und Komplementärstrang ohne Misalignment zu dissoziieren als von der Anwesenheit des Hairpins ab. Die Beklagte erwähnt, dass «should a separation nevertheless occur, the two partial strands can

easily be reunited», blendet aber die von der Klägerin in diesem Zusammenhang erwähnten möglichen Misalignments aus. WO 003 gibt demnach dem Fachmann keine Sicherheit, dass unter Verwendung der Hairpin-Methode die beiden Stränge in der unmittelbaren Nachbarschaft jedes neu einzubauenden Nukleotids, und zwar zum Zeitpunkt seines Einbaus, korrekt und ohne Misalignments gepaart sind.

45.

In der dritten Phase des Aufgabe-Lösungs-Ansatzes gilt es zu klären, ob sich im Stand der Technik insgesamt eine Lehre findet, welche den mit der objektiven technischen Aufgabe befassten Fachmann veranlassen würde (nicht nur *könnte*, sondern *würde*), den nächstliegenden Stand der Technik unter Berücksichtigung dieser Lehre zu ändern oder anzupassen und somit zu etwas zu gelangen, was unter den Patentanspruch fällt, und das zu erreichen, was mit der Erfindung erreicht wird.³¹

46.

Ausgehend von der WO 003 baut die Beklagte ihre Argumentation darauf auf, das Ausgangsdokument suggeriere,

- dass die Schutzgruppe klein sein müsse,
- dass die Abspaltung der Schutzgruppe unter milden Bedingungen in wässriger Umgebung gegeben sein müsse,
- dass die Entfernung der Schutzgruppe nicht zu einer irreversiblen Denaturierung der DNA führen dürfe,
- dass es keine Schutzgruppen mit Ester- oder Keton-Einheiten sein dürften,
- dass bevorzugte Schutzgruppen nicht verzweigt seien und nicht mehr als vier Atome in der Kette hätten, sowie
- dass die bevorzugte Schutzgruppe in der WO 003, die Gruppe MOM (Methoxymethyl), ein geschütztes Hemiacetal sei.

Nach Ansicht der Klägerin ist die einzige eindeutige Aussage in WO 003 zu den Schutzgruppen, dass es keine Schutzgruppen mit Ester- oder Keton-Einheiten sein dürften, alle anderen von der Beklagten vorgetragene Aspekte seien nicht eindeutig der WO 003 zu entnehmen.

³¹ So genannter «could/would approach», BPatGer, Urteil S2017_001 vom 1. Juni 2017, E. 4.6.

47.

Tatsächlich zielt die Darstellung der Beklagten zu sehr auf das Ergebnis der von ihr gewünschten mangelnden erfinderischen Tätigkeit ab.

WO 003 offenbart tatsächlich Folgendes:

- die Schutzgruppen für die 3'-OH-Gruppe sollen klein sein (S. 5:11-12, aber auch S. 5:26-28 sowie S. 20:22-24 und S. 43:27-28), ohne jedoch zu definieren, was unter «klein» zu verstehen ist, z.B. welche chemische Struktur oder wie viele Atome in einer chemischen Struktur noch als klein zu gelten haben;
- die Schutzgruppen sollen während der Polymerasereaktion stabil sein, die Erkennung des Nukleotid-Analogen nicht beeinträchtigen und abgespalten werden können (S. 25:28-S. 26:2);
- mit der Schutzgruppe sollen alle vier Nukleotide geschützt werden können, die entsprechenden Analoge sollen effizient und zuverlässig in die DNA eingebaut werden können, die Schutzgruppen sollen mit hoher Ausbeute entfernt werden können und die wachsende Kette soll Waschen, Detektion und Abspaltung ohne Schaden überstehen (S. 42:8-19);
- das Nukleotid-Analoge soll strukturell und funktional ähnlich sein zum ursprünglichen Nukleotid (S. 20:1-4);
- die Schutzgruppe soll nicht elektrophil sein, insbesondere ungeeignet seien Ester- und Keton-Gruppen (S. 6:6-14);
- geeignete mögliche konkrete Schutzgruppen seien Allyl und MOM-Gruppen (S. 25:28).

Weitere Angaben zu den Schutzgruppen bzw. den Nukleotid-Analoga sind der WO 003 nicht zu entnehmen. Insbesondere fehlt ein Hinweis darauf, dass die Abspaltung der Schutzgruppe unter milden Bedingungen in wässriger Umgebung möglich sein muss. Es wird einzig gesagt, dass die Schutzgruppen mit hoher Ausbeute entfernt werden können, ohne den DNA-Strang oder andere Schritte negativ zu beeinflussen.

Auch wird nicht näher definiert, wann eine Schutzgruppe «klein» ist. Dass die Schutzgruppen nicht verzweigt sein dürfen oder nur eine minimale Anzahl von Atomen aufweisen dürfen ist der WO 003 ebenfalls nicht eindeutig zu entnehmen; es lässt sich höchstens aufgrund der beiden Beispiele vermuten. Die Beklagte argumentiert diesbezüglich, die WO 678 erläutere, was unter «klein» zu verstehen sei. Da aber, wie vorne in E. 34 dargelegt,

die WO 678 nicht dem allgemeinen Fachwissen zuzurechnen ist, kann darauf nicht abgestellt werden.

Was die Hinweise auf nicht geeignete Systeme angeht, so wird nicht nur ausdrücklich auf Probleme mit Schutzgruppen mit Ester- oder Keton-Gruppen hingewiesen, sondern allgemein darauf hingewiesen, dass elektrophile Schutzgruppen nicht geeignet seien. Die Beklagte argumentiert diesbezüglich, es komme auf die Position des elektrophilen Zentrums an, was sich aus der Referenz auf Canard et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995, 10859-10863 an der besagten Stelle in WO 003 auf S. 6:6-10 ergebe.

Die Vorbehalte gegenüber elektrophilen Gruppen sind in der Offenbarung der WO 003 aber nicht auf eine bestimmte Position einer solchen elektrophilen Gruppe beschränkt. Zum einen ergibt sich aus dem Text der WO 003 an der angegebenen Stelle für sich keine ausdrückliche solche Einschränkung, zum anderen offenbart auch der Verweis auf Canard et al. 1995 keine eindeutige derartige Lehre. In Canard et al. 1995 wird auf der von der Beklagten angezogenen Seite 10863, linke Spalte, Mitte des 2. Absatzes nur darüber spekuliert, dass es *in der Nähe* des 3' Endes der DNA in der Polymerase eine starke nukleophile Gruppe geben dürfte. Es findet sich keine Aussage, dass dies beschränkt ist auf elektrophile Zentren, die unmittelbar an die 3'-O-Einheit angekoppelt sind. Ein elektrophiles Zentrum, das eine Position weiter von der 3'-O-Einheit gelegen ist, ist immer noch *in der Nähe* des 3' Endes der DNA. Das ist im Zusammenhang mit der spezifisch in EP 578 beanspruchten Lösung wichtig, soweit die beanspruchte Auswahl eines Azids betroffen ist, da das Azid als Gruppe elektrophile und nukleophile Eigenschaften vereint.

48.

In ihrer weiteren Argumentation verweist die Beklagte zunächst auf Greene/Wuts 1999 und behauptet, der Fachmann wisse aus diesem Lehrbuch, dass – unter Berücksichtigung der von ihr vertretenen in der WO 003 suggerierten Hinweise auf mögliche geeignete Schutzgruppen – eine Liste von nur zwölf Kandidaten resultiere, und unter diesen sei auch das beanspruchte Azidomethyl.

Als Standardlehrbuch zählt Greene/Wuts 1999 zum allgemeinen Fachwissen. Allerdings ist die generelle Eignung eines zum allgemeinen Fachwissen zählenden Lösungsmittels nur dann Veranlassung zu seiner Heranzie-

hung, wenn für den Fachmann erkennbar ist, dass eine technische Ausgangslage besteht, in der sich der Einsatz des betreffenden Lösungsmittels als objektiv zweckmässig darstellt.³²

Bei Greene/Wuts 1999 handelt es sich um ein 800-seitiges Buch, und um die möglichen Schutzgruppen auf eine kleine Zahl zu beschränken, wird die Diskussion auf fast 40 Seiten dieses Buches dazu benutzt, eine Liste von zwölf angeblich vernünftigerweise möglichen Schutzgruppen zusammenzustellen. Diese Liste enthält die Azidomethylgruppe.

Im Standardlehrbuch Greene/Wuts 1999 gibt es keinen Hinweis darauf, dass die in dem betreffenden Abschnitt erwähnten Schutzgruppen für den Schutz von Nukleotiden oder Nukleotidanaloga geeignet sind, geschweige denn, dass sie in einem SBS-Verfahren, oder allgemeiner in einem DNA-Syntheseprozess, verwendet werden können. Die Bedingungen in einem DNA-Syntheseprozess/SBS sind so speziell, dass es ohne einen solchen Zusammenhang keinen Hinweis darauf gibt, dass die Verwendung der entsprechenden Lösung objektiv zweckmässig ist und vom Fachmann mit seinem allgemeinen Allgemeinwissen tatsächlich in Betracht gezogen werden würde (nicht nur könnte). Die Reaktionsbedingungen, die in Greene/Wuts 1999 für die Entfernung der Azidomethylgruppe als Schutzgruppe für Phenole offenbart werden, sind mit LiAlH_4 beziehungsweise H_2 über Pd-C keine Reaktionsbedingungen, die der Fachmann als kompatibel im Zusammenhang mit einem SBS Verfahren erkennen kann. Alternativen zu diesen Reaktionsbedingungen sind Greene/Wuts 1999 nicht zu entnehmen.

Die Beklagte bestreitet, dass die Bedingungen bei SBS-Verfahren speziell seien, und dass der Fachmann die Schutzgruppen für phenolische Gruppen nicht in Betracht gezogen hätte. Dabei stützt sich die Beklagte einerseits erneut auf allgemeines Fachwissen wie belegt durch die WO 678. Da dieses Dokument aber nicht dem allgemeinen Fachwissen zuzuordnen ist (E. 34) kann darauf nicht abgestellt werden. Andererseits stützt sich die Beklagte auf das Argument, in Greene/Wuts 1999 werde ausgeführt, dass die Schutzgruppen für alkoholische Endgruppen auch für phenolische Endgruppen angeschaut werden sollten. Daraus auch den Umkehrschluss zu ziehen, dass die Schutzgruppen für Phenole genauso gut für Alkohole geeignet sind, geht aber über den Offenbarungsgehalt von Greene/Wuts 1999 hinaus.

³² BGH, Urteil X ZR 59/16 vom 27. März 2018 – «Kinderbett».

Greene/Wuts 1999 erwähnen tatsächlich auf Seite 260 die Azidomethylgruppe als Schutzgruppe unter Verweis auf Loubinoux et al., Protection of Phenols by the Azidomethylene Group – Application to the Synthesis of Unstable Phenols, Tetrahedron 1988, S. 6055-6064 (**Loubinoux et al. 1988**). Loubinoux et al. 1988 beschreiben «methods of protection of phenolic hydroxyls which allow the return to phenol under the gentlest conditions possible». Die angesprochene «Introduction» von Loubinoux et al. 1988 zeigt eine offensichtlich nichtwässrige Reaktionssequenz zur Einführung des Azidomethyls über ein Aryloxymethylchlorid; dies aber nicht in einem Zusammenhang, der es dem Fachmann nahelegen würde, diese Gruppe als Schutzgruppe in wässrigem Milieu für Nukleotide oder Nukleotidanaloga in einem SBS oder allgemeiner in einem DNA-Syntheseprozess einzusetzen. Die Azidomethylgruppe als Schutzgruppe wird in Greene/Wuts 1999 nicht im Zusammenhang mit aliphatischen Alkoholen, sondern nur mit im Zusammenhang mit phenolischen Alkoholen erwähnt. Das Buch enthält keinen Hinweis, dass Schutzgruppen für phenolische Alkohole auch für aliphatische Alkohole verwendet werden können. Das mag durch die Entstehungsgeschichte des Buchs erklärbar sein (so die Beklagte in ihrer Duplik RZ 100), ändert aber nichts daran, dass dieser Hinweis fehlt. Aliphatische Alkohole verfügen, dessen ist sich der Fachmann bewusst, über eine andere Reaktivität als phenolische Alkohole. Entsprechend lassen sich auch Schutzgruppen nicht einfach von der einen auf die andere Gruppe übertragen. Das Standardwerk Greene/Wuts 1999 offenbart daher die Azidomethylgruppe als Schutzgruppe für aliphatische Alkohole nicht, geschweige denn für aliphatische Alkohole an Zuckerbausteinen, die eine chemisch herausfordernde Gruppe von Alkoholen sind, und schon gar nicht für Nukleotide oder Nukleotidanaloga.

Zu guter Letzt stützt sich die Auswahl der gemäss Darstellung der Beklagten vom Fachmann ernsthaft in Betracht gezogenen Schutzgruppen aus der Vielzahl der in Greene/Wuts 1999 offenbarten Schutzgruppen auf Kriterien, die aus den in E. 47 genannten Gründen dem Ausgangsdokument WO 003 nicht entnommen werden können.

Die Berücksichtigung des Buches Greene/Wuts 1999, obwohl dieses in ganz allgemeinem Zusammenhang mit Schutzgruppen in der EP 578 erwähnt wird (Abs. [0090]), gibt dem Fachmann daher keinen Hinweis auf geeignete Systeme zur Lösung der vorstehend genannten objektiven Aufgabe.

49.

Die Beklagte argumentiert weiter, die Azidomethyl-Schutzgruppe an der 3'-OH-Stelle gemäss Anspruch sei naheliegend im Lichte der Publikation Zavgorodny et al. (1991), 1-Alkylthioalkylation of Nucleoside Hydroxyl Functions and Its Synthetic Applications: A New Versatile Method in Nucleoside Chemistry, Tetrahedron Letters 1991, 7593- 7596 (D12 im Einspruchsverfahren, in der Folge **Zavgorodny et al. 1991**).

Zavgorodny et al. 1991 beschreibt die 1-Alkylthioalkylierung von Nucleosid-Hydroxylfunktionen und synthetische Anwendungen davon. Unter anderem wird beschrieben, wie ein Nucleosid an der 3'-OH Stelle ausgehend von der 1-Alkylthioalkyl-Form über ein entsprechendes Halogenid in eine geschützte Form gebracht wird, wobei die Schutzgruppe X an der 3'-OH-Stelle mit zwischengeschalteter Methylengruppe aus einer grossen Gruppe ausgewählt werden kann. In dieser Gruppe für X wird unter anderem auch N_3 erwähnt, und die entsprechende Alkylform mit dazwischen geschalteten Methylengruppe ist eine Azidomethylgruppe an der 3'-OH-Position als Schutzgruppe. Die Komponenten werden als nützliche spezifisch geschützte Synthons beschrieben, und die Entfernung der entsprechenden Schutzgruppen X wird ebenfalls kurz angesprochen. So auch für die als von besonderem Interesse hervorgehobene Azidomethylgruppe als Schutzgruppe, dort wird gesagt, dass sie unter sehr spezifischen und milden Bedingungen entfernt werden kann, namentlich mit Triphenylphosphin in wässrigem Pyridin bei 20 °C.

Beim in der WO 003 beschriebenen und den Ausgangspunkt bildenden Verfahren beziehungsweise den dort beschriebenen Systemen geht es um Nucleotide. Nucleotide unterscheiden sich von Nucleosiden dadurch, dass erstere an der 5'-OH-Stelle eine Phosphat-, Diphosphat- oder Triphosphatgruppe aufweisen. Nucleotide sind mit anderen Worten Nucleosid-Mono-, Di-, resp. Triphosphate. Von besonderer Bedeutung sind die Triphosphate, weil sie das typische Substrat für die in der SBS verwendeten Polymerasen sind.

Damit betrifft das Dokument Zavgorodny et al. 1991 zwar nicht genau das gleiche Gebiet wie die WO 003, aber zumindest ein benachbartes Gebiet und würde vom Fachmann bei der Suche nach einer Lösung der objektiven Aufgabe, ein verbessertes Nucleotidmolekül mit einer Schutzgruppe an der 3'-OH-Stelle, die kompatibel mit dem SBS-Verfahren ist und insbesondere nicht zur Denaturierung der DNA führt, wenn die Schutzgruppe entfernt wird, berücksichtigt.

Zavgorodny et al. 1991 beschreibt mehrere mögliche Schutzgruppen für Nucleoside. Entscheidend, ist ob der Fachmann spezifisch die Azidomethylgruppe als Schutzgruppe ernsthaft für Zwecke der Verwendung in einem Verfahren gemäss der WO 003 in Betracht gezogen hätte (nicht nur könnte).

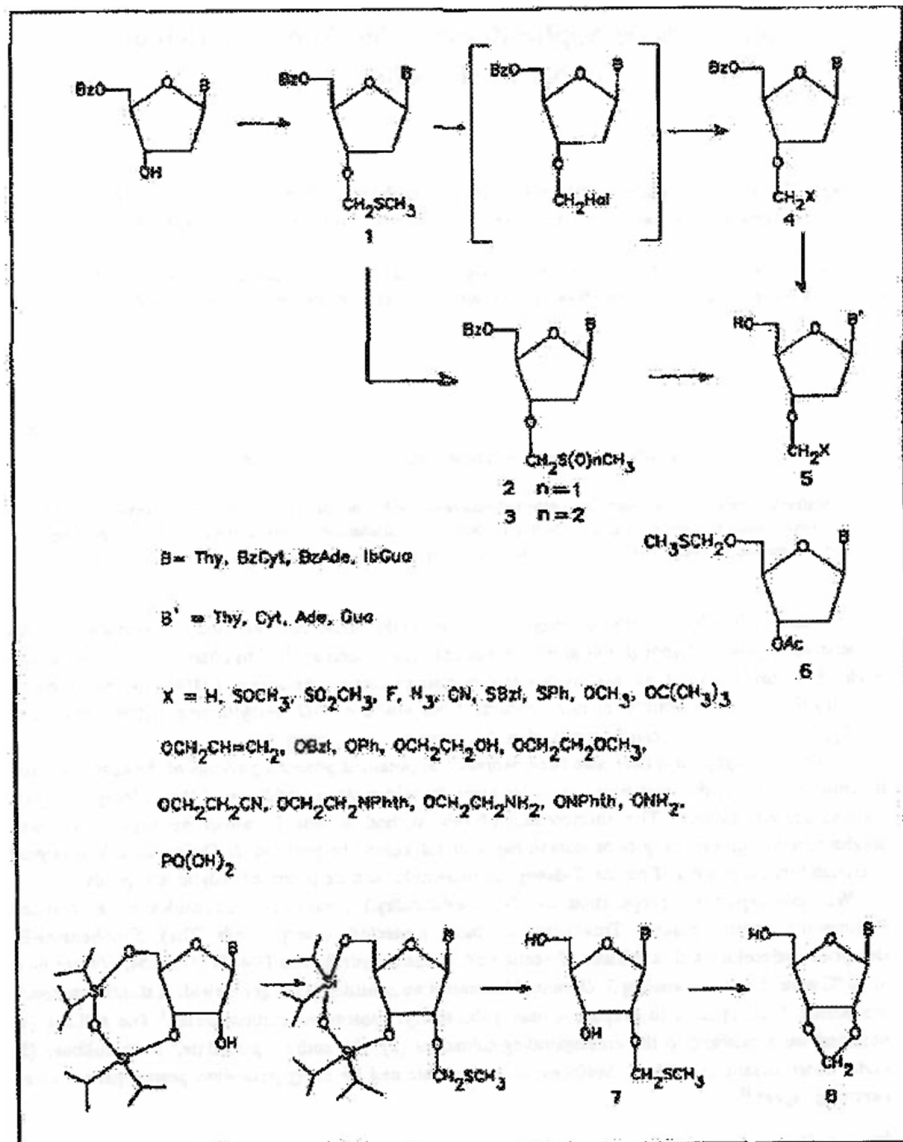


Abbildung 7: Grafik aus Zavgorodny et al. 1991 (S. 7594)

Konkret wird als Schutzgruppe «X» in Zavgorodny et al. 1991 eine Liste von 20 Möglichkeiten angegeben (s. die vorstehend eingblendete Grafik auf S. 7594). Darunter findet sich auch $-\text{OCH}_3$, d.h. die Methoxymethylgruppe aus der WO 003. Die ebenfalls aufgeführte Azidomethylgruppe ist

in dieser Liste auch nicht die einzige, die vom Fachmann als kleine Schutzgruppe erkannt wird, es gibt noch kleinere und weitere vergleichbar grosse Schutzgruppen.

Aus der Liste gemäss S. 7594 ergibt sich entsprechend kein Hinweis spezifisch auf die Azidomethylgruppe, die den Fachmann veranlassen würde, gerade auf diese Schutzgruppe zurückzugreifen. Naheliegender wäre, in der Liste eine Bestätigung zu sehen, dass die Methoxymethyl-Gruppe geeignet ist. Gegebenenfalls würde der Fachmann eine noch kleinere Schutzgruppe aus der Liste auszuwählen, wenn für ihn die «Kleinheit» der Schutzgruppe von derart zentraler Bedeutung ist, wie die Beklagte behauptet.

