



O2020_011

Teilurteil vom 2. November 2022

Besetzung

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

Verfahrensbeteiligte

Illumina Cambridge Limited, 19 Granta Park, Great Abington, GB-CB21 6DF Cambridge, Cambridgeshire,
vertreten durch Rechtsanwalt Dr. iur. Andri Hess, Rechtsanwalt lic. iur. Julian Schwaller und/oder MLaw Andrea Heini-ger, Homburger AG, Prime Tower, Hardstrasse 201, 8005 Zürich, patentanwaltlich beraten durch Dr. Claudia Bi-bus, E. Blum & Co. AG, Vorderberg 11, 8044 Zürich,

Klägerin

gegen

Witec AG, Industriestrasse 12, 6210 Sursee,
vertreten durch Rechtsanwalt Dr. iur. Thierry Calame, Lenz & Staehelin, Brandschenkestrasse 24, 8027 Zürich, patentan-waltlich beraten durch Dr. Martin Wilming, Hepp Wenger Ryf-fel AG, Friedtalweg 5, 9500 Wil,

Beklagte

Gegenstand

Patentverletzung (Unterlassung, Auskunft, Rechnungsle-gung); «Sequencing by Synthesis II»

Das Bundespatentgericht zieht in Erwägung:

Prozessgeschichte

1.

Am 7. August 2020 reichte die Klägerin eine Klage betreffend Patentverletzung ein und stellte folgende Rechtsbegehren:

«1. Der Beklagten sei

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

das folgende Erzeugnis 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:

- ein modifiziertes Nukleotidmolekül
- umfassend eine Purin- oder Pyrimidinbase und
- eine Ribose- oder Desoxyribose-Zuckereinheit
- mit einer entfernbaren 3'-OH Blockierungsgruppe, die kovalent daran gebundenen ist,
- so dass an das 3'-Kohlenstoffatom eine Gruppe der Struktur -O-Z gebunden ist
- wobei es sich bei Z um Azidomethyl (-CH₂-N₃) handelt;

1a. Hilfsweise (eventualiter) zu Rechtsbegehren 1:

Der Beklagten sei

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

das folgende Erzeugnis 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:

- ein modifiziertes Nukleotidmolekül
- umfassend eine Purin- oder Pyrimidinbase und
- eine Ribose- oder Desoxyribose-Zuckereinheit
- mit einer entfernbaren 3'-OH Blockierungsgruppe, die kovalent daran gebundenen ist,
- so dass an das 3'-Kohlenstoffatom eine Gruppe der Struktur -O-Z gebunden ist
- wobei es sich bei Z um Azidomethyl (-CH₂-N₃) handelt

- und wobei die Base mittels eines spaltbaren Linkers mit einem Fluorophor verknüpft ist;

2. Der Beklagten sei

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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:

ein Kit umfassend:

- eine Mehrzahl verschiedener modifizierter Nukleotidmoleküle
- umfassend eine Purin- oder Pyrimidinbase und
- eine Ribose- oder Desoxyribose-Zuckereinheit
- mit einer entfernbaren 3'-OH Blockierungsgruppe, die kovalent daran gebundenen ist,
- so dass an das 3'-Kohlenstoffatom eine Gruppe der Struktur -O-Z gebunden ist
- wobei es sich bei Z um Azidomethyl (-CH₂-N₃) handelt
- und wobei die Base mittels eines spaltbaren Linkers mit einem Fluorophor verknüpft ist
- Verpackungsmaterial dafür;

3. Der Beklagten sei

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

das folgende Erzeugnis 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:

- ein modifiziertes Nukleotidmolekül
- umfassend eine Purin- oder Pyrimidinbase und
- eine Ribose- oder Desoxyribose-Zuckereinheit
- mit einer entfernbaren 3'-OH Blockierungsgruppe, die kovalent daran gebundenen ist,
- so dass an das 3'-Kohlenstoffatom eine Gruppe der Struktur -O-Z gebunden ist
- wobei es sich bei Z um Azidomethyl (-CH₂-N₃) handelt
- und wobei die Base mittels eines spaltbaren Linkers mit einem Fluorophor verknüpft ist

zur Verwendung bei der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis);

4. Der Beklagten sei
 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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,
 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:

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit einem Erzeugnis, das Erzeugnis umfassend:

- ein modifiziertes Nukleotidmolekül
- umfassend eine Purin- oder Pyrimidinbase und
- eine Ribose- oder Desoxyribose-Zuckereinheit
- mit einer entfernbaren 3'-OH Blockierungsgruppe, die kovalent daran gebundenen,
- so dass an das 3'-Kohlenstoffatom eine Gruppe der Struktur -O-Z gebunden ist
- wobei es sich bei Z um Azidomethyl (-CH₂-N₃) handelt;

- 4a. Hilfsweise (eventualiter) zu Rechtsbegehren 4:

Der Beklagten sei

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit einem Erzeugnis, das Erzeugnis umfassend:

- ein modifiziertes Nukleotidmolekül
- umfassend eine Purin- oder Pyrimidinbase und
- eine Ribose- oder Desoxyribose-Zuckereinheit
- mit einer entfernbaren 3'-OH Blockierungsgruppe, die kovalent daran gebundenen ist,
- so dass an das 3'-Kohlenstoffatom eine Gruppe der Struktur -O-Z gebunden ist
- wobei es sich bei Z um Azidomethyl (-CH₂-N₃) handelt
- und wobei die Base mittels eines spaltbaren Linkers mit einem Fluorophor verknüpft ist;

5. Der Beklagten sei
 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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,
 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 einer Template-Nukleinsäure in einem Sequenzierungsverfahren durch Synthese (sequencing-by-synthesis), wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide,
 wobei die Kits einen Puffer umfassen, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält;
- 5a. Hilfsweise (eventualiter) zu Rechtsbegehren 5:
 Der Beklagten sei,
 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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,
 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 einer Template-Nukleinsäure in einem Sequenzierungsverfahren durch Synthese (sequencing-by-synthesis), wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide,
 wobei das Substrat zum Einbau der fluoreszenzmarkierten Nukleotide ein Nukleosidtriphosphat ist,
 wobei die Kits einen Puffer umfassen, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält;
- 5b. Hilfsweise (eventualiter) zu Rechtsbegehren 5a:
 Der Beklagten sei,
 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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 einer Template-Nukleinsäure in einem Sequenzierungsverfahren durch Synthese (sequencing-by-synthesis), wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide,

wobei das Substrat zum Einbau der fluoreszenzmarkierten Nukleotide ein Nukleosidtriphosphat ist,

wobei die Template-Nukleinsäure in einem Array vorliegt,

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

wobei der Puffer einen pH-Wert von etwa 7 aufweist,

wobei die Kits für den sukzessiven Einbau von mindestens 16 Nukleotiden und für die Bestimmung der Identität der Base in jedem der eingebauten Nukleotide vorgesehen sind;

6. Der Beklagten sei

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 einer Template-Nukleinsäure in einem Sequenzierungsverfahren durch Synthese (sequencing-by-synthesis), wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide,

umfassend

ein oder mehrere fluoreszenzmarkierte Nukleotide, wobei die Fluoreszenzmarkierung über einen spaltbaren Linker mit den Nukleotiden verknüpft ist,

DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

7. Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit Kits zur Sequenzierung von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure in einem Sequenzierungsverfahren durch Synthese (sequencing-by-synthesis), wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäure-strang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide

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

7a. Hilfsweise (eventualiter) zu Rechtsbegehren 7:

Der Beklagten sei

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit Kits zur Sequenzierung von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure in einem Sequenzierungsverfahren durch Synthese (sequencing-by-synthesis), wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäure-strang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide, wobei das Substrat zum Einbau der fluoreszenzmarkierten Nukleotide ein Nucleosidtriphosphat ist,

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

7b. Hilfsweise (eventualiter) zu Rechtsbegehren 7a:

Der Beklagten sei

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit Kits zur Sequenzierung von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure in einem Sequenzie-

rungsverfahren durch Synthese (sequencing-by-synthesis), wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide, wobei das Substrat zum Einbau der fluoreszenzmarkierten Nukleotide ein Nukleosidtriphosphat ist,

wobei die Template-Nukleinsäure in einem Array vorliegt,

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

wobei der Puffer einen pH-Wert von etwa 7 aufweist,

wobei die Kits für den sukzessiven Einbau von mindestens 16 Nukleotiden und für die Bestimmung der Identität der Base in jedem der eingebauten Nukleotide vorgesehen sind;

8. Die Beklagte sei

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verpflichten,

der Klägerin die Informationen gemäss dem Gesuch um vorsorgliche Massnahmen zu erteilen;

9. Die Beklagte sei

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verpflichten,

innerhalb von 30 Tagen nach anerkannten Grundsätzen der Rechnungslegung detailliert Rechenschaft abzulegen und Auskunft zu erteilen über die Bruttoeinnahmen, die mit dem Anbieten und Verkaufen der Produkte gemäss den Rechtsbegehren 1-7b durch die Beklagte erzielt wurden

10. Die Beklagte sei zu verpflichten, der Klägerin einen nach erfolgter Rechnungslegung und Auskunftserteilung gemäss Rechtsbegehren 8 und 9 zu beziffernden Betrag zu bezahlen, mindestens jedoch CHF 75'000

11. unter Kosten- und Entschädigungsfolgen (inkl. Kosten der mitwirkenden Patentanwältin) zu Lasten der Beklagten»

2.

Die Klageantwort erfolgte am 20. Oktober 2020. Die Beklagte stellte folgende Rechtsbegehren:

«The complaint shall be dismissed in its entirety.

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

3.

Anlässlich der Instruktionsverhandlung vom 8. März 2021 beantragten die Parteien die Sistierung des Verfahrens bis 12. April 2021, worauf die beantragte Sistierung vom Gericht verfügt wurde. Nach zweimaliger Verlängerung der Sistierung nahm das Gericht das Verfahren mit Verfügung vom 17. Mai 2021 wieder auf und setzte der Klägerin eine Frist zur Replik.

4.

Mit Replik vom 29. Juni 2021 hielt die Klägerin an ihren Rechtsbegehren fest und stellte zusätzliche Hilfsanträge. Mit Duplik vom 13. September 2021 hielt die Beklagten an ihren Rechtsbegehren fest und stellte folgenden prozessualen Anträge:

«Procedural Motion

1. Only the redacted versions of Enclosures 62-65 shall be made available in publicly accessible files while the nonredacted versions of Enclosures 62-65 shall be kept confidential.
2. To the extent Enclosures 62-65 shall be discussed in the public hearing, appropriate measures shall be taken and in any event only redacted versions of Enclosures 62-65 shall be made available.
3. To the extent Enclosures 62-65 shall be mentioned in the judgment, the respective passages shall be redacted and only such redacted version of the judgment shall be made publicly available.»

5.