50.

Nun findet sich in Zavgorodny et al. 1991, S. 7595 unten, die Bemerkung: «Azidomethyl group is of special interest since it can be removed under very specific and mild conditions, viz. with triphenylphosphine in aqueous pyridine at 20° C». Die Beklagte argumentiert, dass dieser Hinweis spezifisch auf Azidomethyl den Fachmann veranlassen hätte, gerade diese Schutzgruppe unter den Bedingungen gemäss Ausgangsdokument WO 003 einzusetzen.

Nach Überzeugung des Gerichts trifft dies nicht zu. Während Triphenylphosphin in wässrigem Pyridin für die organische Synthese mild sein mag, hätte der Fachmann die Entschützungsbedingungen von Zavgorodny et al. 1991 im Zusammenhang mit SBS, bei der die funktionelle makromolekulare Interaktion verschiedener Komponenten (Template- und Primer-DNA, Polymerase) nicht gestört werden darf, nicht ohne weiteres als mild betrachtet. Der Fachmann weiss, dass Pyridin ein starkes Denaturierungsmittel für Duplex-DNA ist, insbesondere bei den Konzentrationen, die erforderlich sind, um eine Azidomethylgruppe mit Triphenylphosphin, das unlöslich in Wasser ist, zu entschützen. Der Begriff «aqueous pyridine» von Zavgorodny et al. 1991 bedeutet «wässriges Pyridin»; Pyridin ist also die Hauptkomponente. Die tatsächlichen Mischungsverhältnisse offenbart Zavgorodny et al. 1991 nicht. Die Forderung der Anwesenheit von Wasser bei Zavgorodny et al. 1991 ist nach Ansicht des Gerichts nicht primär durch eine Funktion als Cosolvens für seine Reaktanden bedingt; seine Reaktanden 4 und 5 mit $X = N_3$ (siehe vorne) und insbesondere das Triphenylphosphin wären auch in wasserfreiem Pyridin löslich gewesen. Die Notwendigkeit von Wasser bei Zavgorodny et al. 1991 ist durch seine dem Fachmann

bekannte Funktion als Coreagens in der Staudinger-Reaktion zur Reduktion des Azids bedingt (mit Reaktionsgleichung (53)). Der Fachmann wäre vermutlich in der Lage gewesen, den Anteil Pyridin in dem «wässrigen Pyridin» von Zavgorodny et al. 1991 so weit zu verringern, dass eine doppelsträngige DNA, die ein neu eingebautes azidhaltiges Nukleotid enthält, nicht denaturiert und gleichzeitig das zur Entfernung dieses Azids benötigte Triphenylphosphin nicht völlig unlöslich wird. Er hätte vermutlich auch die Mitverwendung von Salz in Betracht gezogen, was zum Anmelde/Prioritätstag eine fachübliche Massnahme zur Ermöglichung DNA-Strangpaarung, und damit zur Umkehr der Denaturierung, war. Er hätte dann aber nicht mehr davon ausgehen können, dass er immer noch die von Zavgorodny et al. 1991 angegebene Entfernung des Azids «under mild conditions» und «at ~20°» erreicht: Das ist eine Frage der Reaktionskinetik, die sowohl von der Konzentration des Reduktionsmittels Triphenylphosphin als auch von der Art des Lösungsmittels abhängt. Das Gericht ist der Auffassung, dass der Fachmann das Azidomethyl von Zavgorodny et al. 1991 aufgrund der geringen Grösse und der Abwesenheit von Ketogruppen als eine von mehreren möglichen 3'-Blockierungsgruppen für die SBS von WO 003 erkannt hätte, aber sofern er auch gleichzeitig die synthetische Zugänglichkeit von 3'-Azidomethylnucleotiden erkannt hätte (siehe unten). Das Gericht ist aber nicht der Auffassung, dass er erkannt hätte, dass Triphenylphosphin auch in einem Lösungsmittel, das gegenüber Zavgorodny an Pyridin abgereichert (d.h. an Wasser angereichert) und eventuell an Salz angereichert ist (siehe vorne), immer noch genügend löslich und genügend kinetisch schnell sein könnte, um weiterhin die Azidgruppe «under mild conditions» und «at ~20°» zu entfernen. Erst die Carell-Deklaration beschreibt, dass ein geeignetes Mischungsverhältnis Pyridin/Wasser 50:50 ist. Deren Ergebnisse sind aber strittig. Auf jeden Fall stand die Carell-Deklaration dem Fachmann zum Anmelde-/Prioritätszeitpunkt der EP 578 nicht zur Verfügung und sie war auch nicht Teil seines allgemeinen Fachwissens.

Die Beklagte behauptet, dass WO 678 den Fachmann zur Verwendung von Pyridin (0,1 M Pyridin/Pyridiniumchlorid-Puffer) anregen würde. Die Beklagte verweist auf eine beispielhafte Entschützungsreaktion mit einer anderen Schutzgruppe (2,4-Dinitrobenzolsulfonyl-Fluoreszenzblocker-Gruppen). Die WO 678 ist jedoch weder Teil des allgemeinen Fachwissens (vorne, E. 34), noch wurde dieses Dokument von der Beklagten als drittes zu kombinierendes Dokument eingeführt. Ausserdem sind die Bedingungen in WO 678 nicht mit den Bedingungen vergleichbar, die erforderlich sind für die Entschützung einer Azidomethyl-Schutzgruppe wie in

Zavgorodny et al. 1991 beschrieben. Triphenylphosphin ist in Wasser unlöslich, und 0,1 M Pyridin würde nicht annähernd ausreichen, um eine Entfernung der Schutzgruppe zu erreichen.

Auch die weiteren Dokumente, die die Beklagte bezieht helfen nicht weiter. Zavgorodny et al., S,X-Acetals in Nucleoside Chemistry. III. Synthesis of 2'-and 3'-O-Azidomethyl Derivatives of Ribonucleosides, Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids 2000, 1977-1991 (im Folgenden **Zavgorodny et al. 2000**), offenbart hinsichtlich der Entschützung durch Reduktion der Azidomethylgruppe nichts mehr als Zavgorodny et al. 1991. Gololobov/Kasukhin, Recent Advances in the Staudinger Reaction, Tetrahedron 1992, 1353-1406 (**Gololobov 1992**) offenbar an der zitierten Stelle auf Seite 1376 mit bereits angesprochener Reaktionsgleichung (53) zunächst nur das Wesen der Staudinger-Reaktion, dass hierzu typischerweise Triphenylphosphin verwendet werden kann und dass eine stöchiometrische Menge Wasser, bezogen auf das Azid, erforderlich ist. Das ist nicht mehr als das, was der Fachmann mit seinem allgemeinen Fachwissen schon Zavgorodny et al. 1991 oder 2000 entnehmen konnte.

Die Beklagte bringt auch auf, dass Gololobov 1992 die Art der Reste am Phosphin generisch offenlasse und damit dem Fachmann auch wasserlösliche Reste und somit wasserlösliche Phosphine «readily apparent» wären. Gololobov 1992 offenbart seine tatsächlich untersuchten Phosphine («2.1.1. Phosphorus(III) compounds»); es ist fraglich, inwieweit der Fachmann diese als wasserlöslich verstanden hätte. Nach Ansicht des Gerichts führt Gololobov 1992 den Fachmann weder zu wasserlöslichen Resten am Phosphin oder wasserlösliche Phosphinen noch zu einer in hauptsächlich oder gar völlig wässrigem Milieu durchgeführten Staudinger-Reaktion hin.

Polushin et al., Synthesis of Oligonucleotides Containing 2'-Azido- and 2'-Amino-2'-deoxyuridine Using Phosphotriester Chemistry, Tetrahedron Letters 1996, 3227-3230 (**Polushin et al. 1996**) offenbart das «more water soluble» Tris(2-carboxyethyl)phosphin-hydrochlorid (TCEP-HCl) als Reduktionsmittel zur Reduktion von Azid «in less than 10 min at room temperature». Polushin et al. 1996 behandeln aber gleich wie Kraevskii et al. 1987 direkt an den Ribosering gebundenes Azid (also nicht Azidomethyl als Blockierungsgruppe für ein an den Ribosering gebundenes Hydroxy). Bei Kraevskii et al. 1987 bestätigt die Beklagte selber, dass die Eigenschaften von direkt an die Ribose gebundenem Azid «fundamentally differ from those of the azidomethyl group -CH₂-N₃ according to the patent» [also EP

578] (Fussnote zu Klageantwort RZ 109). Der Entschützungserfolg von Polushin et al. 1996 mit TCEP-HCl war demnach für den Fachmann nicht direkt auf die Azidomethylgruppe von Zavgorodny et al. 1991 / Zavgorodny et al. 2000 extrapolierbar.

Die Beklagte führt als Nachweis, dass eine Staudinger-Reaktion in rein wässrigem Milieu durchgeführt werden kann, auch Saxon und Bertozzi 2000, Cell Surface Engineering by a Modified Staudinger Reaction 287, pp. 2007-2010 an (**Saxon 2000**). Dieses Argument wurde von der Klägerin in der Replik nicht kommentiert. Der Unterschied zwischen Saxon 2000 und Polushin et al. 1996 ist, dass Saxon 2000 in WO 003 im Kontext der Verknüpfung der DNA mit einer festen Oberfläche mittels Azid-Phosphin-Reaktion zitiert wird, während Polushin et al. 1996 eine unabhängig aufzufindende Drittreferenz ist.

Saxon 2000 offenbart ein wasserlösliches Triphenylphosphin 5, das in nur 15% Gesamtausbeute (57% x 69% x 37%) aus 3-Amino-4-carboxymethylbenzoesäure hergestellt wird. Es enthält an einem der drei Phenyle eine ortho-Carboxymethylgruppe die bewirkt, dass das Phosphin 5 die Azidgruppe nicht mittels Staudinger-Reaktion bis zum freien Amin reduziert; das intermediäre Iminophosphoran reagiert stattdessen mit der ortho-Carboxymethylgruppe zu einer Carboxamidgruppe, was die kovalente Verknüpfung an die Zelloberfläche ermöglicht (siehe Fig. 3B und Legende zu Fig. 5). Das Azid von Saxon 2000 hat die Struktur **-NH-CO-CH₂-N₃**, währenddem Azidomethyl als Blockierungsgruppe für das Ribose-3'-Hydroxy gemäss Zavgorodny die Struktur **-O-CH₂-N₃** hat. Die Beklagte hat nicht dargestellt, inwiefern der Fachmann dieses umständlich herzustellende Phosphin 5 von Saxon 2000, das nicht zur Reduktion von Azid zu Amino offenbart ist und an einem anderen Typ von Azid eingesetzt wird, für die Zwecke von Zavgorodny et al. 1991/2000 in Betracht gezogen hätte, und es erscheint dem Gericht auch nicht wahrscheinlich, dass er das getan hätte.

Andererseits erwähnt Saxon 2000 TCEP (analog zu Polushin et al. 1996, siehe vorstehend), aber nur als Reduktionsmittel für Disulfid, nicht für Azid oder gar Azidomethyl (Seite 2009, linke Spalte mitte). Nach Ansicht des Gerichts hat der Verweis von WO 003 auf Saxon 2000 also keine zusätzliche Relevanz im Hinblick der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit gegenüber der Kombination von WO 003 mit Zavgorodny et al. 1991 oder 2000.

Zavgorodny et al. 1991 und 2000 offenbaren nur die Einführung von Azidomethyl auf der Stufe des Nucleosids. Eine synthetische Methodologie zur direkten Einführung von Azidomethyl in ein Nucleotid ist nicht aktenkundig. Die Beklagte bestätigt, dass es bevorzugt ist, erst das 3'-Azidomethyl in ein Nucleosid einzuführen und erst danach die Phosphatgruppen zur Bildung des Nucleotids einzuführen. Die Position der Beklagten in der Klageantwort RZ 228 ist, dass "nucleotides are nothing other than nucleoside derivatives that are modified with phosphate groups at the 5'-position». Nach der Position der Beklagten hätte der Fachmann also vorhergesehen, dass die gemäss Zavgorodny et al. 1991 und 2000 mit Azidomethyl 3'-modifizierten Nucleoside anschliessend zu den entsprechenden Nucleotiden, insbesondere Nucleosid-5'-Triphosphaten, umgewandelt werden können, ohne dass dabei die 3'-Azidomethyl-Gruppe in Mitleidenschaft gezogen wird. Ein entsprechender Nachweis ist nicht aktenkundig und die Position der Beklagten erscheint rückschauend.

51.

Die umfangreichen Untersuchungen von Professor Carell, die die Beklagte vorlegt, gehören, wie gesagt, nicht zum Stand der Technik und sie machen auch weder eine direkte Aussage noch lassen sie eine indirekte Aussage zu, ob ausgehend von der WO 003 erfinderische Tätigkeit gegeben ist. Interessanterweise ist dem Gutachten keine Aussage zu entnehmen, dass nach Ansicht des Experten ausgehend von WO 003 bei Betrachtung der Reaktionsbedingungen von Zavgorodny et al. 1991 zur Entfernung der Azidomethyl-Schutzgruppe erkennbar war, dass diese Schutzgruppe ohne weiteres auch für das Verfahren gemäss der WO 003 geeignet wäre. Davon ausgehend, dass die experimentellen Resultate in diesem Bericht korrekt sind, zeigen diese allenfalls auf, dass die Reaktionsbedingungen gemäss Zavgorodny et al. 1991 mit dem Prozess gemäss WO 003 kompatibel wären, aber nicht, dass dies für den Fachmann vor dem Prioritätsdatum naheliegend erkennbar war.

52.

Damit beruht der Gegenstand des geltend gemachten unabhängigen Anspruchs 1 von EP 578 auf erfinderischer Tätigkeit. Andere Nichtigkeitsgründe werden von der Beklagten nicht geltend gemacht.

Diese Beurteilung deckt sich mit der Beurteilung der Einspruchsabteilung in der Entscheidung vom 9. Dezember 2015 und mit jener des Landgerichts Düsseldorf vom 3. November 2020 (Aktenzeichen 4a O 31/19). Das Landgericht Düsseldorf ist zwar nicht mit technischen Richtern besetzt und zur

Prüfung der Rechtsbeständigkeit eigentlich nicht zuständig. Jedoch befasst sich das Urteil im Rahmen der Prüfung, ob das Verletzungsverfahren wegen des parallelen Nichtigkeitsverfahrens ausgesetzt werden muss, vertieft mit der Rechtsbeständigkeit des deutschen Teils von EP 1 530 578 B1 und kommt im Wesentlichen auf Basis der gleichen Dokumente und Argumente wie in diesem Verfahren zum Schluss, dass der Gegenstand von EP 1 530 578 B1 auf erfinderischer Tätigkeit beruhe.

Rechtsbeständigkeit von Klagepatent EP 1 828 412 B2

53.

EP 412 betrifft ein Verfahren für die DNA-Sequenzierung mit einem besonderen Additiv (Abs. [0001]), insbesondere zur Verwendung in einem Sequencing-by-Synthesis-Verfahren mit Fluoreszenzdetektion (Abs. [0002]-[0003]).

Konkret geht es in der EP 412 darum, für derartige Verfahren ein Additiv bereitzustellen, bei dem die Fluoreszenz auch über mehrere Zyklen erhalten bleibt (Abs. [0005] sowie [0008]).

Der geltend gemachte unabhängige Anspruch 1 der EP 412 lautet in der Merkmalsgliederung der Klägerin, die von der Beklagten akzeptiert wird:

1. A method of sequencing at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of:
 - 1.1 (a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid; and
 - 1.2 (b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s),
 - 1.2.1 wherein the steps of determining the identity of the incorporated nucleotide(s) is carried out in a buffer which comprises ascorbic acid, or a salt thereof.

Massgeblicher Fachmann

54.

In der Klageantwort umschreibt die Beklagte den Fachmann als Biochemiker (oder Chemiker mit Spezialisierung auf Biochemie) mit Hochschulabschluss und mehrjähriger praktischer Erfahrung in der biochemischen Industrie. Während seines Studiums hat er regelmässig eigene praktische Erfahrungen mit den klassischen Sequenzierungsmethoden. Er kennt auch

die neueren Methoden und verfügt auch über solide chemische Kenntnisse hinsichtlich der Bereitstellung der entsprechenden Grundbausteine, wie Nukleotide und Nukleoside. Der Fachmann kennt als Teil seines Hintergrundwissens auch die mit der Sequenzierung verbundene Chemie, z. B. die Farbstoff- und Radikalchemie, insbesondere das Phänomen des Photo-Bleichens und Massnahmen zu dessen Verhinderung.

Gegen diese Definition des Fachmanns wehrt sich die Klägerin nicht ausdrücklich.

Da sie nicht grundsätzlich unangemessen erscheint, wird der Beurteilung der EP 412 diese Definition des Fachmanns zugrunde gelegt.

Zulässigkeit von Änderungen (Art. 123 (2) EPÜ)

55.

Nach Art. 26 Abs. 1 lit. c PatG stellt das Gericht auf Klage hin die Nichtigkeit des Patents fest, wenn der Gegenstand des Patents über den Inhalt des Patentgesuchs in der für das Anmeldedatum massgebenden Fassung hinausgeht. Damit wurde der Nichtigkeitsgrund gemäss Art. 138 Abs. 1 lit. c EPÜ 2000 in das nationale Recht überführt.³³

Diese beiden Bestimmungen knüpfen ihrerseits – soweit es um das europäische Erteilungsverfahren geht – an Art. 123 (2) EPÜ an, wo die Zulässigkeit von Änderungen im Anmeldeverfahren eingeschränkt wird. Demgemäss dürfen die europäische Patentanmeldung und das europäische Patent nicht in der Weise geändert werden, dass ihr Gegenstand über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht (vgl. auch Art. 58 Abs. 2 PatG). Mit dieser Regelung soll ausgeschlossen werden, dass der Patentinhaber seine Position verbessert, indem er für Gegenstände Schutz beansprucht, die in der ursprünglichen Anmeldung nicht offenbart worden sind. Dem Anmelder soll es verwehrt sein, nachträgliche Änderungen oder Weiterentwicklungen in das Anmeldeverfahren einzubringen und damit ein Schutzrecht zu erlangen, das am Stand der Technik zur Zeit der Anmeldung gemessen wird. Auch wird darauf hingewiesen, dass dieses Änderungsverbot im Dienst der Rechtssicherheit

³³ BGE 146 III 177 E. 2.1.1.

stehe: Die Öffentlichkeit soll nicht durch Patentansprüche überrascht werden, die aufgrund der ursprünglich eingereichten Fassung nicht zu erwarten waren.³⁴

Dabei ist unter dem «Gegenstand des Patents» nicht der «Schutzbereich» nach Art. 69 EPÜ zu verstehen, wie er durch die Patentansprüche bestimmt wird. Vielmehr geht es um den «Gegenstand» im Sinne von Art. 123 (2) EPÜ, also einschliesslich der gesamten Offenbarung in der Beschreibung und in den Zeichnungen. Gemäss der Rechtsprechung der Beschwerdekammern des Europäischen Patentamts (EPA) erlaubt diese Bestimmung eine Änderung nach der Anmeldung nur im Rahmen dessen, was der Fachmann der Gesamtheit der Anmeldeunterlagen in ihrer ursprünglich eingereichten Fassung unter Heranziehung des allgemeinen Fachwissens – objektiv und bezogen auf den Anmeldetag – unmittelbar und eindeutig entnehmen kann. Dieser Prüfmasstab wird als «Goldstandard» bezeichnet.³⁵

Das unzulässige Hinausgehen über den Offenbarungsgehalt kann sowohl im Hinzufügen als auch im Weglassen von Informationen bestehen.³⁶ Nach der ständigen Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA ist es nicht zulässig, bei der Änderung eines Anspruchs ein isoliertes Merkmal aus einer Reihe von Merkmalen herauszugreifen, die ursprünglich nur in Kombination miteinander (z.B. in einer bestimmten Ausführungsform in der Beschreibung) offenbart wurden. Eine derartige Änderung stellt eine so genannte Zwischenverallgemeinerung dar, indem sie zwar den beanspruchten Gegenstand an sich weiter einschränkt, aber dennoch auf eine nicht offenbarte Kombination von Merkmalen gerichtet ist, die breiter ist als der ursprünglich offenbarte Kontext.³⁷

Eine solche Zwischenverallgemeinerung ist nur zu rechtfertigen, wenn keinerlei eindeutig erkennbare funktionale oder strukturelle Verbindung zwischen den Merkmalen der spezifischen Kombination besteht bzw. das herausgegriffene Merkmal nicht untrennbar mit diesen Merkmalen verknüpft ist.³⁸ Sie ist mithin nur zulässig, wenn der Fachmann aus der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung zweifelsfrei erkennen kann, dass das herausgegriffene Merkmal keinen engen Zusammenhang mit den

³⁴ BGE 146 III 177 E. 2.1.1 und 2.1.2.

³⁵ BGE 146 III 177 E. 2.1.3 mit Hinweisen.

³⁶ BGE 146 III 177 E. 2.1.3.