Am 8. Oktober 2021 erstattete die Klägerin ihre Stellungnahme zu den Noven in der Duplik. Sie hielt an den Anträgen gemäss Replik grundsätzlich fest, korrigierte aber die Rechtsbegehren 5j, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6l und 7i dahingehend, dass sie die Bezeichnung «azido moiety-containing cleavable» Linker auf «phosphine-cleavable azide-containing» Linker abänderte. Es handle sich um einen offensichtlichen Kopierfehler, zumal die geänderten Rechtsbegehren auf den Hilfsanträgen 9 und 11 basierten. Mit der Stellungnahme zum Fachrichtervotum vom 31. Januar 2022 korrigierte die Klägerin die Nummerierung der Rechtsbegehren 6e, 6i und 6l. Aus dem Gesagten resultieren die folgenden Hilfsanträge:

«Rechtsbegehren 5c, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 5b [Teilnahme an Verletzung von AR1]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide,

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

Rechtsbegehren 5d, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 5c [Teilnahme an Verletzung von AR2]:

Der Beklagte sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,

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

Rechtsbegehren 5e, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 5d [Teilnahme an Verletzung von AR3]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,
wobei in Schritt (b) eine Beleuchtung angewendet wird, um die Fluoreszenzmarkierung des eingebauten Nukleotids anzuregen,

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

Rechtsbegehren 5f, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 5e [Teilnahme an Verletzung von AR4]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,
wobei in Schritt (a) die fluoreszenzmarkierten Nukleotide eine Azidomethylgruppe umfassen, die kovalent an die 3'O-Position der Zuckereinheit gebunden ist,

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

Rechtsbegehren 5g, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 5f [Teilnahme an Verletzung von AR5]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure in einem Sequenzierungsverfahren durch Synthese, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,

wobei in Schritt (a) die fluoreszenzmarkierten Nukleotide eine Azidomethylgruppe umfassen, die kovalent an die 3'O-Position der Zuckereinheit gebunden ist

wobei in Schritt (b) eine Beleuchtung angewendet wird, um die Fluoreszenzmarkierung des eingebauten Nukleotids anzuregen,

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

Rechtsbegehren 5h, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 5g [Teilnahme an Verletzung von AR6 und AR7]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung mit Laserlicht,

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

Rechtsbegehren 5i, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 5h [Teilnahme an Verletzung von AR8]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines ~~oder mehrerer~~ fluoreszenzmarkierten Nukleotids in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität des ~~einen oder mehreren~~ eingebauten Nukleotids,

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

Rechtsbegehren 5j, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 5i [Teilnahme an Verletzung von AR9]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide und Entfernung der Fluoreszenzmarkierung(en),

wobei in Schritt (a) die Fluoreszenzmarkierung über einen phosphinspaltbaren azidhaltigen Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist,

wobei in Schritt (b) eine Beleuchtung angewendet wird, um die Fluoreszenzmarkierung des eingebauten Nukleotids anzuregen,

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

Rechtsbegehren 6a, subsidiär (eventualiter) zum Rechtsbegehren 6 [AR10 + AR1]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide,

umfassend

ein oder mehrere fluoreszenzmarkierte Nukleotide, wobei die Fluoreszenzmarkierung über einen spaltbaren Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist,

DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 6b, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 6a [AR10 + AR2]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,

umfassend

ein oder mehrere fluoreszenzmarkierte Nukleotide, wobei die Fluoreszenzmarkierung über einen spaltbaren Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist,

DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 6c, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 6b [AR10 + AR3]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,
wobei in Schritt (b) eine Beleuchtung angewendet wird, um die Fluoreszenzmarkierung des eingebauten Nukleotids anzuregen,

umfassend

ein oder mehrere fluoreszenzmarkierte Nukleotide, wobei die Fluoreszenzmarkierung über einen spaltbaren Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist, DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 6d, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 6c [AR10 + AR4]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,

wobei in Schritt (a) die fluoreszenzmarkierten Nukleotide eine Azidomethylgruppe umfassen, die kovalent an die 3'O-Position der Zuckereinheit gebunden ist,

umfassend

ein oder mehrere fluoreszenzmarkierte Nukleotide, wobei die Fluoreszenzmarkierung über einen spaltbaren Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist, DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 6e(1), subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 6d [AR10 + AR5]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,

wobei in Schritt (a) die fluoreszenzmarkierten Nukleotide eine Azidomethylgruppe umfassen, die kovalent an die 3'O-Position der Zuckereinheit gebunden ist,

wobei in Schritt (b) eine Beleuchtung angewendet wird, um die Fluoreszenzmarkierung des eingebauten Nukleotids anzuregen,

umfassend

ein oder mehrere fluoreszenzmarkierte Nukleotide, wobei die Fluoreszenzmarkierung über einen spaltbaren Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist, DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 6e(2), subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 6e(1) [AR10 + AR6/AR7]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung mit Laserlicht,

umfassend

ein oder mehrere fluoreszenzmarkierte Nukleotide, wobei die Fluoreszenzmarkierung über einen spaltbaren Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist,

DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 6f, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 6e(2) [AR10 + AR8]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines ~~oder mehrerer~~ fluoreszenzmarkierten Nukleotids in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität des ~~einen oder mehrerer~~ eingebauten Nukleotids,

umfassend

ein oder mehrere fluoreszenzmarkierte Nukleotide, wobei die Fluoreszenzmarkierung über einen spaltbaren Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist,

DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 6g, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 6f [AR10 + AR9]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären

ren Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide und Entfernung der Fluoreszenzmarkierung(en).

wobei in Schritt (a) die Fluoreszenzmarkierung über einen phosphinspaltbaren azidhaltigen Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist,

wobei in Schritt (b) eine Beleuchtung angewendet wird, um die Fluoreszenzmarkierung des eingebauten Nukleotids anzuregen,

umfassend

DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 6h, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 6g [AR11 + AR1]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide,

wobei in Schritt (a) die Fluoreszenzmarkierung über einen phosphinspaltbaren azidhaltigen Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist,

umfassend

DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 6i(1), subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 6h [AR11 + AR2]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäure-strang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder der mehreren eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,
wobei in Schritt (a) die Fluoreszenzmarkierung über einen phosphinspaltbaren azidhaltigen Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist,

umfassend

DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 6i(2), subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 6i(1) [AR11 + AR3]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,

wobei in Schritt (b) eine Beleuchtung angewendet wird, um die Fluoreszenzmarkierung des eingebauten Nukleotids anzuregen,

wobei in Schritt (a) die Fluoreszenzmarkierung über einen phosphinspaltbaren azidhaltigen Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist,

umfassend

DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 6j, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 6i(2) [AR11 + AR4]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,

wobei in Schritt (a) die fluoreszenzmarkierten Nukleotide eine Azidomethylgruppe umfassen, die kovalent an die 3'O-Position der Zuckereinheit gebunden ist,

wobei in Schritt (a) die Fluoreszenzmarkierung über einen phosphinspaltbaren azidhaltigen Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist,

umfassend

DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 6k, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 6j [AR11 + AR5]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder der mehreren eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,

wobei in Schritt (a) die fluoreszenzmarkierten Nukleotide eine Azidomethylgruppe umfassen, die kovalent an die 3'O-Position der Zuckereinheit gebunden ist,

wobei in Schritt (b) eine Beleuchtung angewendet wird, um die Fluoreszenzmarkierung des eingebauten Nukleotids anzuregen,

wobei in Schritt (a) die Fluoreszenzmarkierung über einen phosphinspaltbaren azidhaltigen Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist,

umfassend

DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 6l(1), subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 6k [AR11 + AR6/AR7]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung mit Laserlicht,

wobei in Schritt (a) die Fluoreszenzmarkierung über einen phosphinspaltbaren azidhaltigen Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist,

umfassend

DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 6l(2), subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 6l(1) [AR11 + AR8]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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 einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines ~~oder mehrerer~~ fluoreszenzmarkierten Nukleotids in

einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität des ~~einen oder mehrerer~~ eingebauten Nukleotids,

wobei in Schritt (a) die Fluoreszenzmarkierung über einen phosphinospaltbaren azidhaltigen Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist,

umfassend

DNA-Polymerase

und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt;

Rechtsbegehren 7c, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 7b [Gerät zur Teilnahme an Verletzung AR1]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit

Kits zur Sequenzierung durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide,

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

Rechtsbegehren 7d, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 7c [Gerät zur Teilnahme an Verletzung AR2]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit

Kits zur Sequenzierung durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wieder-

holenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,

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

Rechtsbegehren 7e, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 7d [Gerät zur Teilnahme an Verletzung AR3]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit

Kits zur Sequenzierung durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,

wobei in Schritt (b) eine Beleuchtung angewendet wird, um die Fluoreszenzmarkierung des eingebauten Nukleotids anzuregen,

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

Rechtsbegehren 7f, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 7e [Gerät zur Teilnahme an Verletzung AR4]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit

Kits zur Sequenzierung durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkier-

ter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,

wobei in Schritt (a) die fluoreszenzmarkierten Nukleotide eine Azidomethylgruppe umfassen, die kovalent an die 3'O-Position der Zuckereinheit gebunden ist,

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

Rechtsbegehren 7g, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 7f [Gerät zur Teilnahme an Verletzung AR5]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit

Kits zur Sequenzierung durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung,

wobei in Schritt (a) die fluoreszenzmarkierten Nukleotide eine Azidomethylgruppe umfassen, die kovalent an die 3'O-Position der Zuckereinheit gebunden ist

wobei in Schritt (b) eine Beleuchtung angewendet wird, um die Fluoreszenzmarkierung des eingebauten Nukleotids anzuregen,

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

Rechtsbegehren 7h, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 7g [Gerät zur Teilnahme an Verletzung AR6/AR7]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit

Kits zur Sequenzierung durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide durch Beleuchtung mit Laserlicht, wobei die Kits einen Puffer umfassen, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält;

Rechtsbegehren 7i, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 7h [Gerät zur Teilnahme an Verletzung AR8]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit

Kits zur Sequenzierung von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines ~~oder mehrerer~~ fluoreszenzmarkierten Nukleotids in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität des ~~einen oder mehreren~~ eingebauten Nukleotids,

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

Rechtsbegehren 7j, subsidiär (eventualiter) zu Rechtsbegehren 7i [Gerät zur Teilnahme an Verletzung AR9]:

Der Beklagten sei,

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 gemäss Art. 292 ZGB im Falle der Zuwiderhandlung zu verbieten,

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

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit

Kits zur Sequenzierung durch aufeinanderfolgende Zyklen der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis) von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure, wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst: (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären

ren Nukleinsäurestrang, und (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide und Entfernung der Fluoreszenzmarkierung(en).

wobei in Schritt (a) die Fluoreszenzmarkierung über einen phosphinspaltbaren azidhaltigen Linker mit der Base der Nukleotide verknüpft ist,

wobei in Schritt (b) eine Beleuchtung angewendet wird, um die Fluoreszenzmarkierung des eingebauten Nukleotids anzuregen,

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

6.

Die Beklagte nahm mit Eingabe vom 22. Oktober 2021 Stellung zur Stellungnahme der Klägerin zu den Dupliknoten.

7.

Das Fachrichtervotum wurde den Parteien am 15. Dezember 2021 zur Stellungnahme zugestellt. Die Stellungnahmen der Parteien erfolgten je am 31. Januar 2022.

8.

Am 2. März 2022, am 7. März 2022 und am 21. März 2022 erfolgten Noveneingaben der Klägerin. Die Beklagte reichte am 6. Mai 2022 und am 16. Mai 2022 Noveneingaben ein, zu denen die Klägerin jeweils mit Eingaben vom 19. Mai 2022 und vom 26. Mai 2022 Stellung nahm.

9.

Die Hauptverhandlung fand am 20. Juni 2022 statt. Im Anschluss an die Hauptverhandlung wurde das Verfahren sistiert bis zum Vorliegen der schriftlichen Begründung des Urteils im Beschwerdeverfahren (Aktenzeichen 4A_11/2022) gegen das Teilurteil O2019_007 vom 19. November 2021. Die Sistierung wurde mit Verfügung vom 22. August 2022 aufgehoben.

Zuständigkeit

10.

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

Grossbritannien ist per 31. Januar 2020 aus der Europäischen Union ausgetreten und nach Ablauf der Übergangsperiode bis Ende Dezember 2021

nicht gebunden 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), da es noch nicht Mitglied geworden ist bzw. werden konnte.

Auch wenn man das Lugano-Übereinkommen als nicht mehr anwendbar erachtet – es wird vertreten, dass es auf Verfahren, die vor dem 1. Januar 2021 eingeleitet wurden, nach wie vor Anwendung findet¹ – ergibt sich die internationale Zuständigkeit der Schweiz aus Art. 109 Abs. 2 IPRG. Innerhalb der Schweiz ist das Bundespatentgericht sachlich zuständig, da sich die geltend gemachten Ansprüche auf die (angebliche) Verletzung zweier Schweizer Teile europäischer Patente stützen (vgl. 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.

Bestimmtheit der Unterlassungsbegehren

11.

Rechtsbegehren müssen grundsätzlich so formuliert sein, dass sie ohne Änderungen ins Urteilsdispositiv übernommen werden können. Entsprechend kann eine Unterlassungsklage nur in demjenigen Umfang geschützt werden, in dem sie auf das Verbot eines genügend bestimmten Verhaltens gerichtet ist.² 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.³ Die behauptete Verletzungs- oder Ausführungsform ist so zu beschreiben, dass durch blosse tatsächliche Kontrolle ohne weiteres festgestellt werden kann, ob die verbotene Ausführung vorliegt. Die Verletzungsform ist als reale technische Handlung durch bestimmte Merkmale so zu umschreiben, dass es keiner Auslegung rechtlicher oder mehrdeutiger technischer Begriffe bedarf.⁴ Werden technische Begriffe in der Urteilsbegründung definiert, ist es aber nicht notwendig, die Definitionen in das Urteilsdispositiv

¹ Siehe Bundesamt für Justiz, Auswirkungen des «Brexits» auf das Lugano-Übereinkommen, Version vom 16. Februar 2022, zugänglich unter www.bj.admin.ch/bj/de/home/wirtschaft/privatrecht/lugue-2007/brexit-auswirkungen.html (zuletzt besucht am 22. Oktober 2022).

² BGer, Urteil 5A_658/2014 vom 5. Mai 2015, E. 3.3.

³ BGE 142 III 587 E. 5.3.

⁴ BGE 131 III 70 E. 3.3 – «Sammelhefter V».

aufzunehmen.⁵ Die bloss Wiederholung des Anspruchswortlauts im Rechtsbegehren ist zulässig, wenn der Anspruchswortlaut – allenfalls nach seiner Auslegung – so klar ist, dass im Vollstreckungsverfahren keine erneute rechtliche Auslegung notwendig ist und die Verletzung durch bloss tatsächliche Kontrolle festgestellt werden kann.⁶

Die genügende Bestimmtheit des Rechtsbegehrens ist Prozessvoraussetzung und damit von Amtes wegen zu prüfen, wobei das Bundespatentgericht eine unzureichende Bestimmtheit mangels entsprechender Rüge nur sehr zurückhaltend annimmt. Folge der mangelnden Bestimmtheit ist Nichteintreten auf die Klage.⁷

Von der mangelnden Bestimmtheit der Rechtsbegehren zu unterscheiden ist die Einrede, die Rechtsbegehren würden ein Verhalten verbieten, das nicht in den Schutzbereich der geltend gemachten Patentansprüche falle (so genannte «überschiessende» Rechtsbegehren). Diese Einrede bezieht sich auf die materielle Begründetheit der Klage. Sie wird nur auf entsprechende Einrede hin geprüft. Ihre Gutheissung führt zur (teilweisen) Abweisung der Klage.⁸

12.

Die Beklagte macht summarisch geltend, die Unterlassungsbegehren der Klage seien unbestimmt, da sie bloss die Patentansprüche wiederholten.

Wie vorstehend ausgeführt ist es nicht *per se* unzulässig, in den Rechtsbegehren bloss den Anspruchswortlaut zu wiederholen. Die Beklagte begründet nicht, inwiefern das in den Unterlassungsbegehren umschriebene Verhalten in einem eventuellen Verletzungsverfahren nicht durch eine bloss tatsächliche Kontrolle ohne erneute rechtliche Auslegung der verwendeten Begriffe überprüft werden könnte. Dies ist auch nicht dermassen offensichtlich, dass das Gericht ohne konkrete Rüge von Amtes wegen auf die Klage nicht eintritt.

⁵ BPatGer, Urteil O2016_009 vom 18. Dezember 2018, E. 54 – «Durchflussmessfühler»; Teilurteil O2020_017 vom 17. August 2022, E. 12 – «Anschlusselement».

⁶ BPatGer, Urteil O2013_033 vom 30. Januar 2013, Regeste und E. 17 – «couronne dentée»; Teilurteil O2020_017 vom 17. August 2022, E. 13 – «Anschlusselement».

⁷ BPatGer, Urteil O2012_004 vom 24. August 2012, E. 9 – «Leichtbeton»; S2012_003 vom 2. Februar 2012, E. 14 – «Spannzangendichtungsvorrichtung».

⁸ BPatGer, Urteil O2017_007 vom 1. November 2019, E. 15 – «animierte Lunge».

Rechtsbegehren Nr. 7c bis 7j gemäss Replik seien unbestimmt, weil nicht klar sei, welche Sequenziergeräte als «for use with kits» qualifizierten. Obwohl dieser Einwand auch gegen die ursprünglichen Rechtsbegehren 7, 7a und 7b gemäss Klage hätte vorgebracht werden können, verzichtet die Klägerin darauf.

Entgegen der Auffassung der Beklagten ist hinreichend bestimmt, ob ein Sequenziergerät «für die Verwendung mit Kits» ist. Ein Sequenziergerät ist dann «für die Verwendung mit Kits», wenn es *geeignet* ist, mit den (in den fraglichen Rechtsbegehren selber näher umschriebenen) Kits betrieben zu werden; unabhängig davon, ob es dazu *bestimmt* ist. Entgegen der Position der Beklagten in RZ 349 umfassen diese Rechtsbegehren also nicht Sequenziergeräte, die für die Verwendung mit Kits «neither intended nor suitable» sind. Der Begriff «(geeignet) für die Verwendung mit Kits» mag breit sein, aber er ist nicht unbestimmt. Die Kits selber müssen gemäss den fraglichen Rechtsbegehren zur Sequenzierung von mindestens zwei Nucleotiden einer Matrizen-Nukleinsäure in einem Sequencing-by-Synthesis-Verfahren geeignet sein und müssen einen Puffer enthalten, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält. Ob ein Sequenziergerät für die Verwendung mit solchen Kits geeignet («suitable») ist ergibt sich (beispielhaft erläutert am angegriffenen Sequenziergerät DNBSEQ-G400) aus der Typenbezeichnung (z.B. «DNBSEQ» = DNA nanoball sequencing, siehe Seite 8 der Produktportfoliobroschüre der Beklagten), der zugehörigen Broschüre der MGI und insbesondere der zugehörigen Bedienungsanleitung. Die Beklagte verhält sich im Widerspruch zum Dispositiv, wenn die von ihr ausgelieferten Sequenziergeräte im Zeitpunkt ihrer Auslieferung geeignet sind, mit den näher umschriebenen Kits verwendet zu werden. Nimmt der Kunde eigenmächtig und ohne Wissen der Beklagten Veränderungen an einer Maschine vor, die im Zeitpunkt der Auslieferung nicht geeignet war, mit den Kits betrieben zu werden, so ist die Beklagte dafür nicht verantwortlich, wenn sie nicht dazu angestiftet hat oder wissen musste, dass diese Veränderungen vorgenommen werden würden. Die von der Beklagten in RZ 43 der Duplik aufgeworfenen rhetorischen Fragen, wann ein Sequenziergerät für die Verwendung mit solchen Kits geeignet ist, lassen sich daher eindeutig beantworten. Wird das Sequenziergerät vor seiner Auslieferung so programmiert, dass es nicht mehr mit Kits betrieben werden kann, die vom Dispositiv erfasst werden, so darf die Beklagte solche Sequenziergeräte verkaufen, wenn sie nicht dazu anstiftet oder damit rechnen muss, dass der Kunde die Programmierung wieder so ändert, dass die Maschine sich mit den näher umschriebenen Kits betreiben lässt.

13.

In der Duplik macht die Beklagte zudem geltend, die Rechtsbegehren würden Produkte erfassen, deren zukünftiger Vertrieb in der Schweiz noch nicht einmal behauptet sei. Der Klägerin fehle es an einem Rechtsschutzinteresse an einem Erlass eines derart breiten Verbots.

Rechtsbegehren Nr. 1 ist auf das Verbot des Vertriebs etc. eines Produkts gerichtet, das ein modifiziertes Nukleotidmolekül umfasst, das sich neben anderen Merkmalen dadurch auszeichnet, dass an das 3'-Kohlenstoffatom eine Gruppe der Struktur -O-Z gebunden ist, wobei es sich bei Z um Azidomethyl (-CH₂-N₃) handelt. Im erteilten Anspruch 1 des Klagepatents EP 1 530 578 B1 wird ein modifiziertes Nukleotidmolekül selber beansprucht, wobei «Z» dagegen durch eine Markush-Formel definiert ist, die unzählige Moleküle erfasst, und die restlichen Merkmale des beanspruchten modifizierten Nukleotidmoleküls identisch sind mit den besagten anderen Merkmalen des Rechtsbegehrens 1. Rechtsbegehren Nr. 1 ist daher enger als der erteilte Anspruch 1 und umfasst nur solche Produkte wie diejenigen der MGI Tech Co., Ltd., Shenzhen, China, um die es hier geht, die Azidomethyl als Blockierungsgruppe verwenden. Unter den Umständen ist Rechtsbegehren Nr. 1 nicht «viel zu breit» formuliert, wie die Beklagte pauschal behauptet.⁹

Rechtsbegehren Nr. 5 ist auf Kits zur Sequenzierung von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure in einem Sequenzierungsverfahren durch Synthese mit bestimmten Merkmalen gerichtet, wobei die Kits einen Puffer umfassen, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält. Nachdem unstrittig ist (dazu hinten, E. 85), dass die Kits der MGI Tech Co., Ltd., Ascorbinsäure enthalten, ist nicht ersichtlich, weshalb die Klägerin kein Rechtsschutzinteresse am Erlass eines auf solche Kits gerichteten Vertriebsverbots haben sollte.