³⁷ BGer, Urteil 4A_490/2020 vom 25. Mai 2021, E. 7.1.2, unter Hinweis auf T 219/09 vom 27. September 2010 E. 3.1.

³⁸ BGer, Urteil 4A_490/2020 vom 25. Mai 2021, E. 7.1, unter Hinweis auf T 2489/13 vom 18. April 2018 E. 2.3; T 1944/10 vom 14. März 2014 E. 3.2; T 219/09 vom 27. September 2010 E. 3.1.

übrigen Merkmalen des Ausführungsbeispiels aufweist, sondern sich unmittelbar und eindeutig auf den allgemeineren Kontext bezieht.³⁹

Zulässigkeit der Änderungen am ursprünglichen Anspruch 1

56.

Der ursprünglich eingereichte Anspruch 1 lautete wie folgt (WO 2006/064199 A1):

1. A method of detecting a fluorescent moiety incorporated in or attached to a polynucleotide molecule, wherein the method includes a detection step, which requires repeated or prolonged exposure to intense illumination, and wherein detection of the fluorescent moiety is carried out in a buffer which comprises one or more antioxidants.

Der Anspruch wurde wie folgt geändert:

1. A method of ~~detecting a fluorescent moiety incorporated in or attached to a polynucleotide molecule, wherein the method includes a detection step which requires repeated or prolonged exposure to intense illumination, and~~ sequencing at least two nucleotides of a template nucleic acid comprising repeating the steps of:

(a) incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid; and

(b) determining the identity of one or more of the incorporated nucleotide(s), wherein ~~detection of the fluorescent moiety~~ the steps of determining the identity of the incorporated nucleotide(s) is carried out in a buffer which ~~comprises one or more antioxidants which comprises ascorbic acid, or a salt thereof.~~

Die Beklagte macht im Kern geltend, dass es nicht zulässig sei, das Merkmal «fluorescent moiety incorporated in or attached to a polynucleotide molecule» wegzulassen, dass es nicht zulässig sei, das Merkmal «detection step which requires repeated or prolonged exposure to intense illumination» wegzulassen, und dass es keine Basis gebe für das Merkmal «comprising repeating the steps of».

Die Klägerin argumentiert dagegen, indem sie sich insbesondere auf S. 4:5-15 der ursprünglich eingereichten Unterlagen stützt, sowie für die Wiederholung der Schritte auf das allgemeine Prinzip des SBS und dazu

³⁹ BGer, Urteil 4A_490/2020 vom 25. Mai 2021, E. 7.1, unter Hinweis auf T 2489/13 vom 18. April 2018 E. 2.3; T 2185/10 vom 21. Oktober 2014 E. 4.3; T 962/98 vom 15. Januar 2004 E. 2.5.

insbesondere auf S. 2:14-19 sowie S. 8:27-S. 9:3 der ursprünglich eingereichten Unterlagen.

57.

Die angerufene Textstelle auf S. 4:5-15 der ursprünglichen Anmeldung WO 2006/064199 A1 lautet wie folgt:

Preferably the method is a sequencing reaction, particularly a sequencing-by-synthesis reaction. In particular the method of invention is of particular utility in a method of sequencing a template nucleic acid comprising incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid and determining the identity of the base present in one or more of the incorporated nucleotide(s), wherein the step of determining the identity of the base present in the incorporated nucleotide(s) is carried out in a buffer which comprises one or more antioxidants.

Hier wird im Wesentlichen der Gegenstand von Anspruch 1 in der jetzigen Fassung offenbart.

Etwas davor, auf S. 3:12-18 WO 2006/064199 A1, wird unmittelbar unter dem Titel «Beschreibung der Erfindung» ein «erster Aspekt» der Erfindung beschrieben:

In a first aspect the invention provides a method of detecting a fluorescent moiety incorporated in or attached to a polynucleotide molecule, wherein the method includes a detection step which requires repeated or prolonged exposure to intense illumination, and wherein detection of the fluorescent moiety is carried out in a buffer which comprises one or more antioxidants.

Dies entspricht im Wesentlichen dem Gegenstand von Anspruch 1 wie ursprünglich eingereicht.

Nach Überzeugung des Gerichts versteht ein Fachmann die Offenbarung auf S. 4:5-15 nicht so, dass es sich dabei um eine eingeschränkte Fassung dieser allgemeinen Formulierung handelt. Darauf deutet zwar die Verwendung des bestimmten Artikels «preferably *the* method [...]» hin. Aber die Wiederholung, dass der Detektionsschritt in einer Pufferlösung ausgeführt wird, die ein oder mehrere Antioxidantien enthält, ergibt nur Sinn, wenn der Abschnitt auf S. 4:5-15 eine eigenständige Ausführungsform der Erfindung beschreibt. Würde es sich bloss um eine spezifischere Form des bereits auf S. 3:12-18 offenbarten «ersten Aspekts» der Erfindung handeln, bräuchte die Zugabe des Antioxidans nicht erneut betont zu werden, denn

diese findet sich bereits beim «ersten Aspekt» der Erfindung. Die Offenbarung auf S. 4:5-15 der ursprünglichen Anmeldung WO 2006/064199 A1 umschreibt daher eine eigenständige Ausführungsform der Erfindung, die nicht notwendigerweise alle Merkmale des auf S. 3:12-18 beschriebenen ersten Aspekts der Erfindung umfassen muss.

Das Merkmal «detecting a fluorescent moiety incorporated in or attached to a polynucleotide molecule» wurde entsprechend nicht weggelassen, sondern ersetzt durch die zulässig als Verfahrensschritt formulierte Formulierung «incorporating one or more fluorescently labelled nucleotides into a strand of nucleic acid complementary to said template nucleic acid», die sich auf Seite 4:5-15 findet.

Die ursprünglich eingereichte Anmeldung beschlägt zur Hauptsache ein SBS-Sequenzierungsverfahren (S.4:16-19). Der Fachmann weiss, dass SBS-Verfahren gekennzeichnet sind durch «aufeinanderfolgende Zyklen der Inkorporation und Detektion», d.h. «Nukleotide [die] nacheinander eingebaut und in der Sequenzierungsreaktion identifiziert werden»; so offenbart auf S.1:14-19 und S. 8: 27-S. 9:3 der ursprünglichen Anmeldung WO 2006/064199 A1. Der Fachmann, der gemäss E. 54 Erfahrung in klassischen Sequenzierungsverfahren und Kenntnis neuerer Sequenzierungsverfahren hat, versteht, dass sich ein Sequenzierungsverfahren «umfassend die Wiederholung der Schritte (a) und (b)» im Sinne des erteilten Anspruchs 1 auf die aufeinanderfolgenden Zyklen – d. h. die Wiederholung – des Einbaus und des Nachweises fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einem SBS-Verfahren bezieht. Damit ist das Merkmal «repeating the steps of (a) ... and (b) ...» in der ursprünglichen Anmeldung unmittelbar und eindeutig offenbart.

Die weitere Behauptung der Beklagten, dass der Anspruch durch die Weglassung des Merkmals «including a detection step which requires repeated or prolonged exposure to intense illumination» unzulässig geändert wurde, trifft ebenfalls nicht zu.

Wie bereits erläutert beschlägt die Erfindung die Verbesserung bekannter SBS-Sequenzierungsverfahren. Entsprechend versteht der Fachmann, wenn er den erteilten Anspruch 1 liest, dass die Bestimmung der in Schritt (a) eingebauten fluoreszenzmarkierten Nukleotide in Schritt (b) auf der Fluoreszenzmarkierung des eingebauten Nukleotids und deren Detektion beruht. Er weiss, dass der Nachweis der Fluoreszenzmarkierung eine Beleuchtung erfordert. Diese muss intensiv genug sein, um die Identifikation

zu ermöglichen. Nichts anderes verlangt auch das im ursprünglichen Anspruch enthaltene Merkmal der «repeated [...] exposure to intense illumination». Mangels Definition, was «intense» sowie «repeated or prolonged» i.S.d. Anspruchs bedeutet, kann darunter funktional nur eine Beleuchtung verstanden werden, die ausreichend intensiv und anhaltend oder wiederholt ist, um ihren Zweck – die Bestimmung der fluoreszenzmarkierten Nukleotide zu ermöglichen – zu erfüllen. Dies liest der Fachmann aus den genannten Gründen implizit im erteilten Anspruch mit.

Die Bemerkung der Beklagten, dass der Anspruch nicht auf Bestimmung durch Beleuchtung beschränkt ist geht fehl, da der Anspruch die Verwendung fluoreszenzmarkierter Nukleotide verlangt. Patentansprüche sind gemäss Rechtsprechung des Bundespatentgerichts⁴⁰ nach den Grundsätzen von Treu und Glauben,⁴¹ d.h. der Bereitschaft, den Anspruch zu verstehen und ihm einen vernünftigen technischen Sinn zu geben, zu lesen.⁴² Dabei ist grundsätzlich vom Patentanspruch als Ganzes auszugehen. Die fluoreszenzmarkierten Nukleotide werden für den Fachmann erkennbar eingesetzt, um die damit markierten Nukleotide zu bestimmen, und dies geschieht durch Beleuchtung. Der Fachmann würde daher keine anderen Methoden in Betracht ziehen, um die fluoreszierend markierten Nukleotide zu bestimmen.

Anspruch 1 wurde entsprechend nicht unzulässig geändert. Diese Beurteilung deckt sich mit der Entscheidung der Einspruchsabteilung vom 30. November 2015.

Zulässigkeit der Änderungen am ursprünglichen Anspruch 2

58.

Anspruch 2 ist die Basis für Unterlassungsbegehren Nr. 5. Da auf dieses nicht eingetreten wird (hinten, E. 95) erübrigt es sich, die angeblich unzulässigen Änderungen an Anspruch 2 zu beurteilen.

⁴⁰ BPatGer, Urteil O2020_001 vom 9. Juni 2021, E. 24 – «Injektionspen».

⁴¹ BGE 107 II 366 E. 2 – «Liegemöbel-Gestell».

⁴² Die ständige Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA, verwendet den Ausdruck «with a mind willing to understand», z.B. T 190/99 vom 6. März 2001, E. 2.4: «He [the skilled person] should try [...] to arrive at an interpretation of the claim which is technically sensible and takes into account the whole disclosure of the patent (Article 69 EPC). The patent must be construed by a mind willing to understand not a mind desirous of misunderstanding.»

Zulässigkeit der Änderungen am ursprünglichen Anspruch 15

59.

Anspruch 15 bezieht sich auf einen «Kit», der unter anderem ein fluoreszenzmarkiertes Nukleotid enthält, wobei das Fluoreszenzlabel durch einen abtrennbaren Verbinder («cleavable linker») mit dem Nukleotid verbunden ist. Die Beklagte behauptet, für den allgemeinen Begriff des «cleavable linkers» gebe es keine Offenbarung in der ursprünglichen Anmeldung. Die von der Einspruchsabteilung herangezogene Textstelle auf S. 7:3-12 von WO 2006/064199 A1 nenne nur spezifische Beispiele von derartigen Linkern. Die Verallgemeinerung auf einen generischen «cleavable linker» könne darauf nicht gestützt werden.

Ein SBS-Verfahren nach der Offenbarung der WO 2006/064199 A1 kann, das ist dem Fachmann bekannt, nur sinnvoll durchgeführt werden, wenn der Linker für das Fluoreszenzlabel so angebunden ist, dass es jeweils nach der Detektion entfernt werden kann. Wenn entsprechend im Zusammenhang mit einem SBS-Verfahren wie beispielsweise auf Seite 4:5-15 von einem «fluorescently labelled nucleotide» die Rede ist, dann versteht der Fachmann das so, dass das Fluoreszenzlabel mit einem «cleavable linker» am Nukleotid befestigt sein muss. Die ursprüngliche Anmeldung verwendet dazu den Begriff «geeigneter Linker» (S. 7:4). Im Gesamtzusammenhang der ursprünglichen Anmeldung ist für den Fachmann daher unmittelbar und eindeutig offenbart, dass es sich bei den «geeigneten Linkern» um spaltbare (abtrennbare) Linker handeln muss, ohne dass diese auf die spezifischen Beispiele eingeschränkt sind.

Anspruch 15 wurde entsprechend auch nicht unzulässig geändert.

Neuheit

60.

Eine Erfindung muss neu gegenüber dem gesamten Stand der Technik sein (Art. 1 Abs. 1, Art. 7 Abs. 1 PatG). Den Stand der Technik bildet alles, was vor dem Anmelde- oder dem Prioritätsdatum der Öffentlichkeit durch schriftliche oder mündliche Beschreibung, durch Benützung oder in sonstiger Weise zugänglich gemacht worden ist (Art. 7 Abs. 2 PatG).

Eine Erfindung ist nur dann nicht neu, wenn sämtliche Merkmale der Erfindung vor dem massgeblichen Datum in einer einzigen Entgegenhaltung offenbart wurden.⁴³

Der Offenbarungsgehalt einer Entgegenhaltung ist aus Sicht des massgeblichen Fachmanns zu bestimmen. Dabei ist auf die Kenntnisse und Fähigkeiten des Fachmanns am massgeblichen Datum (Anmelde- oder Prioritätstag) der zu prüfenden Erfindung abzustellen.⁴⁴

61.

Die Beklagte behauptet, die Erfindung gemäss Anspruch 1 sei durch die Patentschrift US 6,355,420 B1 (in der Folge **US 420**) neuheitsschädlich vorweggenommen. In dem in US 420 beschriebenen Verfahren gehe es ebenfalls um ein Verfahren zur Sequenzierung von DNA (Verweis auf Spalte 6:28-38), wobei die beschriebene Technik darauf beruhe, dass jedes einzelne Nukleotid in der DNA zusammen mit seiner Position auf dem Strang individuell untersucht werden könne (Verweis auf Spalte 6:46-63). Das im Zusammenhang mit Figur 8A stehende Beispiel wird erläutert, bei dem ein DNA Strang durch einen Nanokanal geführt wird, wobei der DNA-Strang beziehungsweise die einzelnen Einheiten jeweils mit einem Akzeptorfluorophor (100) markiert sind, und sukzessive durch diesen Kanal verschoben werden. An einer bestimmten Position dieses Nanokanals sind Donorfluorophore (96) stationär positioniert, die fähig sind, messbar mit den Akzeptorfluorophoren über Förster-resonance-energy transfer (FRET) in Wechselwirkung zu treten. Diese Energieübertragung findet nur statt, wenn der energetisch aufgeladene Donor und der Akzeptor in unmittelbarer räumliche Nähe kommen. Wenn dies der Fall ist, wird strahlungslos über Dipol-Dipol-Wechselwirkungen Energie übertragen und der Akzeptor angeregt, worauf dieser Fluoreszenz zeigt.

⁴³ BGE 133 III 229 E. 4.1 – «kristalline Citaloprämbase»; BPatGer, Urteil O2016_001 vom 4. Juli 2019, E. 30 – «matière à injection céramique».

⁴⁴ BGE 144 III 337 E. 2.2.2 – «Fulvestrant II».

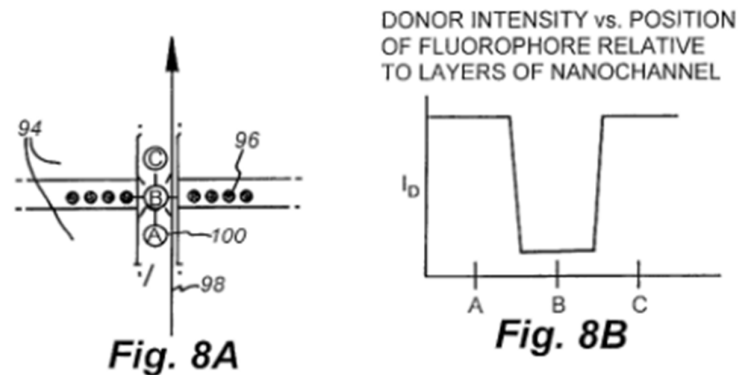


Abbildung 8: Fig. 8A und 8B aus US 420

Anspruch 1 sei nicht auf die *abwechselnde* Wiederholung der Schritte (a) und (b) beschränkt (also $(a_1)(b_1)(a_2)(b_2)\dots$) sondern erfasse auch die Wiederholung von Schritt (a) und anschließende Wiederholung von Schritt (b) (also $(a_1)(a_2)(a_3)\dots (b_1)(b_2)(b_3)\dots$). Genau dies offenbare US 420.

Die Klägerin führt dagegen aus, dass es in der US 420 darum gehe, vollständig synthetisierte DNA mit gelabelten Nukleotiden durch den Nanokanal zu ziehen und die gelabelten Nukleotide selektiv einzeln auszulesen. Es fehle entsprechend an der anspruchsgemässen *abwechselnden* Wiederholung der Schritte von (a) Inkorporation von fluoreszenzmarkierten Nukleotiden und (b) Detektion der Identität dieser fluoreszenzmarkierten Nukleotiden.

62.

Die natürliche Lesart des Anspruchswortlauts «repeating the steps of: (a) ... ; and (b) ...» ist, dass die Schritte (a) und (b) nacheinander durchgeführt und dann wiederholt werden, d.h. die Sequenz $(a_1)(b_1)(a_2)(b_2)\dots$ (vgl. vorne E. 57). Wäre die von der Beklagten angeführte Wiederholung zuerst des Schrittes (a) und dann des Schrittes (b) beabsichtigt, müsste es heissen «repeating the steps of: (a) ... ; and then (b) ...».

Zugestehen ist, dass die von der Beklagten vertretene Lesart des Anspruchs durch seinen Wortlaut nicht geradezu *ausgeschlossen* ist. Auch wenn es nicht die natürliche Lesart ist, liesse sie sich grundsätzlich mit dem Anspruchswortlaut vereinbaren. Patentansprüche sind aber nach Treu und Glauben und mit dem Bestreben, ihnen einen vernünftigen Sinn zu geben, zu lesen (vorne E. 57). Im Gesamtzusammenhang der Offenbarung des Klagepatents EP 412, das auf eine Verbesserung des SBS-Verfahrens gerichtet ist, kann der Anspruch nur dahingehend verstanden werden, dass

zuerst ein einzelner Inkorporationsschritt (a) und anschliessend ein einzelner Detektionsschritt (b) durchgeführt werden. Würden in einem SBS-Verfahren, wie es in EP 412 beschrieben ist, zuerst mehrere Inkorporationsschritte ausgeführt, könnte im anschliessenden Detektionsschritt das Fluoreszenzleuchten nicht mehr einem bestimmten Nukleotid zugeordnet werden. Dazu ist eine Methode des selektiven Auslesens notwendig, wie sie US 420 offenbart. In EP 412 fehlt jedoch jeglicher Hinweis auf eine derartige Methode, sie wird nicht einmal in Betracht gezogen. Für den Fachmann ist daher eindeutig, dass der Anspruch 1 auf eine abwechselnde Wiederholung der Schritte (a) und (b) gerichtet und auch darauf beschränkt ist.

Da eine solche abwechselnde Wiederholung in der US 420 unstrittig nicht offenbart ist, ist der Gegenstand von Anspruch 1 neu gegenüber dem Ausführungsbeispiel gemäss Fig. 8A und zugehöriger Beschreibung von US 420.

Erfinderische Tätigkeit

Ausgangspunkte («nächstliegender Stand der Technik»)

63.

Die Beklagte behauptet mangelnde erfinderische Tätigkeit ausgehend von WO 00/70073 (in der Folge **WO 073**), von WO 00/18957 (im Einspruchsverfahren D9, in der Folge **WO 957**), von Braslavsky et al., Sequence information can be obtained from single DNA molecules, PNAS 2003, 3960-3964 (in der Folge **Braslavsky et al. 2003**) und von WO 00/06770 (im Einspruchsverfahren D1, in der Folge **WO 770**).

Alle genannten Entgegenhaltungen beschlagen SBS-Verfahren und sind grundsätzlich als Ausgangspunkte für die Entwicklung, die zum beanspruchten Gegenstand führt, geeignet. Die Klägerin bestreitet denn auch nicht ausdrücklich, dass die erfinderische Tätigkeit ausgehend von jedem der genannten Entgegenhaltungen zu prüfen ist. Nachfolgend ist daher von jedem Ausgangspunkt zu prüfen, ob die Erfindung für den Fachmann naheliegend war.

Erfinderische Tätigkeit ausgehend von WO 00/70073

64.

In einem ersten Ansatz argumentiert die Beklagte mangelnde erfinderische Tätigkeit ausgehend von WO 073, und kombiniert dabei als Sekundärdokument mit der wissenschaftlichen Publikation Van Dijk et al., Combining

Optical Trapping and Single-Molecule Fluorescence Spectroscopy: Enhanced Photobleaching of Fluorophores; J. Phys. Chem. B, 2004, 6479-6484 (in der Folge **Van Dijk et al. 2004**).

Die Patentanmeldung WO 073 offenbart ein SBS-Verfahren und beansprucht ein solches auch ausdrücklich (S. 5:15-24; S. 10:3-6, Anspruch 1). Dabei werden bevorzugt markierte Nukleotidanaloga eingesetzt (siehe Anspruch 14). Fluoreszenzmarkierung ist nur eine der bevorzugten Möglichkeiten, das beschriebene Verfahren umzusetzen (z.B. Anspruch 15).