Kumulative Häufung der Rechtsbegehren**14.**

Werden mehrere Rechtsbegehren gestellt, muss klar sein, in welchem Verhältnis sie zueinanderstehen. Bei der eventuellen Häufung wird ein Eventualananspruch nur für den Fall gestellt, dass der übergeordnete Anspruch nicht durchdringt, womit die klagende Partei dem Gericht eine Reihenfolge

⁹ Hingegen wäre die blosser Wiederholung der Markush-Formel des Anspruchs im Rechtsbegehren unzulässig, siehe BPatGer, Urteil O2019_007 vom 19. November 2021, E. 17 – «sequence-by-synthesis».

der Beurteilung vorgibt. Unzulässig, weil gegen das Bestimmtheitsgebot verstossend, ist eine alternative Häufung, d.h. die klagende Partei macht mehrere Ansprüche geltend, überlasst es jedoch dem Gericht zu entscheiden, über welchen bzw. welche davon befunden wird.¹⁰ Zulässig ist eine kumulative Häufung, wenn für die einzelnen Ansprüche das gleiche Gericht sachlich zuständig und dieselbe Verfahrensart anwendbar ist¹¹ 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 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.¹²

15.

Die Beklagte wendet ein, die Unterlassungsbegehren Nr. 2, 3 und 6 gemäss Klage würden das gleiche Verhalten erfassen wie die Unterlassungsbegehren Nr. 1/1a oder Nr. 5/5a und der Klägerin fehle deshalb ein Rechtsschutzinteresse an der Gutheissung dieser Begehren, wenn Rechtsbegehren Nr. 1/1a oder Nr. 5/5a gutgeheissen würden.

Die Klägerin stellt Rechtsbegehren Nr. 1, 2, 3 und 6 kumulativ nebeneinander. Rechtsbegehren Nr. 2 ist enger als Rechtsbegehren Nr. 1; es ersetzt in dem in Nr. 1 umschriebenen Verhalten das Merkmal «product» durch das engere Merkmal «kit» und es fügt dem in Nr. 1 umschriebenen Verhalten die Merkmale «a plurality of different modified nucleotide molecule»

¹⁰ BGE 142 III 683 E. 5.3.2.

¹¹ BGE 142 III 683 E. 5.3.2.

¹² BPatGer, Urteil O2019_007 vom 19. November 2021, E. 17 – «sequence-by-synthesis»

und «packaging materials» hinzu. Wird Rechtsbegehren Nr. 1 gutgeheissen, fehlt es der Klägerin entsprechend an einem rechtlich geschützten Interesse der Gutheissung von Rechtsbegehren Nr. 2.

Rechtsbegehren Nr. 3 fügt Rechtsbegehren Nr. 1 das zusätzliche Merkmal «zur Verwendung bei der Sequenzierung durch Synthese (sequencing-by-synthesis)» hinzu und ist damit enger als Rechtsbegehren Nr. 1. Entsprechend fehlt es der Klägerin bei Gutheissung von Rechtsbegehren Nr. 1 an einem rechtlich geschützten Interesse, dass zusätzlich Rechtsbegehren Nr. 3 gutgeheissen wird.

Rechtsbegehren Nr. 6 steht neben Rechtsbegehren Nr. 5, die beide auf das Klagepatent EP 412 gestützt sind und sich gegen Kits richten, welche die Lehre von EP 412 verwirklichen. Rechtsbegehren Nr. 6 fügt Rechtsbegehren Nr. 5 einerseits ein Merkmal hinzu («umfassend eine DNA-Polymerase»), erweitert aber andererseits das Merkmal «Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält» auf «Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder ein Salz davon bereitstellt». Damit erfasst Rechtsbegehren Nr. 6 auch Reagenzien-Kits, die im Verkaufszeitpunkt keine Ascorbinsäure enthalten, aber Ascorbinsäure z.B. durch eine Umwandlungsreaktion bereitstellen. Rechtsbegehren Nr. 6 ist daher auf etwas anderes als Rechtsbegehren Nr. 5 gerichtet und die Klägerin hat entsprechend ein Interesse daran, dass es selbst dann gutgeheissen wird, wenn Rechtsbegehren Nr. 5 gutgeheissen wird.

Rechtsschutzinteresse / drohende Verletzungshandlungen

16.

Das Patent verschafft seinem Inhaber das Recht, anderen zu verbieten, die Erfindung gewerbmässig zu benutzen. Als Benützung 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.¹³ 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.¹⁴ 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.¹⁵ Bei Teilnahmehandlungen muss eine konkrete Haupttat nicht bereits erfolgt sein; es genügt, wenn eine widerrechtliche Haupttat droht.¹⁶

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).¹⁷ Ob man unter dem Titel «Rechtsschutzinteresse» oder «Verletzungshandlungen» prüft, ob aufgrund der Umstände ernsthaft davon auszugehen ist, dass Verletzungshandlungen in der Schweiz drohen, spielt im Ergebnis keine Rolle.¹⁸

17.

Zunächst macht die Beklagte gestützt auf ihre befristete Abstandserklärung geltend, der Klägerin mangle es an einem Rechtsschutzinteresse. Im Schriftenwechsel mit der Klägerin vom März und April 2020 habe sie der Klägerin mitgeteilt, dass sie keines der von der Klägerin bezeichneten Produkte verkauft habe oder besitze und versicherte «mindestens bis zum 31. August 2021 keine MGI sequencing reagent kits anzubieten und zu

¹³ BGE 124 III 72 E. 2a – «Contra-Schmerz».

¹⁴ DAVID et al., in: von Büren/David (Hrsg.), Der Rechtsschutz im Immaterialgüterrecht (SIWR I/2), 3. Aufl. 2011, RZ 272.

¹⁵ SHK PatG-SCHWEIZER, Art. 72 N 11.

¹⁶ BPatGer, Teilurteil O2020_017 vom 17. August 2022, E. 75 – «Anschlusselement».

¹⁷ BGE 140 III 297, nicht publ. E. 2.3.2 – «Keytrader».

¹⁸ Vgl. BGer, Urteil 4A_11/2022 vom 27. Juni 2022, E. 2.3 – «Sequence-by-Synthesis».

vertreiben, es sei denn, das schweizerische Bundespatentgericht anerkenne die Ungültigkeit der Patente EP 1 530 578 und EP 1 828 412 oder es wird ein Vergleich mit unserer Lieferantin erzielt, der auch einen gewissen Vertrieb durch die Witec AG zulässt.» Die Befristung der Abstandserklärung rühre daher, dass die Beklagte davon ausgegangen sei, dass das Urteil im Verfahren O2019_007 im Sommer 2021 veröffentlicht werden würde und sie dann zu diesem Zeitpunkt gewusst hätte, ob die strittigen Produkte die Klagepatente verletzen. Für den Fall, dass die Produkte die Klagepatente verletzen, würde die Beklagte natürlich nicht sofort mit dem Vertrieb von solchen Produkten in der Schweiz beginnen, nachdem sie zuvor freiwillig davon abgesehen habe. Daher bestehe auch nach Ablauf der Befristung keine Gefahr von Verletzungshandlungen durch die Beklagte, denn sie würde nicht auf Risiko verletzende Produkte vertreiben. Der Klägerin mangle es daher an einem Rechtsschutzinteresse.

Dass die Beklagte eine bis zum 31. August 2021 befristete Abstandserklärung («cease and desist») abgegeben hat, ist im vorliegenden Verfahren unstrittig. Fraglich ist, ob das Rechtsschutzinteresse der Klägerin dadurch wegfällt, dass die Beklagte in ihren Rechtsschriften beteuert, keine relevanten MGI Produkte zu vertreiben, nachdem die Befristung der Abstandserklärung abgelaufen ist. Dies ist zu verneinen. Einerseits sind in Rechtsschriften vorgetragene Behauptungen und Absichtsbekundungen keine verbindlichen Erklärungen. Andererseits lässt sich aus einem befristeten, freiwilligen Verzicht nicht ableiten, dass nach Ablauf der Befristung weiterhin freiwillig auf Verletzungshandlungen verzichtet wird. Dies gilt auch dort, wo die Befristung einzig dazu diente, ein Urteil abzuwarten, von dem sich die Parteien Rechtssicherheit versprechen. Trotz der Beteuerung der Beklagten, nach Ablauf der Befristung keine patentverletzenden Produkte zu vertreiben, sieht sich die Klägerin nach Ablauf der Frist mit der Gefahr konfrontiert, dass die Beklagte ebendies tut.

Der Beklagten hätte es offen gestanden, eine unbefristete Abstandserklärung abzugeben. Dies hat sie indes nicht getan, sondern sich damit begnügt, in nicht bindender Weise zu beteuern, keine relevanten Produkte zu vertreiben, und zwar selbst heute noch, obwohl das Teilurteil des Bundespatentgerichts im Verfahren O2019_007 zwischen der Klägerin und der Latvia MGI Tech SIA, Riga, Lettland, inzwischen rechtskräftig geworden ist und das Bundesgericht die Beurteilung des hiesigen Gerichts bestätigt hat, dass die schweizerischen Teile von EP 1 530 578 B1 und EP 1 828 412 B2 zumindest im geltend gemachten Umfang rechtsbeständig sind.¹⁹ Das

¹⁹ BGer, Urteil 4A_11/2022 vom 27. Juni 2022.

Rechtsschutzinteresse der Klägerin entfällt durch die befristete Abstandserklärung mithin nicht.

18.

Zu den Verletzungshandlungen trägt die Klägerin vor, die Beklagte habe, bevor sie die Abstandserklärung abgegeben hat, eine Reihe von MGI DNA Sequenziergeräten («MGI DNA sequencing platforms»), wie den DNBSEQ-T7 Genetic Sequencer, den DNBSEQ-G400 Genetic Sequencer und den DNBSEQ-G50 Genetic Sequencer zusammen mit den benötigten MGI-Reagenzien («MGI sequencing reagent kits») angeboten und vertrieben. Das Anbieten und Verkaufen von MGI-Reagenzien sei eine direkte Patentverletzung sowie mittelbare Verletzung der Methodenansprüche. Ausserdem verletze das Anbieten und Verkaufen von MGI-Sequenziergeräten mittelbar die Verfahrensansprüche der Klagepatente.