Für den jeweils vorzunehmenden einzelnen Schritt im SBS-Verfahren offenbart die WO 073 die Verwendung eines sogenannten «extension medium», das neben einem für die DNA-Polymerase geeigneten Puffer und den Nukleotidanaloga auch Dithiothreitol (1,4-Dimercapto-2,3-butandiol, DTT) enthält (S. 17:27-S. 18:2).

DTT, dies ist dem Fachmann bekannt, wirkt in wässrigen Lösungen als Reduktionsmittel und damit als Antioxidans.

Die WO 073 offenbart zu DTT nur, dass es Bestandteil des für den spezifisch offenbarten Typ der DNA-Polymerase («Sequenase» von ThermoFisher Scientific Inc.) geeigneten Mediums ist. Diese Offenbarung erfolgt nicht im spezifischen Zusammenhang mit Nukleotidanaloga mit Fluoreszenzlabel, diese werden erst danach beschrieben (S. 18:11-13 sowie 24-30). Damit offenbart WO 073 weder, welche Funktion das DTT in diesem Medium übernimmt, noch offenbart die Anmeldung, dass DTT irgendeinen Einfluss auf die Fluoreszenzdetektion haben könnte, und wenn ja welchen. Dennoch findet die Detektion in Anwesenheit dieses Mediums mit DTT statt (S. 18:1).

Damit unterscheidet sich der vom geltend gemachten Anspruch 1 beanspruchte Gegenstand von der Offenbarung der WO 073 dadurch, dass im Rahmen von Schritt (b) die Bestimmung der Identität des eingebauten fluoreszenzmarkierten Nukleotides in einem Puffer durchgeführt wird, der DTT, aber nicht Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält.

Die Zugabe eines derartigen Puffers hat gemäss Abs. [0013] und Abs. [0029] der EP 412 die technische Wirkung, dass der Signalverlust, der ansonsten bei wiederholten Zyklen erfolgt, verringert wird, indem der DNA-Matrizenstrang (Template Strand) vor Lichtschäden geschützt wird.

Dass diese technische Wirkung tatsächlich eintritt, hat die Klägerin im Erteilungsverfahren nachgewiesen. Diese Daten wurden im Einspruchsverfahren in Form einer Erklärung erneut eingereicht. Die Laboruntersuchung gemäss Tabelle 1 von Beilage 37 und 38 zur Klageantwort vergleicht über mehrere Zyklen das Fluoreszenzsignal in einem SBS-Verfahren, das wie beansprucht einen Puffer mit Ascorbinsäure verwendet, mit einem Puffer mit DTT nach dem Stand der Technik. Die nach 20 Zyklen verbleibende Signalintensität beträgt bei Verwendung eines DTT-Puffers nur ca. 65% gegenüber ca. 90% verbleibende Signalintensität bei einem Ascorbinsäure-Puffer. Die Verwendung von Ascorbinsäure führt auch zu einer besseren Genauigkeit des Sequenzierungsnachweises. Die Fehlerquote nach 35 Sequenzierungszyklen beträgt beim DTT-Puffer rund 1% und beim Ascorbinsäure-Puffer rund 0,35%.

Bereits die Einspruchsabteilung anerkannte ausgehend von den Daten von Beilage 38 zur Klageantwort einen technischen Effekt. Sie hat ihn aber offenbar nur in der Verringerung des Photobleachings gesehen, nicht spezifisch in dem besagten Schutz des DNA-Matrizenstrangs vor Lichtschäden bei wiederholten Zyklen.

Die Beklagte bestreitet die Resultate gemäss der Laboruntersuchung nicht als solche, d.h. sie bestreitet nicht, dass der DTT-Puffer zum besseren Fluoreszenzsignal und zur geringeren Fehlerquote führt. Sie merkt an, dass gemäss WO 073 bei Verwendung eines DTT-Puffers mindestens 14 Nukleotide erfolgreich inkorporiert werden können, d.h. mindestens 13 Zyklen durchgeführt werden können (unter Verweis auf Anspruch 1 i.V.m. Fig. 1A/C, Fig. 2, S. 16:22-23, S. 17:21-23). Akzeptiert man das, so ist es tatsächlich nicht erst die Erfindung gemäss EP 412, die ein SBS-Verfahren mit mehreren Zyklen ermöglicht. Aber die Erfindung ermöglicht verglichen mit der Verwendung eines DTT-Puffers und bei Annahme eines in beiden Fällen gleichen, noch akzeptablen Signalintensitätsverlusts *mehr* Zyklen und eine geringere Fehlerquote. Das objektive technische Problem kann daher nicht einfach in der Bereitstellung eines *alternativen* Puffers gesehen werden, wie das die Beklagte vorschlägt, denn das würde voraussetzen, dass das Unterscheidungsmerkmal keine technische Wirkung hat.

Die Beklagte formuliert das Problem zudem auch noch als die Verhinderung von Licht-induzierten Artefakten und der negativen Wirkungen von Photobleichung. Eine derart formulierte Aufgabe enthält bereits Hinweise

auf die Lösung, die der WO 073 nicht entnommen werden können. Damit würde eine unzulässige rückschauende Betrachtungsweise eingeführt.⁴⁵

Als objektiv zu lösendes technisches Problem muss damit die Bereitstellung eines verbesserten SBS-Verfahrens und eines Kits zur Verwendung in einem derartigen Verfahren, bei dem die Identität der eingebauten Nukleotide über mehrere Zyklen mit einer geringen Fehlerquote mit hoher Empfindlichkeit bestimmt werden kann, gesehen werden. Eine vergleichbare objektive Aufgabe wurde auch von der Einspruchsabteilung verwendet, dort allerdings ausgehend von WO 00/06770.

65.

Bei dem SBS-Verfahren, um das es in der Klagepatentschrift EP 412 geht, werden in jeder Inkorporationsphase, nachdem die Fluoreszenzmarkierung des zuletzt eingebauten und bereits identifizierten Nukleotides entfernt wurde, neue fluoreszenzmarkierte Nukleotide, die noch nie beleuchtet wurden, hinzugefügt und in den wachsenden DNA-Strang eingebaut. Das deutet darauf hin, dass Photobleichung ein geringeres Problem sein wird, denn jeder Fluorophor wird nur einmal zur Identifikation angeregt (beleuchtet).

Die Beklagte führt dazu aus, dass der Anspruch 1 nicht auf Verfahren beschränkt sei, bei denen in jeder Inkorporationsphase neue fluoreszenzmarkierte Nukleotide hinzugefügt werden. Es ist richtig, dass der Wortlaut des Anspruchs dies nicht ausdrücklich verlangt. Aber wie schon wiederholt festgehalten, ist der Anspruch eindeutig auf die Verwendung in einem SBS-Verfahren gerichtet, und in einem solchen Verfahren werden die fluoreszenzmarkierte Nukleotide jeweils nur einmal angeregt. Die im Anspruch verlangte Wiederholung der Inkorporations- und Detektionsphasen impliziert, dass in jeder Inkorporationsphase neue fluoreszenzmarkierte Nukleotide beigegeben werden, da sonst offensichtlich gar keine eindeutige Identifikation möglich wäre.

Die Beklagte behauptet weiter, bereits eine einmalige kurze Anregung von Fluorophoren könne zu Photobleichung führen. Unter Hinweis auf Song et al., Photobleaching Kinetics of Fluorescein in Quantitative Fluorescence Microscopy, Biophysical Journal 1995, 2588-2600 (in der Folge **Song et al.**

⁴⁵ Urteil BPatGer O2028_004 vom 14. Dezember 2020, E. 105 – «Laserflüssigkeitsstrahlenkungsverfahren».

1995) behauptet die Klägerin, Photobleichung könne nach wenigen Mikrosekunden eintreten.

Bei dem von Song et al. 1995 untersuchten Fluorophor handelt es sich um Fluorescein, das bekannt ist für sehr starke Photobleichung. Die Resultate von Song et al. 1995 sind daher nicht auf beliebige Fluorophore übertragbar; wenn der Fachmann etwas aus Song et al. 1995 lernt, dann in erster Linie, Fluorescein nicht in Anwendungen zu benutzen, bei denen es starker Lichtstrahlung ausgesetzt ist. Song et al. 1995 taugt nicht als Nachweis dafür, dass relevantes Photobleichen generell bereits bei einmaliger Anregung von wenigen Mikrosekunden ein Problem darstellt. Wie schnell ein Fluorophor gebleicht wird, hängt von der Intensität und der Dauer der Beleuchtung ab (vorn, E. 32). Es ist wohl möglich, eine derart intensive Beleuchtung zu wählen, dass der Fluorophor in Mikrosekunden gebleicht wird. Song et al. macht aber keine Aussage dazu, ob das für Fluorescein beobachtete Photobleichen einer Anwendung als Fluoreszenzmarkierung in einem SBS-Verfahren im Weg stehen würde; das behauptet die Beklagte auch nicht. Es ist entsprechend bei der Aktenlage davon auszugehen, dass der Fachmann im Wissen um die mögliche schädigende Wirkung der Einstrahlung bei einem SBS-Verfahren selbst bei Verwendung von Fluorescein eine Einstrahlung festlegen kann, die für die Identifikation genügt, aber nicht zu intensiv oder andauernd ist.

Van Dijk et al. 1995 beschlägt, wie bereits der Titel anzeigt, die Photobleichung von Fluorophoren. Der Fachmann würde dieses Dokument zur Lösung des objektiven Problems, ein SBS-Verfahren mit einer geringeren Fehlerquote bei der Bestimmung der Identität der eingebauten Nukleotide bereitzustellen, nicht beiziehen, weil er Photobleichen im Zusammenhang mit SBS-Verfahren ausgehend von der WO 073 gar nicht als Problem erkennt. Zudem beschlägt die Publikation Van Dijk et al. 1995, wie bereits aus Titel und Zusammenfassung ersichtlich, Probleme, die mit der intensiven Beleuchtung infolge des so genannten optischen «Trapping» im Zusammenhang stehen, und mit Photobleichung bei derartigen Verfahren. Bei den von Van Dijk et al. durchgeführten Experimenten wird ein mit einem ersten Laser («trapping laser») gehaltenes Molekül mit einem zweiten Laser zur Fluoreszenz angeregt (fluorescence excitation laser). Es wurde befürchtet, dass die hohe Intensität des «trapping lasers» zu verstärkter Photobleichung führen könnte. Van Dijk et al. 1995 führen in dem in der Replik RZ 288 angesprochenen überbrückenden Paragraphen auf Seite 6482, linke auf rechte Spalte (dieser Abschnitt geht bis zum ersten Satz auf Seite

6483 und schliesst Fig. 6 ein) in seinem Fall die Verringerung des Photobleachings auf die reduzierende Wirkung des Antioxidans auf das durch die doppelte Einstrahlung und Mehrfachanregung gebildete Radikalkation («dye cation») zurück. Diese Wirkung des Antioxidans hängt nicht von der Anwesenheit von Sauerstoff ab, und Van Dijk et al. 1995 schliessen, dass keine Triplett-Zustände (und somit auch nicht die Bildung von Singlett-Sauerstoff) involviert sind. Das Photobleaching, das Van Dijk et al. 1995 mit u.a. Ascorbinsäure verringern kann, ist also nicht das üblich verstandene Photobleaching von Fluorophoren, das typischerweise Singlett-Sauerstoff involviert. Die Fluoreszenzdetektion gemäss der WO 073 arbeitet nicht nach dem in Van Dijk et al. 1995 verwendeten Prinzip der doppelten Einstrahlung für Trapping. Auch deshalb würde der Fachmann Van Dijk et al. 1995 nicht beiziehen.

Selbst wenn der Fachmann das Dokument Van Dijk et al. 2004 ausgehend von WO 073 hinzuziehen würde, würde es nicht ohne erfinderische Tätigkeit zur Lösung des objektiven technischen Problems führen. Die Übertragbarkeit der Erkenntnisse aus Van Dijk et al. 2004 mit dem Verfahren gemäss WO 073 ist für den Fachmann nicht erkennbar. Der Fachmann weiss nicht, ob die im spezifischen Zusammenhang der Trapping-Technologie gefundenen Vorteile auch im Zusammenhang mit der einfachen Fluoreszenzdetektion in einem Verfahren gemäss der WO 073 erhalten werden können. Beim Verfahren gemäss der WO 073 geht es im Gegensatz zu Van Dijk et al. 2004 nicht darum, das gleiche System mehrfach oder kontinuierlich über lange Zeit anzuregen, sondern jeweils nach jedem Syntheseschritt (Zyklus) ein neues Fluoreszenzmolekül anzuregen. Noch weniger kann der Fachmann erkennen, dass diese Vorteile des Verfahrens gemäss Van Dijk et al. 2004 auch unter den spezifischen chemischen Bedingungen von SBS gemäss WO 073 erhalten werden können und vor allem auch die Schädigung des DNA-Einzelstrangs (Template) reduziert werden kann.

Die Kombination von WO 073 und Van Dijk et al. 1995 ist daher nicht naheliegend, weil der Fachmann ausgehend von WO 073 Van Dijk et al. 1995 nicht beiziehen würde, und wenn er es dennoch täte, würde der Fachmann nicht erkennen, dass die Ergebnisse von Van Dijk et al. 1995 auf die chemischen und physikalischen Bedingungen gemäss WO 073 übertragbar sind und die in der EP 412 beschriebenen unerwarteten Wirkungen zeigt.

Erfinderische Tätigkeit ausgehend von WO 00/18957

66.

In einem zweiten Ansatz argumentiert die Beklagte mangelnde erfinderische Tätigkeit ausgehend von WO 957, und kombiniert dabei als Sekundärdokument mit der wissenschaftlichen Publikation Dittrich et al., Photo bleaching and stabilization of fluorophores used for single-molecule analysis with one- and two-photon excitation, Appl. Phys. B 2001), 829-837 (in der Folge **Dittrich et al. 2001**).

67.

Die WO 957 betrifft ein Verfahren zur Amplifikation beziehungsweise zur Sequenzierung von Nukleinsäuren, wobei ein Kolonieprimer eingesetzt wird, der mit der Nukleinsäure hybridisiert, beide an einem Träger befestigt werden, und anschliessend die Nukleinsäure unter Ausbildung von Kolonien amplifiziert wird, sowie gegebenenfalls anschliessend eine Sequenzbestimmung an dieser Kolonie durchgeführt wird. Die Beklagte bezieht sich hinsichtlich der Offenbarung des Sequenzierverfahrens in der Tabelle der Klageantwort RZ 448 und in der Klageantwortbeilage 41 spezifisch auf Seite 31, Zeile 16 bis Seite 32, Zeile 8. Diese Passage offenbart sämtliche Merkmale des Anspruchs 1 der EP 412 mit Ausnahme des Merkmals, dass die Detektion in Anwesenheit eines Puffers durchgeführt wird, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon umfasst.

Es gibt dabei verschiedene Ausführungsbeispiele, unter anderem Beispiel 4, bei dem ein DNA-Template zusammen mit einem Oligonukleotid an einem Glasträger befestigt wird (S. 56:23-S. 66:26). Unter anderem wird dabei die Anzahl der durch das Template erzeugten Kopien jeder Kolonie durch Fluoreszenzdetektion überprüft, wobei aber nicht angegeben wird, wie dabei konkret vorgegangen wird.

Es gibt einen Hinweis, dass ein Anti-Bleichmittel («anti-bleaching reagent») eingesetzt wurde (S. 66:19-23), ohne dass erkennbar wäre, um was für ein chemisches System es sich dabei handelt. Im Zusammenhang mit diesem Unterschied ist festzuhalten, dass die einzige Textstelle mit dem Hinweis auf ein Anti-Bleichmittel bei einer Fluoreszenzdetektion bei Beispiel 4 gegeben wird, und bei Beispiel 4 geht es nicht um ein Sequenzierverfahren mit den anspruchsgemässen Schritten, sondern nur um die Fluoreszenzbestimmung der Anzahl Kopien in jeder Kolonie. Eine Sequenzierung im Zusammenhang mit Fluoreszenzdetektion wird bei diesem Beispiel nicht erwähnt.

Die Offenbarung des Anti-Bleichmittels in WO 957 erfolgt daher nicht im Zusammenhang mit einem SBS-Verfahren. Es fehlen die anspruchsgemässen Schritte (a) Inkorporation und (b) Detektion.

Die Beklagte gibt nicht an warum die im Rahmen von Beispiel 4 im Zusammenhang mit einer Bestimmung der Anzahl Kopien einer Kolonie verwendete Fluoreszenzdetektion mit einem Anti-Bleichmittel gleichermaßen Anwendung finden kann oder soll, wenn eine Sequenzbestimmung gemäss besagter Passage von Seiten 31/32 durchgeführt werden soll.

Damit ist dem Dokument WO 957 keine unmittelbare und eindeutige Offenbarung eines Anti-Bleichmittels während einer zyklischen Sequenzbestimmung zu entnehmen.

Die Entgegenhaltung WO 957 ist daher weiter weg von der beanspruchten Erfindung als WO 073, weil das von WO 957 offenbarte Sequenzierverfahren überhaupt kein Antioxidans oder Sauerstofffänger mitverwendet, noch weniger unter Verwendung einer Pufferlösung, die das Antioxidans oder den Sauerstofffänger enthält. Dennoch lässt sich als objektive Aufgabe ausgehend von WO 957 die gleiche Aufgabe wie ausgehend von WO 073 formulieren, nämlich die Bereitstellung eines verbesserten Sequenzierverfahrens und eines Kits zur Verwendung in einem derartigen Verfahren, bei dem die Identität der eingebauten Nukleotide über mehrere Zyklen mit einer geringen Fehlerquote mit hoher Empfindlichkeit bestimmt werden kann.

68.

Die wissenschaftliche Publikation Dittrich et al. 2001 ist aus dem Gebiet der Physik, auch was das Publikationsorgan Applied Physics B anbelangt, und betrifft entsprechend allgemeine physikalisch-spektroskopische Forschung. Es wird zwar im Zusammenhang mit der beschriebenen Einzelmolekül-Fluoreszenzspektroskopie auf Anwendungen im Bereich der Biologie allgemein hingewiesen (S. 829). Hinweise auf spezifische biologische Systeme, für die die Resultate dieser Publikation relevant sein könnten, gibt es aber nicht. Insbesondere gibt es keine Hinweise auf Fluoreszenzmessungen an entsprechend markierten, geschweige denn laufend synthetisierten, DNA-Molekülen oder SBS-Techniken.

Die Publikation adressiert gemäss Zusammenfassung Probleme, die im Zusammenhang mit Einzelmolekül-Fluoreszenzspektroskopie, insbeson-

dere konfokale Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie (FCS) und Zwei-quantenanregung stehen. Bei den durchgeführten Experimenten geht es immer um Zweiquantenanregung.

Gemäss ständiger Rechtsprechung des europäischen Patentamts, der diesbezüglich gefolgt wird, berücksichtigt der Fachmann naheliegend Dokumente des gleichen Gebiets wie das Ausgangsdokument, der benachbarten Gebiete sowie Dokumente von übergeordnetem generellerem Gebiet, wenn dort die gleichen oder ähnlichen Probleme angesprochen werden.⁴⁶

Es handelt sich bei der Publikation Dittrich et al. 2001 jedoch weder um eine Publikation des gleichen Gebietes wie jenes des Ausgangsdokuments, noch eines benachbarten Gebietes oder eines übergeordneten Gebietes mit gleicher oder ähnlicher Fragestellung. Die Fluoreszenzdetektion gemäss der WO 957 arbeitet auch nicht nach dem in Dittrich et al. 2001 verwendeten Prinzip der Zweiquantenanregung oder der FCS.

Bei der Suche nach der Lösung der objektiven technischen Aufgabe gibt es entsprechend für den Fachmann keine Motivation, ein Dokument wie Dittrich et al. 2001 beizuziehen, denn im Ausgangsdokument wird das Problem von Photobleichung bei einem sequenziellen Syntheseverfahren zur Sequenzierung nicht angesprochen, und aus den in E. 65 genannten Gründen würde der Fachmann das Problem der Photobleichung im Zusammenhang mit SBS-Verfahren gar nicht als solches erkennen.

Bereits der Bezug des Dokuments Dittrich et al. 2001 würde entsprechend erfinderische Tätigkeit erfordern.

Selbst wenn der Fachmann die Entgegenhaltung Dittrich et al. 2001 ausgehend von WO 957 hinzuziehen würde, gäbe es keinen Hinweis, ohne erfinderische Tätigkeit zur beanspruchten Lehre zu gelangen.

Zunächst müsste der Fachmann ausgehend von der WO 957 erkennen, dass die Zugabe des Anti-Bleichmittels für die Fluoreszenzdetektion aus dem Beispiel 4 auch im Zusammenhang mit dem im gleichen Dokument an besagter Stelle von Seiten 31/32 offenbarten Sequenzierungsverfahren

⁴⁶ T 176/84 vom 22. November 1985, Leitsatz; T 195/84 vom 10. Oktober 1985, Leitsatz.

mit Zyklen mit fluoreszenzmarkierten DNA-Einzelsträngen Anwendung finden könnte.

Dazu gibt es keine Hinweise, und solche Hinweise werden von der Beklagten auch nicht vorgetragen.

Zudem ist die Übertragbarkeit der Erkenntnisse aus Dittrich et al. 2001 auf ein Verfahren gemäss der WO 957 für den Fachmann nicht erkennbar. Der Fachmann weiss nicht, ob die im spezifischen Zusammenhang der Zwei-quantenanregung oder der FCS-Technologie gefundenen Vorteile auch im Zusammenhang mit der einfachen Fluoreszenzdetektion in einem Verfahren gemäss der WO 957 erhalten werden können. Beim Verfahren gemäss der WO 957 (das aber wie dargelegt bereits durch eine Kombination von mehreren Textstellen im Ausgangsdokument zu konstruieren wäre) geht es im Gegensatz zu Dittrich et al. 2001 nicht darum, das gleiche System mehrfach oder kontinuierlich über lange Zeit anzuregen, sondern jeweils nach jedem Syntheseschritt (Zyklus) ein neues Fluoreszenzmolekül anzuregen.

Noch weniger kann der Fachmann erkennen, dass diese Vorteile von Dittrich et al. 2001 auch unter den spezifischen chemischen Bedingungen eines zyklischen Synthese- und Sequenzierungsverfahrens im Sinne von SBS-Verfahren erhalten werden können, und vor allem auch nicht, dass die Schädigung des DNA-Einzelstrangs (Template) reduziert werden kann.

69.

Die Beklagte verweist im Zusammenhang mit dem Angriff ausgehend von WO 957 auch auf Van Dijk et al. 2004 und auf Song et al. 1995.

Abgesehen davon, dass substanziierte Verweise auf spezifische Textstellen in Van Dijk et al. 2004 und Song et al. 1995 fehlen, gilt das vorne im Zusammenhang mit der Offenbarung von van Dijk et al. 2004 und seiner Kombination mit dem Ausgangsdokument WO 073 dargelegte für die Kombination von Van Dijk et al. 2004 mit WO 957 *mutatis mutandis*. Der Fachmann würde auch ausgehend von der WO 957 nicht ohne erfinderische Tätigkeit auf dieses Sekundärdokument zurückgreifen, weil in diesem in einem völlig anderen Gebiet eine andere Detektionstechnologie beschrieben wird.

Dem Dokument Song et al. 1995 kann weder ein Hinweis auf Ascorbinsäure entnommen werden, noch Hinweise auf einen Detektionspuffer im Zusammenhang mit fluoreszenzmarkierter DNA, geschweige denn einen Hinweis auf SBS-Verfahren.

Ausgehend von WO 957 kombiniert mit Dittrich et al. 2001, Van Dijk et al. 2004 oder Song et al. 1995 beruht der beanspruchte Gegenstand deshalb auf erfinderischer Tätigkeit.

Erfinderische Tätigkeit ausgehend von Braslavsky et al. 2003

70.

In einem dritten Ansatz argumentiert die Beklagte mangelnde erfinderische Tätigkeit ausgehend von Braslavsky et al. 2003 und kombiniert dabei als Sekundärdokument mit der wissenschaftlichen Publikation Van Dijk et al. 2004 oder mit Dittrich et al. 2001.

71.

Die wissenschaftliche Publikation Braslavsky et al. 2003 beschreibt ein Verfahren zur Bestimmung der Sequenzinformation von DNA an einzelnen Molekülen (Titel). Dabei wird so vorgegangen, dass der zu untersuchende einzelsträngige DNA-Abschnitt mit einem mit Cy3-fluoreszenzmarkierten Primer gepaart wird und anschliessend an einer Oberfläche immobilisiert wird (Kapitel «Sample Preparation»).

Für die Sequenzierung werden zunächst die an der Oberfläche befestigten DNA-Abschnitte über die Einstrahlung mit grünem Laserlicht lokalisiert (das grüne Laserlicht aktiviert die Fluoreszenz von Cy3 am Primer) und anschliessend wird die Fluoreszenzmarkierung am Primer wiederum durch Einstrahlung mit dem grünen Laser gebleicht, d.h. die Fluoreszenzmarkierung am Primer sozusagen «gelöscht» (Kapitel beginnend im unteren Absatz der rechten Spalte auf S. 3961 sowie Fig. 3a).

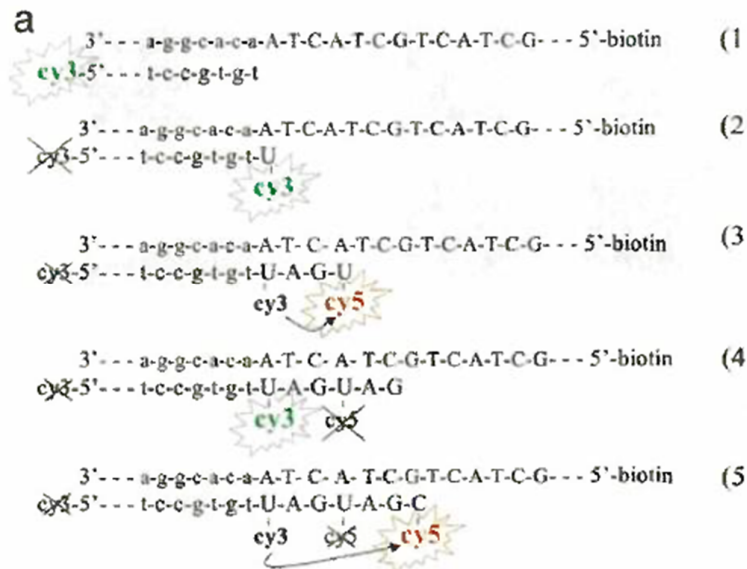


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Verdoppelung des Einzelstrangs während der ersten Schritte der Sequenzierung (Fig. 3a aus Braslavsky et al. 2003)

Anschliessend wird ein mit Cy3-fluoreszenzmarkiertes Nucleotid-Triphosphat zusammen mit Polymerase zugegeben, bis es direkt oder indirekt am Primer und gepaart angebunden an den DNA-Abschnitt eingebaut ist (vgl. Fig. 3a Zeile 2). Danach wird die Kette bis zum nächsten A oder G im Einzelstrang (Template) verlängert und umgestellt auf ein komplementäres Cy5-fluoreszenzmarkiertes Nucleotid-Triphosphat. Dessen erfolgter Einbau wird ebenfalls über die Einstrahlung mit grünem Laser detektiert, wobei aber die Fluoreszenz des Cy5-Farbstoffs nicht direkt angeregt wird, sondern zunächst der Cy3-Farbstoff des ersten Cy3-fluoreszenzmarkierten Nucleotid-Triphosphats als Spender angeregt, die Anregung lokal übertragen auf den neu eingebauten Cy5-Farbstoff (über Einzelpaar-Foerster-Energieübertragung) und die Fluoreszenz von letzterem zur Identifikation detektiert wird (vgl. Fig. 3a Zeile 3). Um die Photobleichung zu verringern, wird bei jeder grünen Bestrahlung – ausser bei der absichtlichen Löschung des Cy3-Primers – ein Sauerstoffabsorptionssystem («oxygen scavenging system») hinzugefügt. Der Cy5-Akzeptor fluoresziert nach Aufnahme der Anregungsenergie vom Cy3-Donor, was die Identifikation des eingebauten Nucleotids ermöglicht. Bei Braslavsky et al. 2003 wird also der Cy3-Donor bei jedem Zyklus, der den Einbau eines Cy5-markierten Nucleotids beinhaltet, in Anwesenheit des Sauerstoffabsorptionssystems mit Grün belichtet. Der ständig vorhandene Cy3-Donor wird also mehrmals mit Grün belichtet. Der Cy5-Akzeptor jedes neu eingebauten Nucleotids wird bei dessen Identifikation nicht mit rotem Laserlicht belichtet, er wird stattdessen

mittels der Einzelpaar-Foerster-Energieübertragung vom belichteten Cy3-Donor zur Fluoreszenz angeregt (vg. Fig. 3a Zeilen 2 und 3). Erst nach erfolgter Identifikation jedes neu eingebauten Cy5-markierten Nukleotids wird sein Cy5-Akzeptor durch Bleichen mit rotem Laserlicht in Abwesenheit des Sauerstoffabsorptionssystems zerstört. Jeder neu eingebaute Cy5-Akzeptor wird also nur einmal mit Grün belichtet und anschliessend nur einmal mit Rot belichtet (vgl. Fig. 3a Zeile 4). Der ständig vorhandene Cy3-Donor erfährt bei dieser Zerstörung des Cy5-Donors die rote Belichtung mit, soll aber gegenüber rotem Licht unempfindlich sein. Angaben zur chemischen Natur des Sauerstoffabsorptionssystems werden keine gemacht, sondern nur ein Hinweis auf eine Literaturstelle (ref. 27) gegeben.

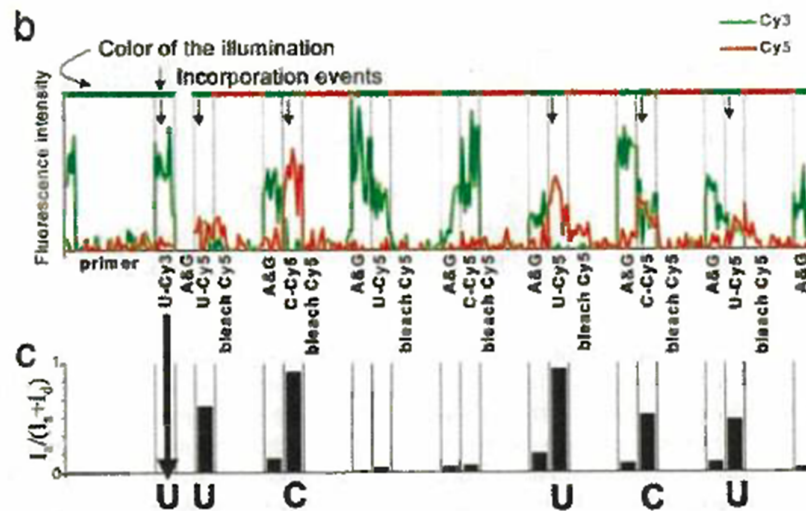


Fig. 3. Sequencing single molecules with FRET. (a) Schematic illustrating extension of the template through the first few steps of sequencing. (b) Intensity trace from a single template molecule through the entire session. The green and red lines represent the intensity of the Cy3 and Cy5 channels, respectively. The label at each column indicates the last nucleotide to be incubated, and successful incorporation events are marked with an arrow. (c) FRET efficiency as a function of the experimental epoch.

Abbildung 10: Fig. 3b und c aus Braslavsky et al. 2003

Der von der Klägerin in der Replik RZ 304 behauptete Widerspruch zwischen dem in diesem Dokument erwähnten Bleichen und der Anwesenheit eines Sauerstoffabsorptionssystems während der Einstrahlung mit grünem Laserlicht bei den Identifikationsschritten mit Einzelpaar-Foerster-Energieübertragung gibt es entsprechend nicht, denn absichtliches Bleichen erfolgt bei Einstrahlung mit grünem Laser nur für den Cy3-Farbstoff am Pri-

mer für die Lokalisierung des Templates und anschliessend bei Einstrahlung mit grünem Laser nicht mehr. Das absichtliche Bleichen in den folgenden Schritten erfolgt durch Einstrahlung mit rotem Laser gezielt nur für die selektive Löschung der Cy5-Farbstoffe. Anwesenheit des Sauerstoffabsorptionssystems beim Belichten mit Grün einerseits und Bleichen mit Rot andererseits betreffen verschiedene Unterschritte innerhalb des einzelnen Zyklus. Braslavsky et al. 2003 setzt innerhalb jedes einzelnen Zyklus beim Belichten mit Grün ein erstes Medium mit Sauerstoffabsorptionssystem und beim anschliessenden Belichten mit Rot ein zweites Medium ohne Sauerstoffabsorptionssystem ein.

Somit offenbart Braslavsky et al. 2003 alle Merkmale des geltend gemachten Anspruchs 1, mit der Ausnahme, dass der Detektionsschritt nicht in einer Pufferlösung mit Ascorbinsäure oder einem Salz davon ausgeführt wird, sondern in Anwesenheit eines nicht näher bestimmten Sauerstoffängers (Die Referenz 27 aus Braslavsky et al. 2003 wurde von der Klägerin als Beilage 60 verspätet eingereicht und wird weder als echtes noch als unechtes Novum berücksichtigt).

Im Ausgangsdokument Braslavsky et al. 2003 wird die Zugabe eines Sauerstoffängers nicht nur erwähnt, sondern auch experimentell umgesetzt. Es fehlen aber Angaben dazu, ob die Signalintensität über mehrere Zyklen stabil bleibt und wie hoch die Fehlerquote nach mehreren Zyklen ist. Wie vorne, E. 644 dargelegt, führt die Zugabe spezifisch von Ascorbinsäure zu einer geringeren Fehlerquote und zu einem geringeren Signalintensitätsverlust über mehrere Zyklen.

Entsprechend lautet die zu lösende Aufgabe auch hier, ein verbessertes Sequenzierverfahren und ein entsprechendes Kit zur Verwendung in einem solchen Sequenzierverfahren bereitzustellen, bei dem die Identität der eingebauten Nukleotide über mehrere Zyklen mit einer geringen Fehlerquote mit geringerem Signalintensitätsverlust bestimmt werden kann.

72.

Van Dijk et al. 2004 beschäftigt sich ebenfalls mit der Verhinderung von Photobleichen bei Fluoreszenz, und vergleicht dabei verschiedene Möglichkeiten für deren Verhinderung, konkret Entgasen, Zugabe von DTT sowie Zugabe von Ascorbinsäure (siehe insbesondere Tabelle 1). Dabei ist aber festzuhalten, dass die Resultate für den verwendeten speziellen Aufbau gegeben werden, bei dem nicht einfach nur Fluoreszenz ausgelöst wird, sondern bei dem ganz gezielt mit zwei Lasern gearbeitet wird, eben

mit einem Laser zur Lokalisierung des Farbstoffs («trapping laser») und mit einem Fluoreszenz auslösenden Anregungslaser («fluorescence excitation laser»). Es wird ausdrücklich ausgeführt, dass die Resultate für diese spezielle Situation gegeben werden (S. 6480, linke Spalte, 2. Absatz).

Geht man davon aus, dass ausgehend von Braslavsky et al. 2003 der Fachmann das Dokument Van Dijk et al. 2004 naheliegend beiziehen würde, so würde er aus diesem Dokument erkennen, dass er als «oxygen scavenger» entweder Ascorbinsäure oder DTT einsetzen kann. Für die speziellen Bedingungen mit den zwei Lasern scheinen beide Systeme Ascorbinsäure und DTT geeignet zu sein. Angesichts der unterschiedlichen Konzentrationen ist aber nicht eindeutig klar, welches der beiden Systeme effektiv wirksamer ist.

Ausgehend von Braslavsky et al. 2003 *könnte* damit der Fachmann tatsächlich die Ascorbinsäure aus Van Dijk et al. 2004 als Sauerstoffabsorptionssystem in Betracht ziehen. Er *würde* dies aber nicht, weil er einerseits erkennt, dass es keine eindeutige Präferenz für Ascorbinsäure in Van Dijk et al. 2004 gibt, und weil andererseits nicht klar ist, ob die Verhinderung von Photobleichen unter den speziellen Bedingungen der Einstrahlung mit zwei Lasern gemäss Van Dijk et al. 2004 auf die Situation der einfachen Einstrahlung mit FRET gemäss Braslavsky et al. 2003 übertragbar ist.

Im Zusammenhang mit der Kombination dieser beiden Dokumente ist nun entscheidend, dass, wie vorne in E. 64 dargelegt, nachgewiesen werden konnte, dass nicht nur ein gegebenenfalls auftretendes Photobleichen, sondern eben und vor allem auch eine Photodamage, d. h. eine Schädigung des DNA-Template, durch die Zugabe von Ascorbinsäure verhindert werden kann.

Eine solche Wirkung wird in keinem der beiden Dokumente erwähnt und ergibt sich auch nicht implizit aus einem der Dokumente. Diese zusätzliche Wirkung wird entsprechend auch durch keines der beiden Dokumente nahegelegt.

Es stellt sich dann die Frage, ob dieser zusätzliche Effekt nur als Bonuseffekt qualifiziert, wie die Beklagte in der Duplik RZ 135 meint. Der Rechtsprechung des europäischen Patentamts folgend kann das Vorliegen von erfinderischer Tätigkeit wegen eines Bonuseffekts nur dann verneint werden, wenn eine Einbahnstrassensituation vorliegt, d.h. wenn für die unter Berücksichtigung der Primärüberlegungen getroffene Auswahl für den

Fachmann nur eine einzige Möglichkeit bestand, und wenn dann die zusätzlich geltend gemachte Wirkung automatisch auftritt.⁴⁷

Vorliegend hiesse das, dass ein Bonuseffekt gegeben wäre, wenn für den Fachmann ausgehend vom Primärdokument Braslavsky at al. 2003 bei Kombination mit Van Dijk at al. 2004 die Auswahl von Ascorbinsäure für die Verhinderung von Photobleichen die einzig ernsthaft in Betracht gezogene von verschiedenen Möglichkeiten darstellt (Einbahnstrassensituation), und der zusätzliche Effekt der Verhinderung von Photodamage dann gewissermassen als Begleiterscheinung automatisch auftritt.

Dies ist aber wie vorstehend dargelegt nicht der Fall, denn der Fachmann würde ausgehend von Braslavsky at al. 2003 bei Kombination mit Van Dijk at al. 2004 nicht allein die Verwendung von Ascorbinsäure ernsthaft in Betracht ziehen, sondern genauso DTT. Eine eindeutige Präferenz für Ascorbinsäure ist nicht erkennbar.

Erfinderische Tätigkeit ausgehend von WO 00/70073, WO 00/18957 oder Braslavsky et al.

73.

In einem vierten Ansatz argumentiert die Beklagte mangelnde erfinderische Tätigkeit ausgehend von WO 073, WO 957 oder Braslavsky et al. 2003, und kombiniert dabei als Sekundärdokument mit WO 02/086165 (in der Folge **WO 165**) oder WO 2004/085546 A1 (in der Folge **WO 546**), oder Parshad et al., Fluorescence light-induced chromosome damage and its prevention in mouse cells in culture, PNAS 1978, S. 1830-33 (in der Folge **Parshad et al. 1978**).

74.

Aus den, E. 70-72 ergibt sich, dass von den drei im vierten Ansatz vorgebrachten Ausgangsdokumenten die Entgegenhaltung Braslavsky et al. 2003 der geeignetste Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit ist, da in diesem Dokument konkret ein repetitives Sequenzierverfahren mit Fluoreszenzdetektion einzelner eingebauter Nukleotide beschrieben wird, und die Zugabe eines «oxygen scavenger systems» zur Verhinderung von Photobleichen beschrieben wird.

⁴⁷ T 192/82 vom 22. März 1984, Leitsatz, sowie T 1936/13 vom 27. Juni 2017, E. 2.4.3.

Die folgende Diskussion beschränkt sich deshalb auf die Diskussion ausgehend von Braslavsky et al. 2003.

Zu Unterschied und objektiver Aufgabe ausgehend von diesem Dokument sei auf die Diskussion vorne verwiesen, d.h. die zu lösende Aufgabe besteht darin, ein verbessertes Sequenzierverfahren und ein entsprechendes Kit zur Verwendung in einem solchen Sequenzierverfahren bereitzustellen, bei dem die Identität der eingebauten Nukleotide über mehrere Zyklen mit einer geringen Fehlerquote mit hoher Empfindlichkeit bestimmt werden kann.

75.

Die Frage, ob der Fachmann ausgehend von Braslavsky et al. 2003 oder WO 073 die WO 165 beiziehen würde, kann offenbleiben, denn geht man davon aus, dass er das Dokument beiziehen würde, würde er aus diesem Dokument nicht mehr als auf Seite 12, letzter Absatz überbrückend und auf die nächste Seite eine lange Liste von möglichen Antioxidantien entnehmen. Dabei wird Ascorbinsäure in dieser langen Liste ohne besondere Bevorzugung erwähnt.

Wie vorne dargelegt (E. 64), gibt es den zusätzlichen unerwarteten Effekt der Verhinderung von Photodamage. Auch bei Berücksichtigung von WO 165 liegt ausgehend von Braslavsky et al. 2003 kein Bonuseffekt vor, denn wie bei der Kombination mit Van Dijk et al. 2004 (hier sogar noch eindeutiger) liegt keine Einbahnstrassensituation vor, da in der WO 165 Ascorbinsäure ohne Bevorzugung in einer langen Liste genannt wird.

Entsprechend kann die Kombination von Braslavsky et al. 2003 oder WO 073 mit WO 165 die beanspruchte Erfindung nicht nahelegen.

76.