Die Klägerin stützt sich bei ihrem Vorbringen auf eine Portfoliobroschüre der Beklagten vom 15. Januar 2020, in der die drei vorgenannten Sequenziergeräte abgebildet sind, auf einen Auszug der Internetseite der Beklagten, aufgerufen am 27. Januar 2020, aus dem die Auflistung von neun MGI Produkten ersichtlich ist, auf einen LinkedIn-Beitrag der Beklagten, in dem neben einem kurzen Text die drei vorgenannten Sequenziergeräte abgebildet sind sowie auf zwei Produktbroschüren der Beklagten. Die MGI-Sequenziergeräte würden mit der expliziten Anleitung verkauft, dass sie nur zusammen mit den MGI-Reagenzien («MGI sequencing reagent kits») gebraucht werden sollen. Ein Exemplar des Kits «MGISEQ-2000RS High-throughput Sequencing Kit Model: PE150» traf «on or about December 2nd 2019» im Eurofins-Labor ein. Dieses Kit wurde also zu dem Datum von MGI hergestellt und hätte durch die Beklagte vor der Abgabe ihrer «cease and desist»-Erklärung mit Startdatum 6. März 2020 angeboten werden können. Ein Exemplar des Kits «DNBSEQ-G400RS High-throughput Sequencing Kit Model: PE100» wurde erst am 30. September 2020 mittels «saisie contrefaçon» in Frankreich beschlagnahmt. Die Beklagte bestreitet aber in der Duplik vom 13. September 2021 nicht, dass dieses Kit bereits vor dem 6. März 2020 von MGI hergestellt wurde; auch dieses Kit hätte also von ihr vor der Abgabe ihrer «cease and desist»-Erklärung angeboten werden können.

Strittig ist zwischen den Parteien, ob die Beklagte solche Reagenzien-Kits tatsächlich angeboten hat. Ein Verkauf solcher Kits durch die Beklagte ist nicht aktenkundig. Die beiden von der Klägerin analysierten Kits hat die

Klägerin unbestritten nicht in der Schweiz und nicht von der Beklagten bezogen: Das Kit «MGISEQ-2000RS High-throughput Sequencing Kit Model: PE150» wurde von MGI International Sales Co., Limited bezogen und das Kit «DNBSEQ-G400RS High-throughput Sequencing Kit Model: PE100» stammte aus der «saisie contrefaçon» in Frankreich (siehe vorne). Die Klägerin stützt sich in ihrer Argumentation vorwiegend auf einen LinkedIn-Beitrag der Beklagten, in dem diese schreibt: «NGS more affordable than ever before. Witec is happy to introduce you the ground-breaking DNBseq technology and high-grade NGS instruments from MGI. Increased accuracy, decreased duplicates, reduced index hopping, flexible and affordable are some highlights of the MGI sequencers and its technology. Get in touch with us to learn more about the great advantages of the DNBseq technology, NGS instruments, kits & running cost. #NGS».



Abbildung 1: LinkedIn-Beitrag der Beklagten

Die Beklagte entgegnet, der LinkedIn-Beitrag sei kein Anbieten der Reagenzien. Die Erwähnung der «kits» im letzten Satz des LinkedIn-Beitrags sei kein Anbieten, sondern eine Einladung, Informationen über die Funktionsweise der Sequenziergeräte einzuholen beziehungsweise zu erfahren, welche Kits gebraucht werden könnten. Der Beitrag sage indes keinesfalls,

dass Reagenzien direkt bei der Beklagten bezogen werden könnten oder dass sie solche anbiete.

19.

Die Beklagte betreibt ein kaufmännisch geführtes Unternehmen und vertreibt Instrumente und Reagenzien im Schweizer Life Science Markt. Die relevanten Produkte fallen in den Kerngeschäftsbereich der Beklagten. Sie hat mithin ein wirtschaftliches Interesse am Verkauf der relevanten Produkte und ist als gewerbliche Anbieterin mindestens an der Vermittlung von potentiellen Kunden interessiert. Es widerspricht der allgemeinen Lebenserfahrung, dass eine kommerziell tätige Gesellschaft in ihrem Kernbereich Informationen der Öffentlichkeit bloss aus ideellen Gründen zur Verfügung stellt und Interessierte zu bloss objektiven Aufklärungszwecken berät, ohne damit zumindest indirekt finanzielle Interessen zu verfolgen. Für Handelsgesellschaften steht nicht eine ausgewogene und breite Information über ihr Tätigkeitsgebiet – hier die «sequence-by-synthesis»-Technologie – im Mittelpunkt, sondern es geht in erster Linie darum, Interesse an Produkten zu generieren, um diese zu verkaufen und damit Geld zu verdienen. Dazu kommt, dass die Beklagte NGS-Systeme («Next Generation Sequencing») als «more affordable than ever before» anpreist; eine offensichtlich auf den Verkauf (oder das Leasing) der Produkte gerichtete Aussage.

Der LinkedIn-Beitrag kann nach dem Gesagten nur dahingehend verstanden werden, dass es der Beklagten darum geht, das Kaufinteresse des massgeblichen Marktes in Bezug auf «DNBseq technology, NGS instruments, kits» zu fördern. Das Kaufinteresse an den Reagenzien zu fördern kann im vorliegenden Zusammenhang nur den Zweck haben, diese später zu vermitteln oder selber anzubieten. Nach Überzeugung des Gerichts droht daher ein zukünftiges Inverkehrbringen der angegriffenen Ausführungsformen durch die Beklagte. Im Rahmen der freien Beweiswürdigung darf dabei auch berücksichtigt werden, dass die Beklagte zwar eine zeitlich befristete Unterlassungserklärung abgegeben hat, bis das Bundespatentgericht die Rechtsbeständigkeit der Klagepatente im Verfahren O2019_007 prüfen konnte. Nachdem das Urteil in dem Verfahren aber rechtskräftig geworden ist, trifft sie keine Anstalten, die Unterlassungserklärung unbefristet abzugeben. Wenn die Beklagte tatsächlich keine Absicht hätte, die angegriffenen Ausführungsformen in der Schweiz zu vertreiben, ist nicht einzusehen, weshalb sie nicht eine entsprechende Unterlassungserklärung abgeben kann, nachdem die Rechtslage geklärt ist.

Das Anbieten ist der Patentinhaberin vorbehalten (Art. 8 Abs. 2 PatG). Da das Anbieten der Reagenzien durch die Beklagte droht, ist das Rechtsschutzinteresse an den Unterlassungsbegehren Nr. 1, 3, 5 und 6 zu bejahen (vgl. Art. 66 Bst. a i.V.m Art. 72 Abs. 1 PatG).

20.

Von der Beklagten blieb unbestritten, dass sie Informationen zu bestimmten MGI-Sequenziergeräten für kurze Zeit auf ihrer Homepage aufschaltete und diese Geräte anbot. Hinzu kommt, dass sich die Beklagte auf Seite 3 ihrer «portfolio selection Q1|2020» als «distributor for a number of instrument and reagent producers from around the globe in the Swiss life science market» vorstellt. Im selben Portfolio werden auf den S. 5, 7-8 die Sequenziergeräte DNBSEQ-G50 / G400 und T7 als neue Produkte vorgestellt. Ferner prangt das Logo der Beklagten auf der Produktbroschüre des Sequenziergeräts DNBSEQ-G400. Daraus ergibt sich für das Gericht zweifellos, dass die Beklagte Sequenziergeräte der MGI Tech, Co., Ltd., in der Schweiz angeboten hat.



Abbildung 2: Titelblatt der Produktbroschüre für das Sequenziergerät DNBSEQ-G400

Die Klägerin hat dieses Angebot, und auch den allfälligen Verkauf der Produkte, als Teilnahme an der Verletzung der Verfahrensansprüche beider Streitpatente eingestuft. Sie beruft sich darauf, dass Schritt 4 der Beschreibung der Gensequenzierung der Broschüren der Sequenziergeräte «MGI-SEQ-200» und «MGISEQ-2000» (heutige Bezeichnungen: «DNBSEQ-G50» resp. «DNBSEQ-G400») zeige, dass die Reagent-Kit-ID der Reagenzienkits gescannt werden müsse, bevor diese in die Maschine eingesetzt werden könnten und damit, dass sich diese Sequenziergeräte nur mit MGI-Reagenzien betreiben liessen. Nicht von MGI Tech Co., Ltd., stammende Reagenzien könnten nicht erfolgreich gescannt werden und somit nicht verwendet werden. Die Beklagte hat das in der Klageantwort bestritten, ohne Begründung, und es als «irrelevant» eingestuft.

Für die Beurteilung, ob der Vertrieb der MGI-Sequenziergeräte eine Teilnahme an der Verletzung der Verfahrensansprüche der Streitpatente darstellt, ist es nach Ansicht des Gerichts relevant, ob das Scannen einer Kit-ID den Endbenutzer zwingt, die Kits der Beklagten einzusetzen, wenn diese Kits selber in den Schutzbereich der Erzeugnisansprüche der Streitpatente eingreifen und die Verfahrensansprüche der Streitpatente wiederum auf die beanspruchten Erzeugnisse oder auf deren Merkmale Bezug nehmen.

Der besagte Schritt 4 der Beschreibung des «Gene Sequencing» zeigt, dass eine ID der erwähnten «cartridge» des Kits gescannt und diese «cartridge» dann in das Sequenziergerät eingeführt wird.

2 Gene Sequencing

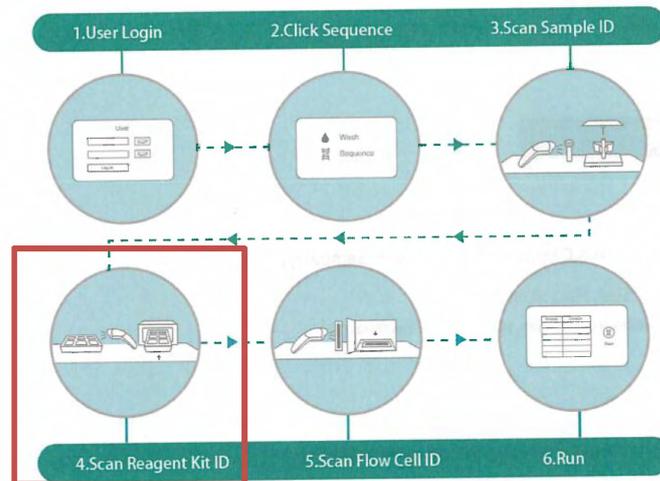


Abbildung 3: Schritt 4 der Beschreibung des «Gene Sequencing» aus der Broschüre für das Sequenziergerät DNBSEQ-G50

Die Herstellerin der Sequenziergeräte, MGI Tech Co., Ltd., weist die Anwender der Sequenziergeräte in der Bedienungsanleitung der Sequenziergeräte damit ausdrücklich an, nur die «reagent kits» der Herstellerin zu verwenden.