Analog gilt dies auch für die WO 546. Auch bei diesem Dokument geht es nur um die Verringerung von Photobleichung, nicht um Photodamage. Auch hier findet sich auf Seite 9 nur eine lange Liste von möglichen Mitteln zur Verhinderung der Fluoreszenzintensität und der von der Beklagten zusätzlich angezogene Anspruch 35 ist, insbesondere bei Betrachtung der Ansprüche 33-35, nichts anderes als diese Liste, und in dieser Liste wird Ascorbinsäure ohne besondere Bevorzugung erwähnt.

Aus den im Zusammenhang mit der WO 165 dargelegten Gründen beruht auch bei Bezug von WO 546, sofern dieser überhaupt erfolgen würde, der

Gegenstand des geltend gemachten Anspruchs auf erfinderischer Tätigkeit.

77.

Auch beim Dokument Parshad et al. 1978 kann offenbleiben, ob der Fachmann dieses Dokument hinzuziehen würde. Wenn er dies täte, würde er feststellen, dass es hier um fluoreszenzinduzierte Chromosomenschädigung geht, und nicht um ein Sequenzierverfahren wie im Ausgangsdokument.

Dieses Dokument beschäftigt sich mit der Beschädigung von Chromatiden in Zellen in einem speziellen Medium durch Fluoreszenzlicht bei einer Bestrahlungsdauer von 20 Stunden (siehe Zusammenfassung). Dies bedeutet, dass es in diesem Dokument um eine völlig andere Technologie geht als bei jedem der von der Beklagten verwendeten Ausgangsdokumente. Es geht nicht um ein Sequenzierverfahren und schon gar nicht um eines, bei dem Fluoreszenzfarbstoffe für die Sequenzierung in die DNA eingebaut werden.

Damit gehört das Dokument Parshad et al. 1978 weder zum gleichen Gebiet wie die Ausgangsdokumente, noch zu einem benachbarten Gebiet noch zu einem übergeordneten generellen Gebiet mit der gleichen Zielsetzung. Der Fachmann würde entsprechend dieses Dokument als Sekundärdokument nicht ohne erfinderisch tätig zu sein beiziehen.

Selbst wenn es beiziehen würde, würde er dann feststellen, dass er daraus keine sinnvollen Erkenntnisse für die Verbesserung der Lehre des Ausgangsdokuments gewinnen kann. Bei einem Sequenzierverfahren mit Einbau von Bausteinen mit Fluoreszenzfarbstoffen werden die einzelnen und isolierten Moleküle optisch ausgelesen, wobei kurzzeitig für die Identifikation angestrahlt wird und die Fluoreszenz detektiert wird. Im Gegensatz dazu wird in diesem Sekundärdokument Parshad et al. 1978 nicht mit Licht zur Erzeugung von *Fluoreszenz in der Probe* angeregt, sondern vielmehr wird *als Lichtquelle eine Fluoreszenzlichtquelle* eingesetzt. Obwohl der Titel glauben machen könnte, dass es im Sekundärdokument um etwas Ähnliches geht wie im Primärdokument, ist das bei genauer Betrachtung überhaupt nicht der Fall, weil im Sekundärdokument die Einstrahlung nicht mit dem Ziel der Erzeugung von Fluoreszenz erfolgt.

Weiter werden in diesem Sekundärdokument nicht einzelne Stränge durch kurzzeitige Einstrahlung analysiert, sondern es wird geschaut, inwiefern

eine kontinuierliche Einstrahlung über eine Zeitdauer von 20 Stunden, wie sie in einem Sequenzierverfahren offensichtlich niemals zur Anwendung käme, Chromatiden in einer Zelle, d. h. in ihrem natürlichen, in entsprechende Proteine und andere Biomoleküle eingebetteten, Umfeld auf diese Einstrahlung reagieren. Dass die Wirkung von Ascorbinsäure in diesem völlig anderen Umfeld auch nur schon ähnlich sein könnte, wie wenn Ascorbinsäure bei einem Sequenzierverfahren eingesetzt würde, kann nicht erkannt werden.

Eine direkte Übertragbarkeit von Erkenntnissen aus diesem Sekundärdokument auf das Verfahren gemäss Primärdokument kann der Fachmann entsprechend nicht annehmen. Ausgehend vom Dokument Braslavsky et al. 2003 und auf der Suche nach einem geeigneten Sauerstoffabsorptionssystem würde der Fachmann beim Blick in dieses Sekundärdokument nicht ohne erfinderische Tätigkeit erkennen, dass die dort in einem anderen Zusammenhang eingesetzt Ascorbinsäure als Sauerstoffabsorptionssystem im Verfahren gemäss Ausgangsdokument besonders vorteilhaft wäre.

Entsprechend kann auch die Kombination mit Parshad et al. 1978 die beanspruchte Erfindung nicht nahelegen.

Erfinderische Tätigkeit ausgehend von WO 00/06770

78.

In einem fünften Ansatz argumentiert die Beklagte mangelnde erfinderische Tätigkeit ausgehend von WO 770 und kombiniert dabei als Sekundärdokument mit Van Dijk et al. 2003 oder Dittrich et al. 2001. Sie bezieht sich dabei wesentlich auf die Ausführungen in der Entscheidung der Einspruchsabteilung.

79.

Die WO 770 beschreibt eine Vorrichtung für die Einzelmolekülspektroskopie, bei der die einzelnen Moleküle an einem stationären Träger fixiert sind (Zusammenfassung und Anspruch 1 sowie Seite 5:25). Die einzelnen Moleküle werden fluoreszenzmarkiert und es wird beschrieben, dass die Technologie für ein Sequenzierverfahren von Polynukleotiden eingesetzt werden kann (S. 9:3-23). Dabei weist das Verfahren an einer Template-Nukleinsäure folgende, sich wiederholende Schritte auf: Einbau eines fluoreszenzmarkierten Nukleotids zu einem komplementären Strang und optische Bestimmung des eingebauten Systems nach Entfernung der fluoreszenz-

markierten Reagenzien (S. 9:11-23). Um nachzuweisen, dass die Fluoreszenz durch ein einzelnes Molekül verursacht wird, wird auf den auf Photobleichung zurückzuführenden Signalabfall abgestellt (S. 15:23-28 sowie S. 17:16-25).

Damit unterscheidet sich der beanspruchte Gegenstand, wie dies in der Entscheidung der Einspruchsabteilung vom 30. November 2015 korrekt festgehalten wird, von der Offenbarung der WO 770 dadurch, dass die Bestimmung der Identität der eingebauten Nukleotide in einem Puffer durchgeführt wird, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält.

80.

Die Zugabe von Ascorbinsäure führt nachweislich dazu, dass das Fluoreszenzsignal in einem SBS-Verfahren auch über mehrere Zyklen stabil bleibt und Fehlerquote bei der Identitätsbestimmung daher sinkt (vorne, E. 64).

Die WO 770 offenbart Fluoreszenzdetektion, nicht aber, dass das Fluoreszenzsignal über mehrere Zyklen durch die Zugabe von irgendwelchen Chemikalien verbessert werden könnte. Im Gegenteil, bei der WO 770 beruht die Detektion gerade darauf, dass die Photobleichung dazu verwendet wird, das Nutzsignal (eines einzelnen Moleküls) vom Störsignal (mehrerer Moleküle) zu unterscheiden.

Wegen der nachgewiesenen technischen Wirkung kann die Aufgabe nicht als Bereitstellung einer Alternative formuliert werden. Sie kann aber auch nicht formuliert werden als Bereitstellung einer höheren Signalintensität über mehrere Zyklen, da eine derartige Fragestellung bereits einen Hinweis gibt, der der WO 770 nicht entnommen werden kann.

Die zu lösende Aufgabe besteht daher darin, ein verbessertes Sequenzierverfahren und ein entsprechendes Kit zur Verwendung in einem derartigen Verfahren bereitzustellen, bei dem die Identität der eingebauten Nukleotide auch über mehrere Zyklen mit geringer Fehlerquote mit hoher Empfindlichkeit bestimmt werden kann (so ähnlich auch die Einspruchsabteilung).

81.

Aus den bereits ausführlich dargelegten Gründen hat der Fachmann keine Motivation, überhaupt Van Dijk et al. 2004 beizuziehen, um die technische Aufgabe zu lösen. Bei SBS-Verfahren stellt sich das Problem der Photobleichung – bei angemessen eingestellter Lichtintensität – gar nicht, entsprechend würde der Fachmann auch keine Massnahmen zur Reduktion der Bleichung in Betracht ziehen.

Selbst wenn der Fachmann das Dokument Van Dijk et al. 2004 ausgehend von WO 770 hinzuziehen würde, würde nicht ohne erfinderische Tätigkeit zur beanspruchten Lehre gelangen.

Die Kompatibilität der Erkenntnisse des Dokuments Van Dijk et al. 2004 mit dem Verfahren gemäss WO 770 ist für den Fachmann nicht erkennbar. Im Gegenteil, die WO 770 lehrt explizit vom Dokument Van Dijk et al. 2003 weg («teaching away»). Bei der WO 770 geht es darum, gezielt Photobleichung dafür zu nutzen, das Signal der einzelnen markierten Nukleotide im einzelnen Molekül von Hintergrundsignalen zu unterscheiden. Die Zugabe eines Mittels zur Verhinderung von Photobleichung liefere diesem Prinzip genau zuwider, entsprechend würde der Fachmann das Dokument Van Dijk et al. 2003 bei der Suche nach einer Lösung zum obigen Problem verwerfen.

Auch die wissenschaftliche Publikation Dittrich et al. 2001 gilt dasselbe wie für Van Dijk et al. 2003. Da Photobleichung kein Problem darstellt, würde der Fachmann diese Publikation nicht beiziehen. Die Kompatibilität der Erkenntnisse des Dokuments Dittrich et al. 2001 mit dem Verfahren gemäss WO 770 ist für den Fachmann zudem nicht erkennbar. Im Gegenteil, die WO 770 lehrt aus den bei der Diskussion von Van Dijk et al. 2003 genannten Gründen von Dittrich et al. 2001 weg.

82.

Zusammenfassend beruht der Gegenstand der geltend gemachten Ansprüche 1 und 15 der EP 412 auf erfinderischer Tätigkeit.

Verletzung

83.

Die Beklagte hat in der Klageantwort darzulegen, welche Tatsachenbehauptungen der Klägerin im Einzelnen anerkannt oder bestritten werden (Art. 222 Abs. 2 ZPO).

Klagepatent EP 578

84.

In der Klageantwort bestreitet die Beklagte unter dem Titel «die angegriffenen Nukleotide, Reagenzien-Kits und Verfahren verletzen EP 578 nicht» ausschliesslich, dass die von der Klägerin vorgebrachten *Beweismittel* tauglich seien, eine Verletzung nachzuweisen. Auch in der Duplik, unter

dem Titel «keine Verletzung von EP 578», bestreitet die Beklagte ausschliesslich, dass die Klägerin *bewiesen* habe, dass das Klagepatent 578 verletzt sei (Duplik RZ 41 ff.; exemplarisch der Titel vor RZ 48 «Plaintiff *failed to establish* infringement by MGI's unlabelled dNTPs» (Hervorhebung hinzugefügt).

Auf spezifische Frage des Präsidenten an der Hauptverhandlung, ob die Beklagte bestreite, eine Azidomethyl-Blockierungsgruppe zu verwenden, antwortete der Vertreter der Beklagten wörtlich «what I am saying is that it has not been proven that it is used».

Damit fehlt es an einer eigentlichen Bestreitung der Verletzung. Die Beklagte bestreitet zwar den Nachweis der Verletzung, aber nicht die Verletzung als solche. Als unbestrittene tatsächliche Behauptung bedarf die Behauptung, dass der Reagenzien-Kit «DNBSEQ-500RS» (vormals «MGI-SEQ-500RS High throughput Sequencing Kit Model: PE 100») der Beklagten in den Schutzbereich des Klagepatents EP 578 fällt, daher keines Beweises.

85.

Erachtet man einen Beweis dennoch als notwendig, so ist er aus den im Fachrichtervotum genannten Gründen erbracht.

Die Klägerin stützt sich zum Nachweis der Verletzung des Klagepatents EP 578 durch den Kit «MGISEQ-2000RS» auf eine Analyse durch die Eurofins EAG Materials Sciences, LLC (in der Folge «**Eurofins**»). Die Resultate der Analyse sind in einer Erklärung von Mary Dothage vom 25. Juni 2019 («**Erklärung Dothage 2019**») zusammengefasst und werden in einer Erklärung des Parteiexperten Dr. Floyd Romesberg vom gleichen Datum («**Erklärung Romesberg 2019**») eingeordnet. Die Klägerin behauptet substantiiert die Nachmachung der einzelnen Merkmale der Ansprüche 1 und 25 unter Bezugnahme auf die Erklärung Dothage 2019 und verwendet die Erklärung Romesberg 2019 zur Bestätigung ihrer Position. Die Beklagte bestreitet, dass diese Parteigutachten zum Beweis geeignet seien, sie behauptet aber nicht, dass die rapportierten Untersuchungen nicht mit den berichteten Ergebnissen durchgeführt worden seien.

Die Beklagte bestreitet den Eingriff in den Schutzbereich von Klagepatent EP 578 einerseits mit dem Argument, das von der Klägerin für die Analyse

verwendete Reagenzien-Kit sei zum Zeitpunkt der Analyse bereits abgelaufen gewesen, entsprechend könne nicht mehr gewährleistet sein, dass die Produkteigenschaften zum Zeitpunkt der Analyse intakt gewesen seien.

Dieses Argument überzeugt nicht. Die Beklagte legt noch nicht einmal dar, in welcher Hinsicht das Produkt nach Ablauf nicht mehr die für die Frage des Eingriffs in den Schutzbereich relevanten Eigenschaften aufweisen sollte. Es ist aus technischer Sicht nicht nachvollziehbar, inwiefern ein Produkt dieser Art innerhalb von ein paar wenigen Monaten nach Ablauf des Ablaufdatums in eine verletzende Ausführungsform abbauen könnte. Der Berücksichtigung der Erklärungen Dothage 2019 und Romesberg 2019 steht dieses Argument entsprechend nicht entgegen. Zudem reicht die Klägerin in ihrer Replik Analysen von weiteren Mustern des gleichen Reagenzien-Kits ein, die die gleichen Resultate zeigen (zweite Erklärung von Mary Dothage vom 8. Januar 2020, «**Erklärung Dothage 2020**», und zweite Erklärung von Floyd Romesberg vom 7. Mai 2020, «**Erklärung Romesberg 2020**»).

Weiter führt die Beklagte zu ihrer Verteidigung aus, dass die von der Klägerin vorgelegten Analysen keine eindeutigen Rückschlüsse auf die beanspruchten Strukturen zuließen, da der auf «click»-Chemie beruhende Test für die Identifikation von Azidgruppen ohne weiteres auch bei anderen Strukturen mit Azidgruppen, aber anderer Konnektivität als beansprucht, positive Resultate liefern könne, und weil die Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung-Analysen nur rudimentär seien, und die reine Existenz von Ausschlägen («Peaks») für ein bestimmtes Verhältnis von Masse und Ladung nicht genügen könne für den Beweis der behaupteten Azid-blockierten Nukleotide.

Dazu ist zu bemerken, dass diese Behauptungen kaum substantiiert sind und keine auch nur ansatzweise plausible ebenfalls für das zugrundeliegende SBS-Verfahren geeignete Strukturen vorgeschlagen werden, die tatsächlich bei beiden Tests der Klägerin die gleichen Resultate wie die beanspruchte Struktur liefern könnten. Weiter behauptet die Beklagte nicht konkret, eine alternative Struktur zu verwenden, die bei den berichteten Tests zu den gleichen Ergebnissen wie die anspruchsgemäße Struktur führen würde. Die Beklagte hat nicht bestritten, dass mit der auf dem Etikett des dunklen Behälter des Kits «BGISEQ-500RS High Troughput Sequencing Kit Model: PE100» erscheinenden Abkürzung »dNTP« «deoxyribonu-

cleoside triphosphate» gemeint ist. Sie hat stattdessen ausdrücklich bestätigt, dass «dNTP» eine häufig verwendete Abkürzung für «deoxyribonucleotide triphosphate» ist.

In der Duplik führt die Beklagte im Zusammenhang mit den beiden neuen Parteigutachten Dothage 2020 und Romesberg 2020 weiter ergänzend aus, diese liessen keinen Schluss auf die Struktur der Moleküle in der angegriffenen Ausführungsform zu, da für die nicht-markierten Systeme die Massenspektroskopie keine Aussagen über die Struktur zuliesse, da die UV/Vis-Spektren an den markierten Systemen durch den Fluoreszenzfarbstoff dominiert seien und wesentliche Unterschiede aufwiesen. Die massenspektroskopischen Daten mit den Hüllkurven über die Isotopen enthielten keine Strukturinformation, und das Fragmentierungsmuster erlaube ebenfalls keine Rückschlüsse auf die Struktur, zumal die relevante Schutzgruppe an der 3' Position eine Masse aufweise, die im dargestellten m/z-Fenster gar nicht vorkomme.

Gemäss Bericht Dothage II wurden die nicht-markierten Systeme der Probe MGISEQ-2000RS wie folgt analysiert: von Jena Bioscience GmbH wurden vier Proben mit strukturell eindeutig definierten, an der 3'-OH-Stelle mit Azidomethyl geschützten Nukleotiden 3'-O-azidomethyl-dATP, 3'-O-azidomethyl-dCTP, 3'-O-azidomethyl-dGTP, und 3'-O-azidomethyl-dTTP individuell unter Verwendung von Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung auf ihre Masse untersucht. Anschliessend wurde aus diesen vier individuellen Systemen ein Gemisch «Jena 3-AZM-dNTPs Mix» hergestellt, und bei diesem ebenfalls die Massen der vier geschützten Nukleotide 3'-O-azidomethyl-dATP, 3'-O-azidomethyl-dCTP, 3'-O-azidomethyl-dGTP, und 3'-O-azidomethyl-dTTP bestimmt. Dann wurde die nicht-markierte Mischung aus dem MGISEQ-2000RS Kit der gleichen Messung unterzogen. Es wurden im Rahmen der Messgenauigkeit für alle vier Nukleotide exakt die gleichen Massen bestimmt.

Bei den markierten Systemen wurde so vorgegangen, dass das spezifische, hinsichtlich Struktur bestimmte und bekannte, und ebenfalls an der 3'-OH-Stelle mit Azidomethyl geschützte Referenzsystem «Illumina Labeled dNTP» unter Zuhilfenahme von Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS) untersucht wurde. Anschliessend wurde

die markierte Mischung aus dem MGISEQ-2000RS Kit der gleichen Messung unterzogen, und der bei der gleichen Elutionszeit⁴⁸ wie das Referenzsystem eluierende Peak wies die gleiche Masse auf wie das Referenzsystem.

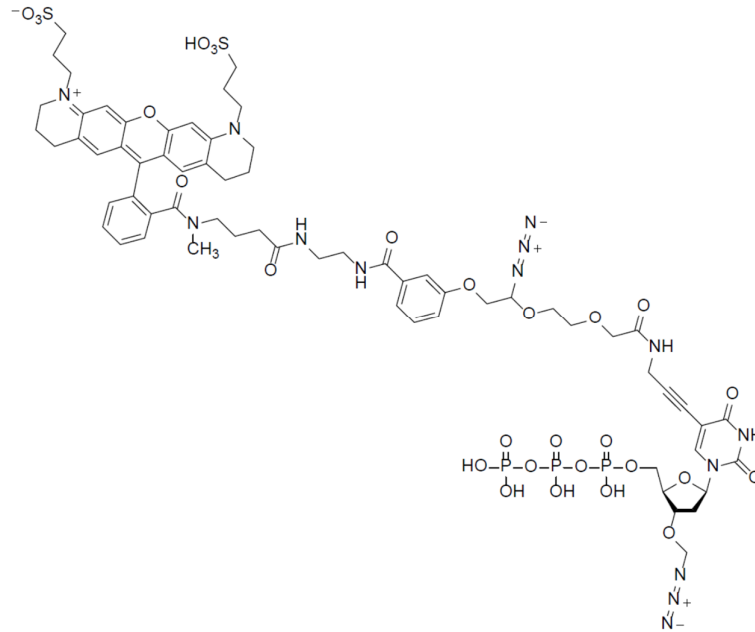


Abbildung 11: Struktur des «Illumina Labeled dNTP» (aus Dothage II RZ 22)

Zusätzlich wurde hier nun aber auch noch bei der bei der gleichen Elutionszeit wie das Referenzsystem eluierende Peak einer UV/VIS⁴⁹ Untersuchung unterzogen, und die entsprechenden Spektren (Dothage II, Fig. 1) der MGI-Probe und des Referenzsystems sind im Rahmen der Messgenauigkeit identisch.

⁴⁸ Elutionszeit: Zeit, die in der Flüssig-Chromatographie benötigt wird, um eine bestimmte Substanz, die an ein festes Adsorptionsmaterial adsorbiert vorliegt, von diesem zu lösen und beim Ausgang erscheinen zu lassen.

⁴⁹ UV/VIS: elektromagnetische Wellen des ultravioletten (UV) und des sichtbaren (englisch visible, VIS) Lichts.

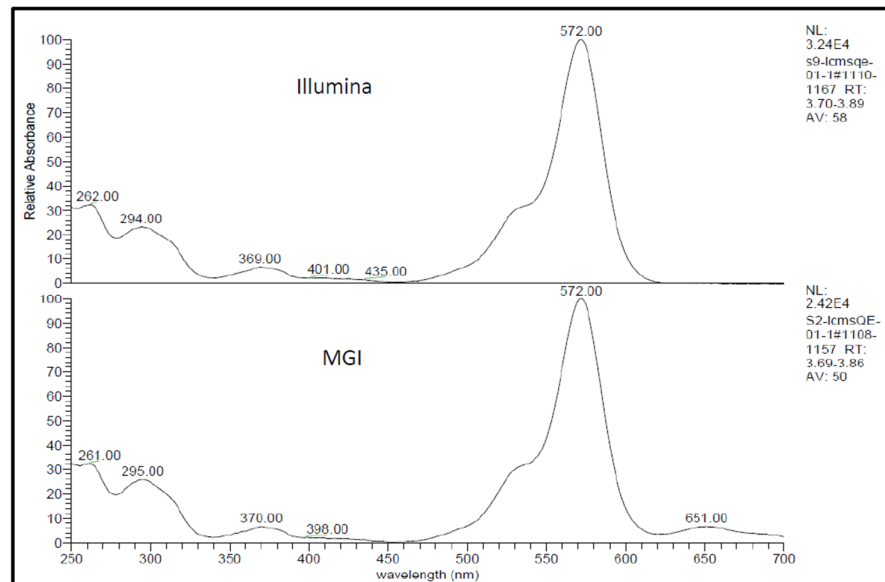


Abbildung 12: Fig. 1 aus Dothage II

Des Weiteren wurde die Isotopen-Hüllkurve von Referenzsystem und des bei der gleichen Elutionszeit wie das Referenzsystem eluierenden Peaks bestimmt. Tatsächlich sind die gemessenen Hüllkurven (Dothage II, Figur 2) im Rahmen der Messgenauigkeit identisch.

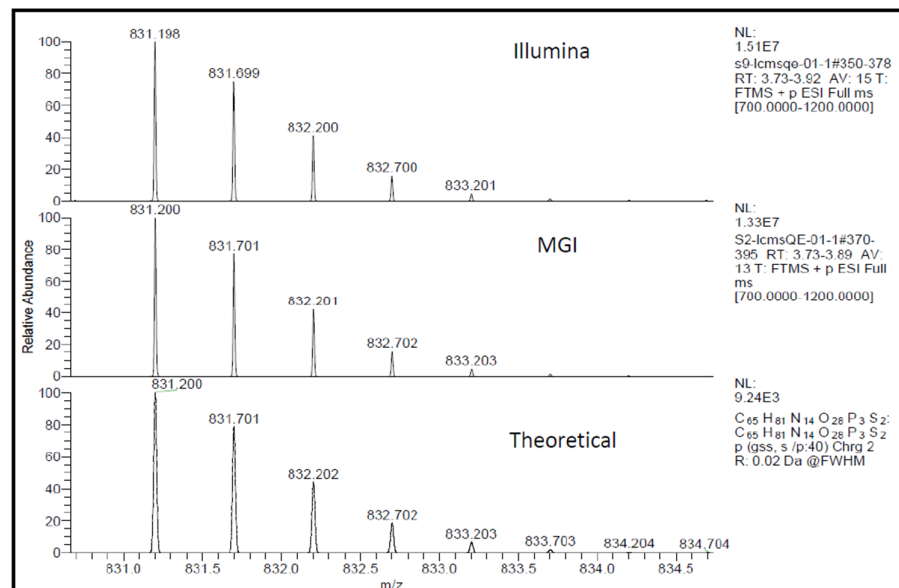


Abbildung 13: Fig. 2 aus Dothage II

Zu guter Letzt wurde das Massenspektrometrie-Fragmentierungsmuster des Referenzsystems bestimmt und jenes des bei der gleichen Elutionszeit wie das Referenzsystem eluierenden Peaks. Die Fragmentierungsmuster (Dothage II, Figur 3) sind im Rahmen der Messgenauigkeit identisch.

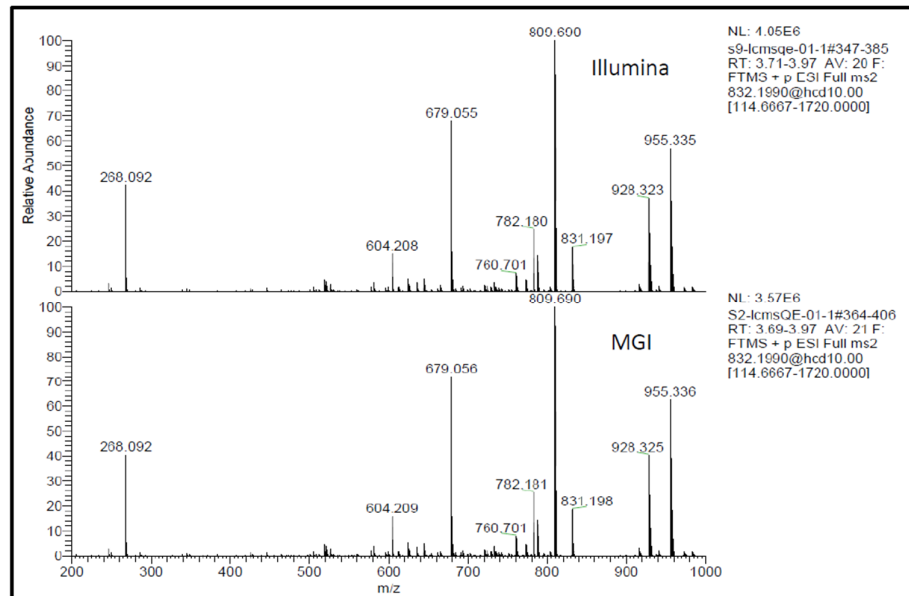


Abbildung 14: Fig. 3 aus Dothage II

UV/VIS-Spektrum sowie Fragmentierungsmuster im Massenspektrum haben einen analytischen Fingerprint-Charakter, d.h. sie erlauben zwar jeweils für sich allein betrachtet keinen Rückschluss auf eine bestimmte Struktur und Konnektivität, sie sind aber für ein bestimmtes System individuell charakterisierend. Entsprechend erlauben beide Methoden, wenn analoge Messungen unter gleichen Bedingungen mit einem Referenzsystem mit bekannter Struktur verglichen werden, und der gleiche Fingerabdruck erhalten wird, mit sehr hoher Verlässlichkeit den Rückschluss, dass es sich um das strukturell gleiche System wie das Referenzsystem handelt. Sowohl UV/VIS-Spektren als auch Fragmentierungsmuster im Massenspektrum sind für eine bestimmte Molekül-Topologie so gut wie einzigartig und charakterisierend, und dabei spielt es auch keine Rolle, ob der Ausschnitt des Fragmentierungsmusters auch soweit heruntergeht, bis das Signal des Azids als Fragment erkennbar ist.

Diese Vergleichsmessungen mit einem strukturell eindeutig bestimmten Referenzsystem werden weiter bestätigt durch die identische Masse bestimmt durch Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung, sowie durch die identische Isotopen-Hüllkurve.

Die Verwendung der «Click» Chemie für die Charakterisierung der fluoreszenzmarkierten Probe «BGI PE 100 dNTP Mix» aus dem besagten dunklen Behälter des Kits «BGISEQ-500RS High Throughput Sequencing Kit Model: PE100» in der Analyse Dothage 2019 bestätigt zudem zusätzlich auch noch die gleichzeitige Anwesenheit von Azid-Gruppen und von Fluorophor in ein- und demselben Molekül, weil die Fluoreszenz per «Click» Chemie auf die Oberfläche von Beads immobilisiert werden konnte, genauso wie beim authentischen fluoreszenzmarkierten Referenzsystem «Illumina Incorporated Mix» (Dothage 2019 RZ 7-40, Figuren 1 und 3).

Angesichts dieser erdrückenden Analyselage ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass in der markierten Probe der angegriffenen Ausführungsform das gleiche Molekül wie im Referenzsystem «Illumina Labelled dNTP» enthalten ist. Die rein theoretischen und spekulativen Ausführungen der Beklagten vermögen den Beweis nicht zu erschüttern. Das Regelbeweismass der vollen Überzeugung verlangt keine absolute Gewissheit. Es genügt, wenn das Gericht am Vorliegen der behaupteten Tatsache keine ernsthaften Zweifel mehr hat oder allenfalls verbleibende Zweifel als leicht erscheinen,⁵⁰ und dies ist vorliegend der Fall.

86.

Weiter behauptet die Beklagte, ein Eingriff in den Schutzbereich könne ausgeschlossen werden, weil die Klägerin selber behauptete, die Gruppe R'' gemäss EP 578 gebe es nicht, diese sei aber Anspruchsmerkmal.

Gemäss Anspruch 1 kann im Rest -O-Z die Gruppe Z durch eine der drei Möglichkeiten $-C(R')_2-N(R'')_2$, $C(R')_2-N(H)R''$, oder $-C(R')_2-N_3$ gemäss drittem Absatz des Anspruchs verwirklicht sein.

Wird, wie bei der behaupteten angegriffenen Ausführungsform, die dritte Möglichkeit einer Azidomethyl-Gruppe verwirklicht ($-C(R')_2-N_3$ mit $R' = \text{Wasserstoff}$, vgl. Anspruch 4), dann kommt die Definition des Rests R'' und seiner Eigenschaften gemäss letztem Absatz des Anspruchs nicht zum Zuge, da dieser Rest R'' dann gar nicht vorkommt und nicht die betrachtete Alternative umsetzt.

Die angegriffene Ausführungsform MGISEQ-2000RS High Throughput Sequencing Set, bzw. DNBSEQ-500RS High Throughput Sequencing Set, der Beklagten greift daher nach Überzeugung des fachkundig besetzten

⁵⁰ BGE 132 II 321 E. 3.2.

Gerichts in den Schutzbereich von Anspruch 1 und Anspruch 25 des Klagepatents EP 578 ein, soweit man dies überhaupt als bestritten ansieht.

87.

Die Klägerin hat die Beklagte auch der Teilnahme an der Verletzung der unabhängigen Verfahrensansprüche 12 und 17 der EP 578 bezichtigt. Sie hat hierzu das Health 2030 Genome Center in Genf, als direkten Verletzer dieser Ansprüche identifiziert. Es ist offenbar unstrittig, dass das Health 2030 Genome Center die Verfahren der Ansprüche 12 und 17 gewerblich nutzt. Die vorstehend diskutierten Kits müssen für die Durchführung dieser Verfahren geeignet sein. Anspruch 12 fordert nur, dass ein Nukleotid eingebaut wird, das den Einbau weiterer Nukleotide verhindert oder blockiert («the incorporation of said nucleotide preventing or blocking introduction of subsequent nucleoside or nucleotides»). Nach den vorstehenden Erläuterungen betreffend die Zusammensetzung der Kits muss davon ausgegangen werden, dass sich die Kits für die Durchführung des Verfahrens von Anspruch 12 eignen, weil sie 3'-blockierte Deoxyribosenukleotid-Triphosphate enthalten.

Anspruch 17 fordert weiter, dass ein Nukleotid gemäss einem der Ansprüche 6 bis 10 eingebaut wird (d.h. es enthält eine 3'-OH-Blockierungsgruppe und ein detektierbares Label) und dass danach die Blockierungsgruppe und das detektierbare Label entfernt werden. Die Klägerin hat konkret behauptet, dass die von der Beklagten angebotenen Kits auch die für die Entfernung von 3'-Blockierungsgruppe und detektierbarem Label erforderlichen Reagenzien enthalten. Die Beklagte bestreitet dies nur insoweit, als sie behauptet, nicht die Lieferantin der Kits zu sein, die in dem vom Health 2030 Genom Center betriebenen Sequenziergerät eingesetzt werden und dass die **CoolMPS**-Kits kein «detectable label linked to the molecule through the blocking group by a cleavable or non-cleavable linker» enthalten.

Die Aktivitäten der Beklagten in der Schweiz, oder sich auf das Territorium der Schweiz auswirkend, wurden vorne in E. 25 detailliert dargelegt. Das Fehlen des detektierbaren Labels am Nukleotid, das mit einem spaltbaren oder nicht-spaltbaren Linker angebunden ist, wird nur für die CoolMPS-Kits (gleich nachstehend) bestritten. Dort ist tatsächlich nicht nachgewiesen, dass das Merkmal verwirklicht wird, siehe nachstehende E. 88. Für die «herkömmlichen», nicht CoolMPS, Kits, ist die Verletzung des Verfahrensanspruchs 17 unbestritten und die verletzenden Handlungen auf dem Territorium der Schweiz nachgewiesen.

88.

In der Replik richtet die Klägerin neu zusätzlich die Klage auch noch gegen eine zweite Ausführungsform, das von der Beklagten angeblich neu angebotene Produkt «CoolMPS»⁵¹, und stützt sich dabei auf eine vorabveröffentlichte wissenschaftliche Publikation (Drmanac et al., CoolMPS™: Advanced massively parallel sequencing using antibodies specific to each natural nucleobase, BioRxiv Preprint 20. Februar 2020, in der Folge **Preprint 2020**), der unter Mitwirkung der Gruppe der Beklagten entstanden sei und diese zweite Ausführungsform beschreibe. Die Verletzung der EP 578 wird bei dieser zweiten Ausführungsform insbesondere gestützt auf Figur 2 dieses Preprint 2020 sowie die Erläuterungen in der Erklärung Romesberg 2020 zu diesem Preprint 2020.

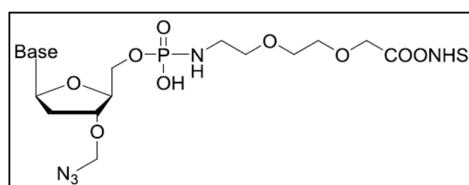


Figure 2: Example structure of the immunogen used to generate rabbit monoclonal antibodies. The NHS ester was first reacted with the KLH protein before immunization.

Abbildung 15: Fig. 2 aus Preprint 2020

Die Beklagte behauptet in der Duplik, dass die entsprechenden Behauptungen der Klägerin nicht genügend substantiiert seien, und begründet dies im Einzelnen ihrerseits nicht besonders ausführlich wie folgt: aus dem Preprint 2020 gehe nicht hervor, dass die dort vorgestellten Antikörper nur für mit einer Azidomethyl Gruppe geschützte dNTPs spezifisch seien, und die Zitate aus der Erklärung Romesberg 2020 würden dies ebenfalls nicht stützen.

89.

Auch hier bestreitet die Beklagte nicht ausdrücklich, dass die Ausführungsform «CoolMPS» die Anspruchsmerkmale erfülle, sondern behauptet nur, dass die Klägerin nicht substantiiert die Verletzung behauptet habe und eine Stützung auf den Preprint 2020 nicht genügen könne. Damit hat die Verletzung auch in Bezug auf «CoolMPS» als unbestritten zu gelten.

Das Preprint 2020 beschreibt ein Verfahren, das darauf beruht, dass anstelle von fluoreszenzmarkierten Nukleotiden, bei denen die Markierung jeweils nach jedem Schritt entweder entfernt oder ausgebleicht werden

⁵¹ MPS: Massively Parallel Sequencing.

muss, für die Detektion und Identifikation mit fluoreszenzmarkierten *Antikörpern* gearbeitet wird. Das als CoolMPS bezeichnete Verfahren arbeitet mit Nukleotiden, die an der 3'-OH Position mit Azidomethyl-Gruppen blockiert sind, und es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass gerade diese Gruppe besonders geeignet sei, weil sie klein sei und damit die Selektivität des Antikörpers weniger durch diese Gruppe und mehr durch die entsprechende Struktur des jeweils eingebauten Nukleotides dominiert werde. Die Antikörper sind also spezifisch auf diese Blockierung ausgelegt. Es wird zudem ausdrücklich ausgeführt, dass diese Blockierung mit den verwendeten Immunogenen eingesetzt werde, und dass, wenn diese Blockierung nicht vorhanden ist, die Antikörper auch nicht bänden.

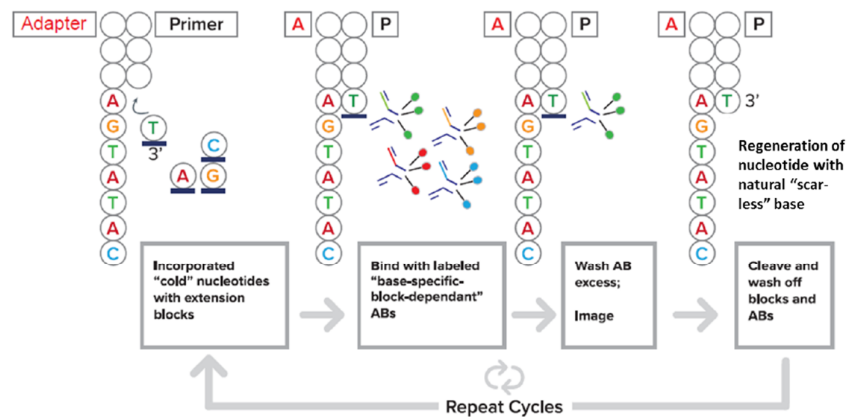


Figure 1: CoolMPS™ process overview. Bars (—) on the unlabeled ("cold") nucleotides depict removable 3' chemical blocks. Antibodies specific for RTs with natural nucleobase are depicted with three dye molecules to increase fluorescent signal.

Abbildung 16: Fig. 1 aus Preprint 2020

Diese Aussagen lassen keinen anderen Schluss zu, als dass das CoolMPS-Verfahren nicht anders als mit Nukleotiden, die an der 3'-OH Position mit Azidomethyl-Gruppen blockiert sind, sinnvoll eingesetzt werden kann, und damit auch dieses Verfahren in den Schutzbereich von Anspruch 1 eingreift.

Nicht eingegriffen wird dagegen in die Verfahrensansprüche 12 und 17, unabhängig davon, ob die behaupteten Handlungen als Teilnehmehandlung qualifizieren, da sich diese Ansprüche jeweils auf die voranstehenden Ansprüche 6 und 10 zurück beziehen, und gemäss diesen Ansprüchen muss es am Nukleotid ein detektierbares Label haben, das mit einem spaltbaren oder nicht-spaltbaren Linker angebunden ist. Dass dies bei CoolMPS der Fall sei, wird von der Klägerin nicht behauptet.

Gleiches gilt für den Anspruch 25, da sich auch dieser nur auf Nukleotide gemäss einem der Ansprüche 6-10 bezieht, und bei den Nukleotiden gemäss diesen von Anspruch 1 abhängigen Unteransprüche muss es am Nukleotid ein detektierbares Label haben, das mit einem spaltbaren oder nicht-spaltbaren Linker angebunden ist, und dass dies bei der zweiten Ausführungsform der Fall sei, wird von der Klägerin nicht behauptet.

90.

Zusammenfassend greifen beide angegriffenen Ausführungsformen in den Schutzbereich des Klagepatents EP 578 ein, soweit man dies überhaupt als bestritten erachtet.

Klagepatent EP 412

91.

Auch in Bezug auf das Klagepatent EP 412 bestreitet die Beklagte nicht ausdrücklich, dass die angegriffenen Ausführungsformen in den Schutzbereich der geltend gemachten Ansprüche fallen, insbesondere Ascorbinsäure bzw. ein Salz davon enthalten, sondern nur, dass die Klägerin dies zweifelsfrei nachgewiesen habe. Damit hat auch der Eingriff in den Schutzbereich des Klagepatents EP 412 als unbestritten zu gelten.

92.

Soweit man den Eingriff in den Schutzbereich als bestritten ansieht, ist er aus den im Fachrichtervotum genannten Gründen bewiesen.

Die in der Klage angegriffene Ausführungsform ist auch hier das reagent kit «BGISEQ-500RS High throughput Sequencing Kit Model: PE 100»/«DNBSEQ-500RS».

Die Klage stützt sich betreffend Verwirklichung der Anspruchsmerkmale der EP 412 ebenfalls auf die Analyse durch Eurofins, Ergebnisse gemäss Erklärung Dothage 2019 und erläutert in Romesberg 2019. Die Klägerin behauptet substantiiert die Nachmachung der einzelnen Merkmale von Anspruch 1 und behauptet die Nachmachung von Anspruch 15 gerichtet auf ein Kit unter Bezugnahme auf die Argumente im Zusammenhang mit Anspruch 1, jeweils unter Bezugnahme auf die Erklärung Dothage 2019 und verwendet die Erklärung Romesberg zur Bestätigung ihrer Position.

Im Zusammenhang mit dem Anspruchsmerkmal der Ascorbinsäure wird spezifisch darauf verwiesen, dass eine Probe mit Teststreifen des Typs

«Quantofix® Ascorbic acid test strip» untersucht wurde, und zwar abgesichert durch Quervergleiche mit Pufferproben ohne Ascorbinsäure, sowie Referenzproben mit Ascorbinsäure (50 ppm, 100 ppm, 75 ppm, 500 ppm) sowie als weitere Referenzprobe ein Muster des Produkts der Klägerin. Weiter wird eine Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung-Analyse vorgelegt, die anhand der gemessenen Massen die Anwesenheit von Ascorbinsäure in der Probe belegen soll, wiederum abgesichert durch parallele Messungen an Pufferproben mit Ascorbinsäure, Pufferproben ohne Ascorbinsäure sowie ein Muster des Produkts der Klägerin.