Reagent kit and sequencing flow cell

Use only the reagent kit and flow cell of the manufacturer for the sequencing process. You can purchase them as needed from the authorized sales representatives.

Abbildung 4: Hinweis aus dem Benutzerhandbuch für das Sequenziergerät DNBSEQ-G400

Die Beklagte spricht in der Duplik vom 13. September 2021 die Bedienungsanleitung an, gemäss der die ID der «reagent kits» gescannt werde. Diese Seite zeigt, dass eine auf der «cartridge» angebrachte ID gescannt werden muss.

Loading the reagent kit

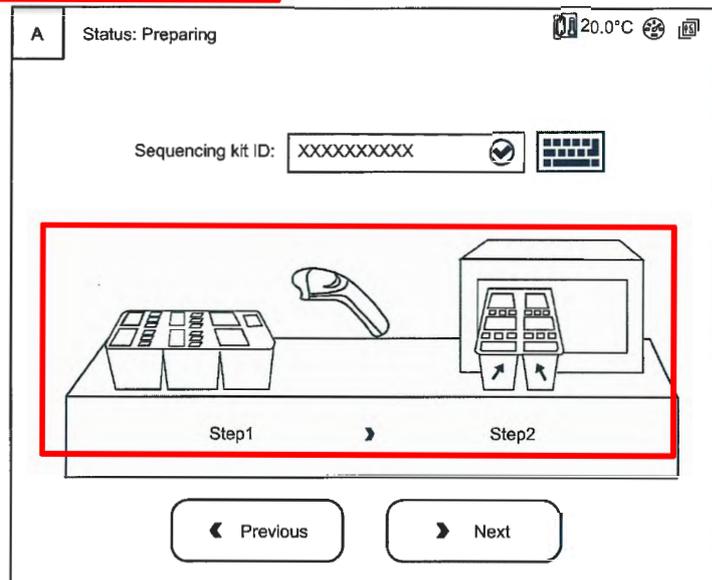


Abbildung 5: Abbildung des Scannens der ID von Seite 33 der Bedienungsanleitung des Sequenziergeräts MGISEQ-2000RS (= DNBSEQ-G400)

Gemäss der angesprochenen Bedienungsanleitung ist also mit «reagent kit» die «cartridge» gemeint. Nach Aktenlage enthält das «Well No. 10» der «cartridge» bereits den «imaging buffer» oder das «scanning reagent», in dem sich auch die Ascorbinsäure befindet. Daneben umfasst ein «sequencing kit» oder «sequencing reagent kit» neben einer «cartridge» auch mehrere Phiolen («vials»), darunter eine Phiolen «dNTPs Mix» und eine Phiolen «dNTPs Mix II». Eine genaue Ansicht eines vollständigen Kits «DNBSEQ-G400 RS High-throughput Sequencing Kit Model: FCL PE100» für das Sequenziergerät DNBSEQ-G400 ist in den von der Klägerin angesprochenen «detailed photographs» aus der «saisie-contrefaçon» wiedergegeben.

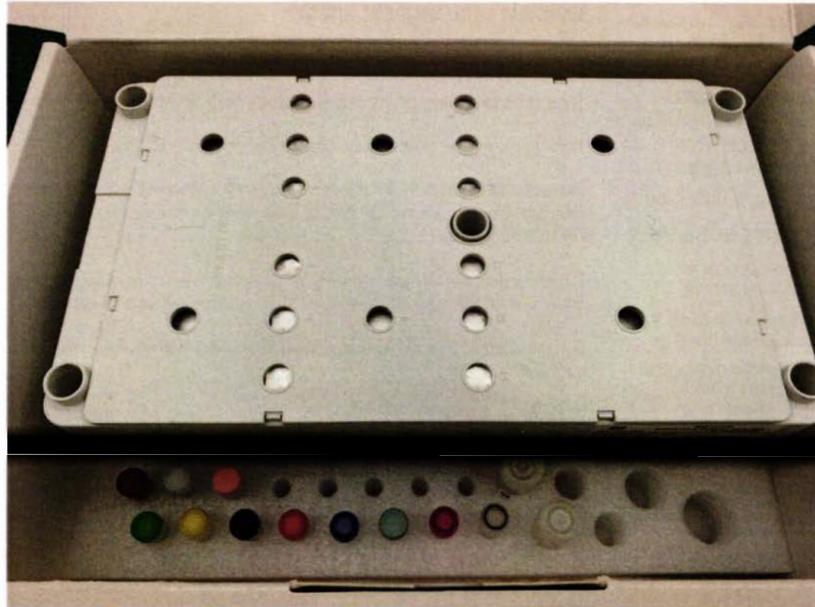


Abbildung 6: Photographie des vollständigen Kits «DNBSEQ-G400 RS High-throughput Sequencing Kit Model: FCL PE100» aus der «saisie-contrefaçon»

Die Photographie zeigt oben die «cartridge» und unten die Phiolen (vials). Der Inhalt der Phiolen, insbesondere der Phiolen «dNTPs Mix» und «dNTPs Mix II» muss vor Einführen der «cartridge» in das Sequenziergerät in die verschiedenen restlichen Kammern oder «wells» der «cartridge» eingefüllt werden, ansonsten ist die «cartridge» nicht für die Sequenzierung funktionsfähig. Ein Scannen einer ID der Phiolen ist aber nicht aktenkundig, es findet also keine Kontrolle über die Herkunft der in die «cartridge» einzufüllenden Reagenzien statt. Es ist also theoretisch möglich, eine auf der «cartridge» angebrachte ID zu scannen (die nur die «cartridge» oder das gesamte «sequencing kit» oder «sequencing reagent kit» identifizieren mag), aber trotzdem andere Reagenzien als die aus den zugehörigen Phiolen in die restlichen Kammern einzufüllen.

Nach Überzeugung des Gerichts würde der Endbenutzer der Sequenziergeräte dies in einem produktiven Umfeld aber nicht tun. Die Anweisung aus dem Benutzerhandbuch, die zur Verwendung der Reagenzien-Kits der MGI Tech Co., Ltd., auffordert, würde ihn bereits davon abhalten. Noch wichtiger ist, dass der Endbenutzer die Zusammensetzung der originalen Reagenzien der MGI Tech Co, Ltd. nicht kennt und daher auch nicht ersetzen kann. Sich ausreichende Kenntnisse über die genaue chemische Zusammensetzung der Reagenzien zu verschaffen, ist alles andere als trivial – wie gerade auch die im vorliegenden Verfahren eingereichten Analysen der angegriffenen Ausführungsformen zeigen – und übersteigt nach Ansicht des

Gerichts das entsprechende Vermögen eines typischen Endbenutzers. Zum Ersatz der MGI-Reagenzien wäre die Analyse aller Phiolen der Kits nötig, was äusserst aufwendig und fehlerbehaftet wäre.

Der faktische Zwang, die von der Beklagten angebotenen oder eventuell verkauften Sequenziergeräte der MGI Tech Co., Ltd., auch mit Reagenzien der MGI zu betreiben, und damit die Teilnahme an der Verletzung der Verfahrensansprüche der Streitpatente, ergibt sich daher nicht nur aus dem Scannen der Cartridge-ID, sondern auch aus der besagten ausdrücklichen Anweisung, nur MGI-Reagenzien zu verwenden und insbesondere aus dem Unvermögen des typischen Endbenutzers, geeignete alternative Reagenzien zu identifizieren und zu beschaffen.

Die Beklagte musste mithin wissen, dass die von ihr offerierten Sequenziergeräte nur mit den dazugehörigen Reagenzien betrieben werden können und dass der Betrieb mit anderen Reagenzien als gegen die Benutzungsvorschriften aus der Bedienungsanleitung verstossend verstanden würde, soweit sie überhaupt funktionieren würde. Der Beklagten muss mithin auch bewusst sein, dass die Käufer der Sequenziergeräte sich die zum Betrieb notwendigen MGI-Reagenzien beschaffen mussten, selbst wenn die Beklagte selbst diese nicht anbieten würde.

Die Beklagte hat auch ausgeführt, dass die Hardware solcher Sequenziergeräte «essentially consists of a flow cell, some pumps and a fluorescence detector. The hardware per se is universally applicable». Es sei die zugehörige Software, die bestimme, welche Kits auf einem Gerät eingesetzt werden könnten.

Auf den verkauften Sequenziergeräten ist offensichtlich bereits eine Software installiert (vgl. nur Bedienungsanleitung). MGI Tech Co., Ltd. vertreibt keine Sequenziergeräte ohne vorinstallierte Software. Dass die mit der von der MGI Tech Co., Ltd. programmierten Software ausgelieferten Sequenziergeräte nicht geeignet wären, mit MGI-Reagenzien betrieben zu werden, wird nicht behauptet und wäre auch nicht glaubhaft.

Indem Dritte die von der Beklagten angebotenen Sequenziergeräte mit den dazugehörigen Reagenzien-Kits betreiben, verletzen sie den Verfahrensanspruch 1 von EP 1 828 412 B2. Der Verkauf der Sequenziergeräte an sich ist nicht klagepatentverletzend. Die Sequenziergeräte können indes nur mit den dazugehörigen Reagenzien und damit patentverletzend betrie-

ben werden, was die Beklagte wissen muss. Durch das Anbieten der Sequenziergeräte droht die patentverletzende Inbetriebnahme. Nicht notwendig ist, dass eine widerrechtliche Haupttat bereits erfolgt ist.²⁰

21.

In einer Noveneingabe vom 6. Mai 2022 bringt die Beklagte vor, MGI Tech Co., Ltd., habe neue Reagenzien-Kits unter der Bezeichnung «HotMPS High-throughput Sequencing Kit» eingeführt, die zur Verwendung mit dem DNBSEQ-G400 Sequenziergerät bestimmt seien. Um mit dem HotMPS-Kit zu funktionieren, müsse die Software des Sequenziergeräts aktualisiert werden und dieses funktioniere anschliessend nicht mehr mit den herkömmlichen StandardMPS- und CoolMPS-Kits.

Es bleibt unklar, was die Beklagte daraus zu ihren Gunsten ableiten will. Sie behauptet nicht, dass der neue HotMPS-Kit nicht in den Schutzbereich der Klagepatente falle; mangels jeglicher Angaben zur Zusammensetzung des HotMPS-Kits ist eine entsprechende Beurteilung weder dem Gericht noch der Klägerin möglich. Soweit die Beklagte damit ihren Standpunkt untermauern will, dass die Software der von ihr kurzzeitig angebotenen Sequenziergeräte so verändert werden kann, dass es nicht mehr möglich ist, die Geräte mit patentverletzenden Reagenzien zu betreiben, so kann hier nur wiederholt werden, was bereits in E. 12 gesagt wurde: soweit es nach einer Aktualisierung der Software tatsächlich nicht mehr möglich ist, die Sequenziergeräte mit den patentverletzenden Chemikalien zu betreiben, und die Beklagte nicht dazu anstiftet oder damit rechnen muss, dass die Betreiber der Geräte die Aktualisierung einfach rückgängig machen können, begründet der Vertrieb der Geräte auch keine Mitwirkung an einer Patentverletzung, da es eine Haupttat dann nicht geben kann. Die Beklagte ist frei, solche Sequenziergeräte anzubieten und zu verkaufen.