Die Beklagte behauptet wie bereits beim Eingriff in den Schutzbereich von EP 578, das von der Klägerin für die Analyse verwendete Reagenzien-Kit sei zum Zeitpunkt der Analyse bereits abgelaufen gewesen, entsprechend sei nicht mehr gewährleistet, dass die Produkteigenschaften zum Zeitpunkt der Analyse intakt gewesen seien. Dieses Argument ist aus den vorne, E. 85, genannten Gründen nicht überzeugend. Es gibt keinen technisch nachvollziehbaren Grund, warum sich in den Kits der Beklagten nach deren Ablaufdatum Ascorbinsäure bilden sollte, die vor Ablauf dort nicht enthalten war.

93.

Weiter behauptet die Beklagte, die Analyse mit den Teststreifen sei nur ein schneller Test auf die Anwesenheit von Ascorbinsäure. Wie der Test funktioniere, sei nicht bekannt, und es sei entsprechend nicht möglich, zu überprüfen, ob der Test spezifisch sei. Es sei allgemein bekannt, dass derartige Schnelltests anfällig seien auf Störfaktoren, und Interferenzen seien gemäss Angabe des Herstellers durch Maskierung oder Fällung zu vermeiden. Aus den Erklärungen Dothage 2019 und 2020 gehe nicht hervor, dass derartige Massnahmen getroffen worden seien. Zu den Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung-Analysen äussert sich die Beklagte nicht.

Die Klägerin reagiert darauf ausführlich in der Replik, wobei sie unter anderem darauf hinweist, dass die Messungen exakt unter Berücksichtigung der Herstellerinstruktionen durchgeführt worden seien, und dass es in diesen keine Hinweise gäbe, dass Interferenzen durch Fällung oder Maskierung zu vermeiden seien.

Die Beklagte erwidert, es gebe sehr ähnliche Systeme zu Ascorbinsäure, die in diesem Test ebenfalls ansprechen würden, und dass der Hersteller

auf Rückfrage bestätigt habe, dass derartige ähnliche Systeme ebenfalls ansprechen würden.

Dazu meint die Klägerin unter anderem, dass diese ähnlichen Systeme aber in der Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplungs-Analyse nicht unentdeckt geblieben wären, da die ähnlichen Systeme bei der Flüssigchromatographie eine andere Elutionszeit hätten. Die Beklagte behauptet, in der stationären Phase würden die von ihr erwähnten ähnlichen Systeme bei der gleichen Elutionszeit erscheinen .

94.

Die Klägerin stützt ihre Behauptungen auf experimentelle Nachweise für die Anwesenheit von Ascorbinsäure, und zwar mit Absicherung mit verschiedenen Referenzproben. Zudem ergänzt sie die Bestimmung durch Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Messungen, die von der Beklagten bezüglich ihrer korrekten Durchführung nicht bestritten werden.

Die Beklagte auf der anderen Seite beschränkt sich darauf, generell abstrakt zu behaupten, die Analysen *könnten* theoretisch auch zum gleichen Resultat führen, obwohl keine Ascorbinsäure enthalten sei, wobei sie insbesondere mit dem theoretischen Beispiel der möglicherweise enthaltenen Erythorbinsäure, einem Diastereomer der Ascorbinsäure, versucht, an den Resultaten Zweifel zu wecken. Bezeichnenderweise behauptet sie nie ausdrücklich, keine Ascorbinsäure zu verwenden. Würde sie Erythorbinsäure verwenden, würde sich die Frage aufdrängen, ob eine Verletzung durch äquivalente Mittel vorliegt.

Die Analysen der Klägerin unter Verwendung der Teststreifen wurde unstrittig korrekt durchgeführt. Die Teststreifen zeigen Ascorbinsäure als Bestandteil auf. Dies bei beiden untersuchten Proben, und die Vergleiche mit den Referenzen sind stimmig. Sogar die Konzentration lässt sich ungefähr abschätzen.

Die Resultate unter Verwendung der Teststreifen werden bestätigt durch Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplungs-Messungen, und diese Messungen wurden so durchgeführt, dass das Massenspektrum bei der zu untersuchenden Probe bei jener Elutionszeit aufgenommen wurde, bei der auch die Ascorbinsäure in der Referenz erschien. Damit ist im Sinne eines Fingerprints davon auszugehen, dass auch in der Probe Ascorbinsäure enthalten ist.

Es ist theoretisch tatsächlich nicht auszuschliessen, dass in der Probe nicht Ascorbinsäure, sondern Erythorbinsäure enthalten ist. Es ist auch theoretisch nicht auszuschliessen, dass beim verwendeten stationären Material der Flüssigchromatographie beide Systeme exakt bei der gleichen Elutionszeit erscheinen.

Dem Fachmann ist bekannt, dass Ascorbinsäure und Erythorbinsäure zwar beide als Antioxidantien wirken, sich aber in einem biologischen Umfeld nicht identisch verhalten. So wirkt nur Ascorbinsäure als Vitamin C im Körper, dagegen Erythorbinsäure nicht. Es ist entsprechend noch nicht einmal klar, ob im Rahmen der Detektion bei der gleichzeitigen Anwesenheit der chiralen Moleküle der Nukleinsäure wie beansprucht die beiden Systeme effektiv die gleiche Wirkung zeigen. Von der Beklagten wird auch nicht behauptet, dass dies der Fall sei.

Die Herstellerin der Teststreifen hat, obwohl ausdrücklich gefragt wurde, ob der Streifen auch auf Isoascorbinsäure anspricht (d.h. auf Erythorbinsäure), interessanterweise nicht gesagt, dass der Streifen identisch auf Erythorbinsäure wie auf Ascorbinsäure reagiere, sondern nur ausgeführt, dass der Test auch auf andere starke Reduktionsmittel positiv reagieren könne, und dass, wenn Ascorbinsäure und andere Reduktionsmittel parallel vorlägen, das Ergebnis *verfälscht* und ein *zu hoher Wert* angezeigt werden könne. Es wird also nur eine Aussage dazu gemacht, wie der Test reagiert, wenn neben Ascorbinsäure noch andere Systeme vorliegen. Dies führt aber nicht aus dem Schutzbereich der geltend gemachten Ansprüche, denn es genügt, wenn Ascorbinsäure enthalten ist. Diese Aussage lässt zudem nicht den Schluss zu, dass der Streifen bei vollständiger Abwesenheit von Ascorbinsäure und bei Anwesenheit von nur Erythorbinsäure ebenfalls anzeigt, und vor allem ist nicht anzunehmen, dass der Teststreifen dann auch dermassen stimmig und analog zu den Referenzproben angeben würde. Es gibt auch keine konkreten Gegenversuche, die aufzeigen, dass der verwendete Teststreifen auf Proben ausschliesslich mit Erythorbinsäure genau gleich reagiert wie auf Proben mit nur Ascorbinsäure.

Analoges gilt für die Aussagen der Beklagten zur Flüssigchromatographie-Analyse. Die Klägerin dokumentiert, dass bei der gleichen Elutionszeit erscheinende Systeme einer massenspektroskopischen Untersuchung unterzogen wurden. Unterschiedliche Moleküle eluieren normalerweise bei verschiedenen Elutionszeiten. Das gilt auch für Diastereomere. Eine Aussage, dass die in den Analysen der Klägerin verwendete stationäre Phase

nicht in der Lage sein soll, Diastereomere hinsichtlich Elutionszeit zu diskriminieren, lässt sich der von der Beklagten diesbezüglich nachgereichten Dokumentation nicht entnehmen, geschweige denn gibt es irgendwelche weitergehenden Nachweise, dass dies für die hier konkret zur Diskussion stehenden beiden Systeme der Fall sein soll.

Soweit man es überhaupt als bestritten erachtet, dass die angegriffenen Ausführungsformen Ascorbinsäure enthalten, vermag die Kritik der Beklagten an den vorgelegten Beweismitteln keine vernünftigen Zweifel daran zu wecken, dass die Kits der Beklagten Ascorbinsäure enthalten. Die bloss theoretische Möglichkeit, dass das Stereoisomer der Ascorbinsäure (Erythorbinsäure) enthalten ist, genügt nicht, den Beweis zu erschüttern, zumal es der Beklagten als Herstellerin der angegriffenen Ausführungsformen ein leichtes wäre, nachzuweisen, welches Antioxidans (falls überhaupt) sie tatsächlich verwendet.

Zusammenfassung/zu gewährende Rechtsbegehren

95.

Ein Rechtsschutzinteresse der Klägerin an einem Unterlassungsurteil ist gegeben. Die geltend gemachten Ansprüche beider Klagepatente sind rechtsbeständig und verletzt.

Auf Rechtsbegehren Nr. 1 ist mangels Bestimmtheit und Rechtsschutzinteresse nicht einzutreten (vorne, E. 7). Rechtsbegehren Nr. 2 ist gutzuheissen. Damit entfällt das Rechtsschutzinteresse an der Guttheissung des engeren Rechtsbegehrens Nr. 3 (vorne, E. 19).

Rechtsbegehren Nr. 4 ist gutzuheissen. Damit entfällt das Rechtsschutzinteresse an der Guttheissung der engeren Rechtsbegehren Nr. 5 und 6 (vorne, E. 19).

Rechtsbegehren Nr. 7 ist dagegen wieder gutzuheissen, da es auf etwas Anderes gerichtet ist als Nr. 4 (vorne, E. 19).

Kosten und Entschädigungsfolgen

96.

Dem Ausgang des Verfahrens entsprechend sind die Kosten- und Entschädigungsfolgen zu regeln (Art. 106 ZPO).

Die Klägerin beziffert den Streitwert mit CHF 1 Mio., was von der Beklagten «für Zwecke der Streitwertbestimmung» akzeptiert wird.

Ausgehend von einem Streitwert von CHF 1 Mio. und unter Berücksichtigung der aussergewöhnlichen Komplexität der Streitsache ist die Gerichtsgebühr auf CHF 60'000 festzusetzen, auch wenn die finanziellen Wiedergutmachungsansprüche nicht beurteilt werden (vgl. Art. 1 KR-PatGer). Die Gerichtskosten sind aus dem Vorschuss der Klägerin zu beziehen; die Beklagte hat der Klägerin die Kosten zu erstatten (vgl. Art. 106 Abs. 1 ZPO).

97.

Zwar wird auf eine Mehrheit der klägerischen Rechtsbegehren nicht eingetreten. Es ist aber nicht zu übersehen, dass die Klägerin in der Hauptsache obsiegt; sie erhält den beantragten Unterlassungstitel im breitest beantragten Umfang. Das Nichteintreten auf den Auskunfts- und Rechnungslegungsanspruch fällt angesichts der bisher geringen wirtschaftlichen Aktivität der Beklagten in der Schweiz kaum ins Gewicht. Es rechtfertigt sich, der Beklagten 90% der Kosten und der Klägerin 10% der Kosten aufzuerlegen. Die Gerichtsgebühr ist mit dem von der Klägerin geleisteten Kostenvorschuss zu verrechnen und die Beklagte hat der Klägerin die Kosten im Umfang von 90% (CHF 54'000) zu ersetzen (vgl. Art. 106 Abs. 1 ZPO).

Im entsprechend reduzierten Umfang ist die Beklagte entschädigungspflichtig. Die Parteientschädigung für die berufsmässige rechtsanwaltliche Vertretung ist auf CHF 60'000 festzusetzen (vgl. Art. 5 KR-PatGer), entsprechend hat die Beklagte der Klägerin per Saldo CHF 48'000 zu erstatten.

98.

Die Auslagen für die patentanwaltliche Unterstützung im Prozess können praxismässig als notwendige Auslagen erstattet werden (Art. 32 PatGG i.V.m. Art. 3 lit. a KR-PatGer; entspricht Art. 95 Abs. 3 lit. a ZPO), allerdings nur bis zur tatsächlichen Höhe, oder, wenn diese die Entschädigung für die berufsmässige anwaltliche Vertretung gemäss Tarif übersteigt, «von der Grössenordnung her im Bereich der rechtsanwaltlichen Entschädigung» des Anwalts gemäss KR-PatGer.⁵²

⁵² BPatGer, Urteil O2016_009 vom 18. Dezember 2018, E. 64 – «Durchflussmessfühler»; Urteil S2018_001 vom 23. Mai 2018, E. 5; Urteil O2015_009 vom 21. März 2018, E. 11.2; Urteil O2012_43 vom 10. Juni 2016, E. 5.5.

Für die patentanwaltliche Beratung macht die Klägerin insgesamt CHF 290'032.70 geltend. Die Beklagte beantragt, den Ersatz für die notwendigen Auslagen für den Patentanwalt auf die tarifliche Entschädigung für die berufsmässige rechtsanwaltliche Vertretung zu kürzen. Sie selbst macht Auslagen für den Patentanwalt von CHF 113'455.40 geltend.

Aus der durch die Patentanwälte der Klägerin eingereichten Übersicht geht nicht hervor (i) wie viele Stunden für welche Arbeiten aufgewendet wurden, (ii) wann (Datum) die Leistungen erbracht wurden, (iii) wer Leistungserbringer war; und (iv) ob die Rechnungsbeträge die Mehrwertsteuer umfassen. Die Übersicht listet einzig die gestellten Rechnungen nach Datum und mit dem Gesamtbetrag auf. Bereits mangels Substanziierung sind die Auslagen nicht im vollen Umfang ersatzfähig.

Der vorliegende Streitfall ist zweifelsfrei in technischer Hinsicht ausserordentlich komplex; nicht nur werden zwei Klagepatente aus unterschiedlichen Patentfamilien geltend gemacht, sondern der Stand der Technik beschlägt auch mehrere technische Gebiete – neben der Biochemie insbesondere auch die physikalische Chemie (Fluoreszenz). Dennoch scheint der Aufwand von rund CHF 290'000 nicht nur unsubstanziert, sondern auch unangemessen hoch, was sich auch an den CHF 50'000 zeigt, die alleine für die Vorbereitung der und Anwesenheit an der Hauptverhandlung in Rechnung gestellt werden.

Unter Berücksichtigung der grossen Schwierigkeit des Falles, die vor allem durch die technischen Fragen bedingt ist, rechtfertigt es sich, den Ersatz für notwendige Auslagen für die patentanwaltliche Unterstützung in einer den tariflichen Rahmen für die rechtsanwaltliche Vertretung leicht übersteigenden Höhe von CHF 80'000 zu gewähren. Per Saldo hat die Beklagte der Klägerin diese Auslagen in der Höhe von CHF 64'000 zu ersetzen.

Die Beklagte ist demnach zu verpflichten, der Klägerin eine reduzierte Parteientschädigung von insgesamt CHF 118'000 (CHF 54'000 plus CHF 64'000) zu bezahlen.

Das Bundepatentgericht beschliesst:

1. Der Antrag der Beklagten, das Verfahren auf das Rechtsschutzinteresse («Passivlegitimation») zu beschränken, wird abgewiesen.
2. Schriftliche Mitteilung an die Parteien mit nachfolgendem Urteil.

Das Bundespatentgericht erkennt:

1. Auf die Rechtsbegehren Nr. 1, 3, 5, 6, 8 und 9 wird nicht eingetreten.
2. In Gutheissung von Rechtsbegehren Nr. 2 wird der Beklagten unter Androhung einer Ordnungsbusse von CHF 1'000 pro Tag der Zuwiderhandlung gemäss Art. 343 Abs. 1 lit. c ZPO, mindestens aber CHF 5'000 gemäss Art. 343 Abs. 1 lit. b ZPO, sowie der Bestrafung ihrer Organe mit Busse gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung verboten, das folgende Erzeugnis in der Schweiz herzustellen, in die Schweiz einzuführen, aus der Schweiz auszuführen, in der Schweiz anzubieten, in der Schweiz zu verkaufen, sonst in der Schweiz in Verkehr zu bringen, oder in der Schweiz zu lagern, sei es allein oder als Teil eines Kits:

ein modifiziertes Nukleotidmolekül

umfassend eine Purin- oder Pyrimidinbase und

eine Ribose- oder Desoxyribose-Zuckerkomponente

mit einer entfernbaren 3'-OH-Blockierungsgruppe, die kovalent daran gebunden ist

so dass an das 3'-Kohlenstoffatom eine Gruppe der Struktur -OZ gebunden ist

wobei Z Azidomethyl (-CH₂-N₃) ist.

3. In Gutheissung von Rechtsbegehren Nr. 4 wird der Beklagten unter Androhung einer Ordnungsbusse von CHF 1'000 pro Tag der Zuwiderhandlung gemäss Art. 343 Abs. 1 lit. c ZPO, mindestens aber CHF 5'000 gemäss Art. 343 Abs. 1 lit. b ZPO, sowie der Bestrafung ihrer Organe mit Busse gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung verboten, in der Schweiz herzustellen, in die Schweiz einzuführen, aus der Schweiz auszuführen, in der Schweiz anzubieten, in der Schweiz zu verkaufen, sonst in der Schweiz in Verkehr zu bringen, oder in der Schweiz zu lagern:

Kits zur Sequenzierung von mindestens zwei Nukleotiden eines Nukleinsäure-Einzelstrangs (Template nucleic acid), umfassend die Wiederholung der Schritte: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszierend markierter Nukleotide in einen Nukleinsäurestrang, der komplementär zu dem Nukleinsäure-Einzelstrang (Template nucleic acid) ist, und (b)

Bestimmung der Identität eines oder mehrerer der eingebauten Nukleotide,

wobei die Kits einen Puffer umfassen, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält.

4. In Gutheissung von Rechtsbegehren Nr. 7 wird der Beklagten unter Androhung einer Ordnungsbusse von CHF 1'000 pro Tag der Zuwiderhandlung gemäss Art. 343 Abs. 1 lit. c ZPO, mindestens aber CHF 5'000 gemäss Art. 343 Abs. 1 lit. b ZPO, sowie der Bestrafung ihrer Organe mit Busse gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung verboten, in der Schweiz herzustellen, in die Schweiz einzuführen, aus der Schweiz auszuführen, in der Schweiz anzubieten, in der Schweiz zu verkaufen, sonst in der Schweiz in Verkehr zu bringen, oder in der Schweiz zu lagern:

Kits zur Sequenzierung von mindestens zwei Nukleotiden eines Nukleinsäure-Einzelstrangs (Template), umfassend die Wiederholung der Schritte: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszierend markierter Nukleotide in einen Nukleinsäurestrang, der komplementär zu dem Nukleinsäure-Einzelstrang (Template nucleic acid) ist, und (b) Bestimmung der Identität eines oder mehrerer der eingebauten Nukleotide,

umfassend ein oder mehrere fluoreszierend markierte Nukleotide,

wobei die fluoreszierende Markierung über einen spaltbaren Linker an die Nukleotide gebunden ist,

DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält, oder eine Versorgung mit Ascorbinsäure oder einem Salz davon.

5. Die Gerichtsgebühr wird festgesetzt auf CHF 60'000.
6. Die Kosten werden zu 10% der Klägerin und zu 90% der Beklagten auferlegt. Die Gerichtsgebühr wird mit dem von der Klägerin geleisteten Kostenvorschuss verrechnet und die Beklagte hat der Klägerin die Kosten im Umfang von 90% (CHF 54'000) zu ersetzen
7. Die Beklagte wird verpflichtet, der Klägerin eine reduzierte Parteientschädigung von CHF 118'000 zu bezahlen.
8. Schriftliche Mitteilung an die Parteien unter Beilage des Protokolls der Hauptverhandlung sowie an das Eidgenössische Institut für Geistiges

Eigentum (nach Eintritt der Rechtskraft), je gegen Empfangsbestätigung.

Rechtsmittelbelehrung:

Gegen diesen Entscheid kann innert **30 Tagen** nach Eröffnung beim Bundesgericht, 1000 Lausanne 14, Beschwerde in Zivilsachen geführt werden (Art. 72 ff., 90 ff. und 100 des Bundesgerichtsgesetzes vom 17. Juni 2005 [BGG, SR 173.110]). Die Frist ist gewahrt, wenn die Beschwerde spätestens am letzten Tag der Frist beim Bundesgericht eingereicht oder zu dessen Händen der Schweizerischen Post oder einer schweizerischen diplomatischen oder konsularischen Vertretung übergeben worden ist (Art. 48 Abs. 1 BGG). Die Rechtsschrift ist in einer Amtssprache abzufassen und hat die Begehren, deren Begründung mit Angabe der Beweismittel und die Unterschrift zu enthalten. Der angefochtene Entscheid und die Beweismittel sind, soweit sie die beschwerdeführende Partei in Händen hat, beizulegen (vgl. Art. 42 BGG).

St. Gallen, 19. November 2021

Im Namen des Bundespatentgerichts

Präsident

Gerichtsschreiber

Dr. iur. Mark Schweizer

Dr. iur. Lukas Abegg

Versand: 23. November 2021