Mit dem drohenden Verkauf der Sequenziergeräte, die mit den StandardMPS- und CoolMPS-Kits der MGI Tech Co., Ltd. betrieben werden können, droht die Beklagte aber, i.S.v. Art. 66 lit. d PatG an patentverletzenden Handlungen Dritter mitzuwirken. Die Klägerin hat ein rechtlich geschütztes Interesse daran, dass dies der Beklagten verboten wird.

²⁰ BPatGer, Teilurteil O2020_017 vom 17. August 2022, E. 75 – «Anschlusselement».

Klagepatente

22.

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

23.

Die anschliessende Zusammenfassung folgt weitgehend der Darstellung durch die Klägerin in der Klageschrift, RZ 15-38. 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.

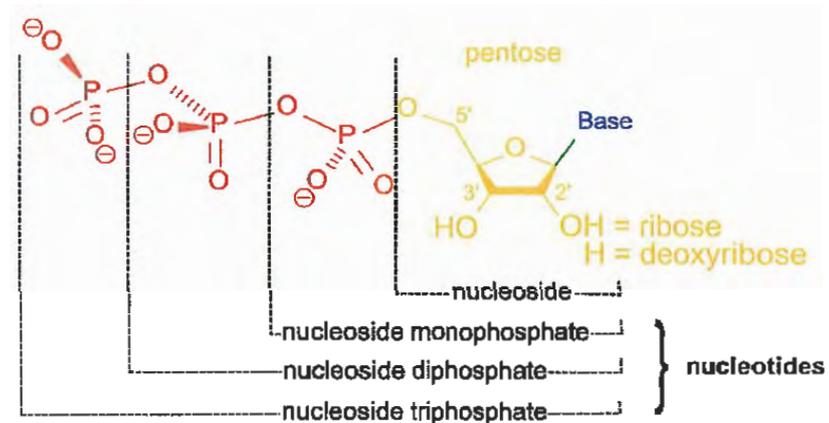


Illustration adapted from Wikipedia

Abbildung 7: Chemische Struktur von Nucleotiden (aus der Klageschrift, RZ 16)

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 Nukleotide durch jeweils eine Phosphatgruppe am 5'-Kohlenstoffatom der Desoxyribose eines Nukleotids mit dem 3'-Kohlenstoffatom der Desoxyribose des nächsten Nukleotids verbunden. Die Desoxyribose bildet zusammen mit den angehängten Phosphatgruppen das Zucker-Phosphat-Grundgerüst der DNA, während die Abfolge der aufeinanderfolgenden unterschiedlichen Basen – eine pro Nukleotid – 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 8 durch die farbigen Querbalken dargestellt).

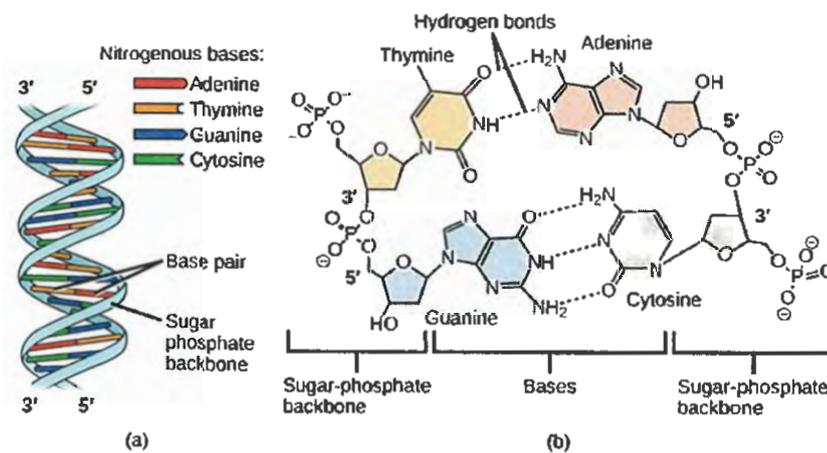


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Doppelhelixstruktur der DNA (aus Klageschrift, RZ 22)

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).

24.

Die komplementäre Basenpaarung der DNA ermöglicht es, ein doppelsträngiges DNA-Molekül aus einer einzelsträngigen Vorlage («template strand») 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 zwei neue, doppelsträngige DNA-Moleküle bilden.

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

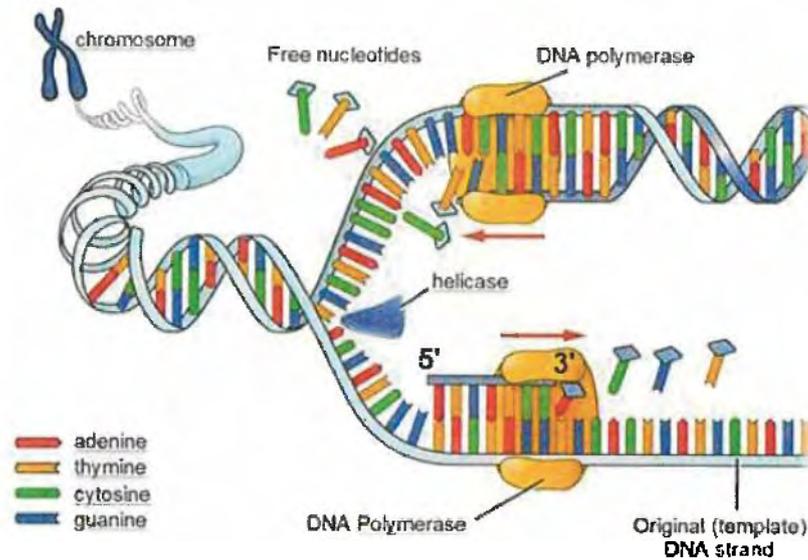


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Synthese neuer DNA-Doppelstränge (aus der Klageschrift, RZ 25)

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.

25.

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 Nukleotide angefügt werden. Mit Hilfe geeigneter Methoden kann bestimmt werden, welche Nukleotide an den komplementären Strang angefügt werden. Die modifizierten Nukleotide 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.

26.

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 kurzweiliges Licht angeregt und die Wellenlänge des abgestrahlten Lichts bestimmt wird (s. nachstehend E. 27 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.

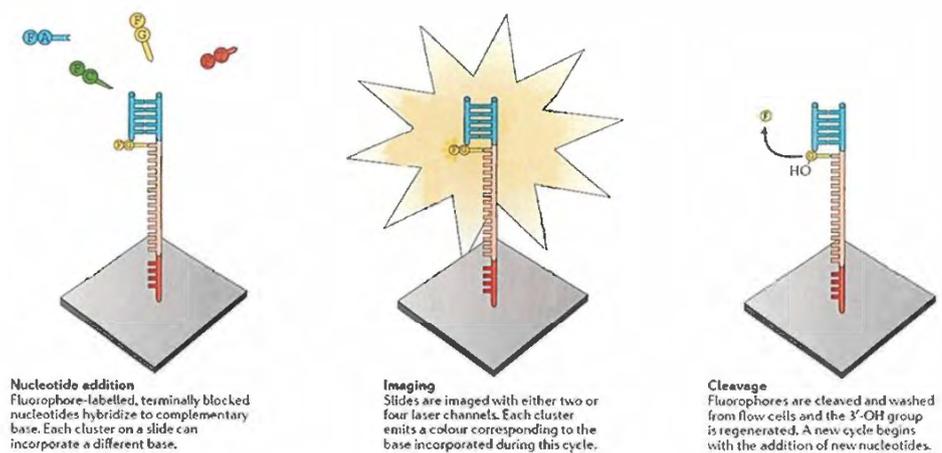


Abbildung 10: Schematische Darstellung der drei Phasen des klärischen SBS-Verfahrens (aus der Klageschrift)

27.

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.

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 (Klageantwort vom 20. Oktober 2020, Ditttrich 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

28.

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]).

29.

In Bezug auf die der Diskussion zu Grunde zu legende Merkmalsanalyse sind sich die Parteien vorliegend nicht einig. Nach Auffassung der Beklagten fehlt bei den angegriffenen Kits die R" Gruppe und die Klägerin lasse die Merkmale 1.3.3 und 1.3.4 bei ihrer Merkmalsgliederung unzulässigerweise weg. Die Klägerin meint dazu, ihre Rechtsbegehren beschränkten sich auf modifizierte Nucleotide, die die Azidomethylgruppe gemäss der dritten Alternative des Merkmals 1.3.2 des Anspruchs 1 enthielten, d. h. Z als $-C(R')_2N_3$ definiert. Da sie den unabhängigen Anspruch 1 nur in dieser dritten Alternative geltend mache, wie sie in der Merkmalstabelle der Klageschrift gezeigt sei, seien diese Merkmale die einzigen, die für die Anspruchsauslegung und die weitere Diskussion in Betracht gezogen werden müssten. Offensichtlich sei der Rest R" irrelevant, da er in der dritten Alternative von Anspruch 1 nicht vorkomme.

Die Argumente der Klägerin mögen für die Frage des Eingriffs in den Schutzbereich richtig sein. Da aber vorliegend wegen der entsprechenden Einrede der Beklagten auch die Rechtsbeständigkeit des Klagepatents EP 578 zu prüfen ist, und für diese auch die Alternativen zu prüfen wären, die im Anspruch genannt aber gemäss Behauptung der Klägerin nicht verletzt werden, wenn entsprechende Behauptungen der Beklagten vorlägen, wird, wie bereits vorne in der Frage der Verletzung des Anspruchs 1 der EP 578 durch die Kits, in der Folge die Merkmalsanalyse aus dem Parallelverfahren O 2019_007 verwendet, die alle Merkmale von Anspruch 1 auflistet:

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

30.

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.²¹

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 und Fähigkeiten, über eine gute Ausbildung sowie ausreichende Erfahrung verfügen und so für den in Frage stehenden Fachbereich gut gerüstet sein».²² Was dem fiktiven Fachmann fehlt, ist jede Fähigkeit des assoziativen oder intuitiven Denkens.²³

Als allgemeines Fachwissen gelten grundsätzlich nur Lehrbücher und allgemeine Nachschlagewerke,²⁴ normalerweise aber nicht wissenschaftliche Publikationen oder der Offenbarungsgehalt von Patentanmeldungen.²⁵ Erst wenn eine technische Lehre Eingang in Lehrbücher oder allgemeine

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

²² BGE 120 II 71 E. 2.

²³ BGE 120 II 312 E. 4b – «cigarette d'un diamètre inférieur»; CR-PI-LBI-SCHUECHZER, Art. 1 N 122.

²⁴ BPatGer, Urteil O2018_008 vom 2. Februar 2021, E. 17 – «Tiotropium COPD Inhalationskapseln».

²⁵ SHK PatG-SCHWEIZER, Art. 1 N 45.

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 hat²⁶ oder wenn eine Serie von Veröffentlichungen übereinstimmend zeigt, dass eine Technologie allgemein bekannt war.²⁷

31.

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 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 in der Replik 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.

²⁶ T 772/89 vom 18 Oktober 1991, E. 3.3; T 1347/11 vom 29. Oktober 2013, E. 4.

²⁷ T 151/05 vom 22. November 2007, E. 3.4.1; T 412/09 vom 9. Mai 2012, E. 2.1.3.

32.

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.

Allgemeines Fachwissen**33.**

Wissen aus Lehrbüchern des technischen Gebiets des einschlägigen Fachmanns gehört normalerweise zum allgemeinen Fachwissen.²⁸ Wissenschaftliche Publikationen oder der Offenbarungsgehalt von Patentanmeldungen oder Patentschriften gehören dagegen normalerweise nicht zum allgemeinen Fachwissen.²⁹ Erst wenn eine technische Lehre Eingang in Lehrbücher oder allgemeine Nachschlagewerke gefunden hat, kann davon ausgegangen werden, dass sie Teil des allgemeinen Fachwissens ist.

Wissenschaftliche Veröffentlichungen oder der Offenbarungsgehalt von Patentanmeldungen oder Patentschriften können ausnahmsweise dem allgemeinen Fachwissen zugerechnet werden, wenn ein technisches Gebiet so neu ist, dass es noch keinen Eingang in Lehrbücher gefunden hat oder wenn eine Serie von Veröffentlichungen übereinstimmend zeigt, dass eine Technologie allgemein bekannt war.³⁰

Das allgemeine Fachwissen ist substantiiert zu behaupten und im Bestreitungsfall zu beweisen.³¹

²⁸ BPatGer, Urteil O2018_008 vom 2. Februar 2021, E. 17 – «Tiotropium COPD Inhalationskapseln».

²⁹ BPatGer, Urteil O2019_007 vom 19. November 2021, E. 34 – «sequence by synthesis».

³⁰ BPatGer, Urteil O2019_007 vom 19. November 2021, E. 34, unter Hinweis auf T 772/89 vom 18. Oktober 1991, E. 3.3; T 1347/11 vom 29. Oktober 2013, E. 4; T 151/05 vom 22. November 2007, E. 3.4.1; T 412/09 vom 9. Mai 2012, E. 2.1.3; BPatGer, Urteil S2021_005 vom 15. Dezember 2021, E. 16 – «Deferasirox».

³¹ BPatGer, Urteil O2013_033 vom 30. Januar 2014, E. 31; BGer, Urteil 4A_142/2014 vom 2. Oktober 2014, E. 5 – «couronne dentée II».

34.

Während sich die Parteien bei der Umschreibung der Person des massgeblichen Fachmanns weitgehend einig sind, ist strittig, was dem allgemeinen Fachwissen dieses Fachmanns zuzurechnen ist.

Nicht zum allgemeinen Fachwissen des so definierten Fachmanns gehört die Veröffentlichungsschrift WO91/06678 («**WO 678**», im Einspruchsverfahren D25, auch als «Tsien et al.» 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. Die Klägerin weist zu Recht darauf hin, dass die WO 678 mehr als elf Jahre vor dem Prioritätsdatum des Klagepatents EP 578 veröffentlicht wurde und ihre Lehre bis zum Prioritätsdatum nicht nachweislich Eingang in Standard-Lehrbücher gefunden hat, obwohl es sich bei dem Gebiet der Biotechnologie schon damals um ein sich rasch entwickelndes technisches Gebiet handelte, bei dem man eine regelmäßige Überarbeitung der einschlägigen Lehrbücher erwarten würde. Die Beklagte 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 in 865 Patentveröffentlichungen zitiert worden sei. Einer der Erfinder von WO 678 sei Roger Y. Tsien, der 2008 den Nobelpreis für Chemie erhalten habe. Es sei deshalb unrealistisch anzunehmen, dass ein Fachmann auf dem Gebiet des Sequencing-by-Synthesis 2002 die Lehre von WO 678 nicht gekannt habe.

Massgeblich ist das Wissen des Fachmanns im Prioritätszeitpunkt. Zitierungen von WO 678 nach dem Prioritätsdatum können nicht als Nachweis für das allgemeine Fachwissen im Prioritätsdatum dienen. Bis zum Prioritätsdatum wurde WO 678 in 46 Patentveröffentlichungen (nicht Patentfamilien) zitiert, was zwar relativ viel ist, über einen Zeitraum von elf Jahren aber auch nicht so viel, dass daraus geschlossen werden könnte, dass WO 678 zum allgemeinen Fachwissen gehörte. Ebenso wenig erlaubt die Tatsache, dass einer der Erfinder der Lehre gemäss WO 678 mehrere Jahre nach dem Prioritätsdatum den Nobelpreis erhalten hat, den Schluss

darauf, dass der Inhalt von WO 678 im Prioritätszeitpunkt zum allgemeinen Fachwissen gehörte, zumal Roger Y. Tsien den Nobelpreis nicht für seine Beiträge zur Technologie des Sequencing-by-Synthesis erhalten hat, sondern für die Entdeckung und Weiterentwicklung des grün fluoreszierenden Proteins, das nichts mit SBS zu tun hat.

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.

Im Zusammenhang mit der angeblich fehlenden erfinderischen Tätigkeit beim Klagepatent EP 412 nennt die Beklagte die WO 2002/0006622 («WO 622», auch «Bradley») als Beleg für das allgemeine Fachwissen im Prioritätszeitpunkt, namentlich dafür, dass es üblich gewesen sei, chemische Antioxidantien wie Ascorbinsäure in Puffern für die fluoreszierende Bildgebung zu verwenden, wenn analytische Experimente mit fluoreszenzmarkierten Nukleinsäuresträngen durchgeführt wurden. Die EP 41 selber sage in Abs. [0006], dass es üblich gewesen sei, chemische Antioxidantien wie Ascorbinsäure (Vitamin C) in Puffern für die fluoreszierende Bildgebung zu verwenden. Die Klägerin kontert, in WO 622 gehe es um eine gänzlich andere Technologie, namentlich um Nukleinsäure-Hybridisierungs-Assays, die völlig verschieden seien von der Nukleinsäuresequenzierung. WO 622 zeige die Verwendung von u.a. Ascorbinsäure zur Vermeidung von Photobleichung der Fluorophore; der Schutz der DNA-Templates vor lichtinduzierten Schäden (Photodamage) sei in WO 622 weder offenbart noch durch WO 622 nahegelegt. Dass WO 622 irrelevant sei für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit des Gegenstandes von EP 412 zeige sich auch daran, dass die Beklagte WO 622 in diesem Zusammenhang gar nicht zitiere.

Tatsächlich ist es so, dass die Beklagte auf WO 622 keine massgeblichen Argumente stützt. Es kann deshalb offenbleiben, ob die Lehre von WO 622 ausnahmsweise zum allgemeinen Fachwissen gehört, obwohl es sich dabei nicht um ein Standard-Lehrbuch handelt.

Erfinderische Tätigkeit

35.

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.

36.

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.³²

Dazu bedarf es mindestens der Feststellung der Erfindung, des Standes der Technik sowie des massgeblichen Fachmannes und seines Wissens und Könnens.³³

Das Bundespatentgericht wendet bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit in der Regel den vom Europäischen Patentamt (EPA) entwickelten Aufgabe-Lösungs-Ansatz an.³⁴ 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.³⁵

Trotz des Superlativs «nächstliegend» kann es, auch nach der Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA,³⁶ mehrere «nächstliegende»

³² BGer, Urteil 4C.52/2005 vom 18. Mai 2005, E. 2.3 – «Kunststoffdübel».

³³ BGer, a.a.O.

³⁴ 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».

³⁵ Richtlinien für die Prüfung im EPA, Ausgabe November 2019, G-VII, 5.

³⁶ Vgl. Beschwerdekammer des EPA, Entscheidung T 967/97 vom 25. Oktober 2001.

Entgegenhaltungen geben, die «gleich weit entfernt» sind von der Erfindung.³⁷ 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».³⁸

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

37.

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.

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 et al.»), ein Buch von Greene und Wuts (Greene/Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 1. Aufl 1999 Hoboken, USA, 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.

³⁷ BPatGer, Urteil S2017_001 vom 1. Juni 2017, E. 4.6.

³⁸ BGE 138 III 111 E. 2.2 – «Induktionsherd».

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, E. 34). Würde man derartige auf die zu beurteilende Erfindung schielende 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.

38.

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**39.**

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.³⁹

³⁹ BPatGer, Urteil S2019_007 vom 1. Oktober 2019, E. 32 – «Tadalafil 5 mg».

40.

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. Die WO 003 habe als solche Schutzgruppen «small chemical moieties» wie etwa Methoxy, Methoxymethyl (im Folgenden «MOM») und Allyl. Das Unterscheidungsmerkmal habe, so die Beklagte, keine technische Wirkung. Die Beispiele gemäss EP 578 zeigten nicht, dass sich die Schutzgruppe 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-Template 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 enthielten, 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-Trinatriumsalz) 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.

41.

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 (±)-19,20-Dihydro-24-O-methylchlorothricolide, Methyl Ester, Ethyl Carbonate, J. Org. Chem. 1986, 635-648 («**Ireland/Varney 1986**»), und bei Entfernung unter den dort genannten Bedingungen sei die Entfernung kompatibel mit SBS.

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 aber einen konkreten Nachweis zu erbringen. Auf der von der Beklagten angerufenen Seite 640 der Veröffentlichung Ireland/Varney 1986 werden 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 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 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 Template und Komplementärstrang (also die Nicht-Denaturierung) unmittelbar bei dem neu einzubauenden Nukleotid, und zwar zu dem Zeitpunkt, in 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 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 Template 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 ab als von der Anwesenheit des Hairpins. 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.

42.

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.⁴⁰

43.

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.

44.

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

WO 003 offenbart 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

⁴⁰ So genannter «could/would approach», BPatGer, Urteil S2017_001 vom 1. Juni 2017, E. 4.6.

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.

45.

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 Heranziehung, wenn für den Fachmann erkennbar ist, dass eine technische Ausgangslage besteht, in der sich der Einsatz des betreffenden Lösungsmittels als objektiv zweckmässig darstellt.⁴¹

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

⁴¹ BGH, Urteil X ZR 59/16 vom 27. März 2018 – «Kinderbett».

von fünf 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.

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 der Duplik), 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. 44 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.

46.

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 Nukleosid-Hydroxylfunktionen und synthetische Anwendungen davon. Unter anderem wird beschrieben, wie ein Nukleosid 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 Nukleotide. Nukleotide unterscheiden sich von Nukleosiden dadurch, dass erstere an der 5'-OH-Stelle eine Phosphat-, Diphosphat- oder Triphosphatgruppe aufweisen. Nukleotide sind mit anderen Worten Nukleosid-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 Nukleotidmolekül 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 Nukleoside. 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*).

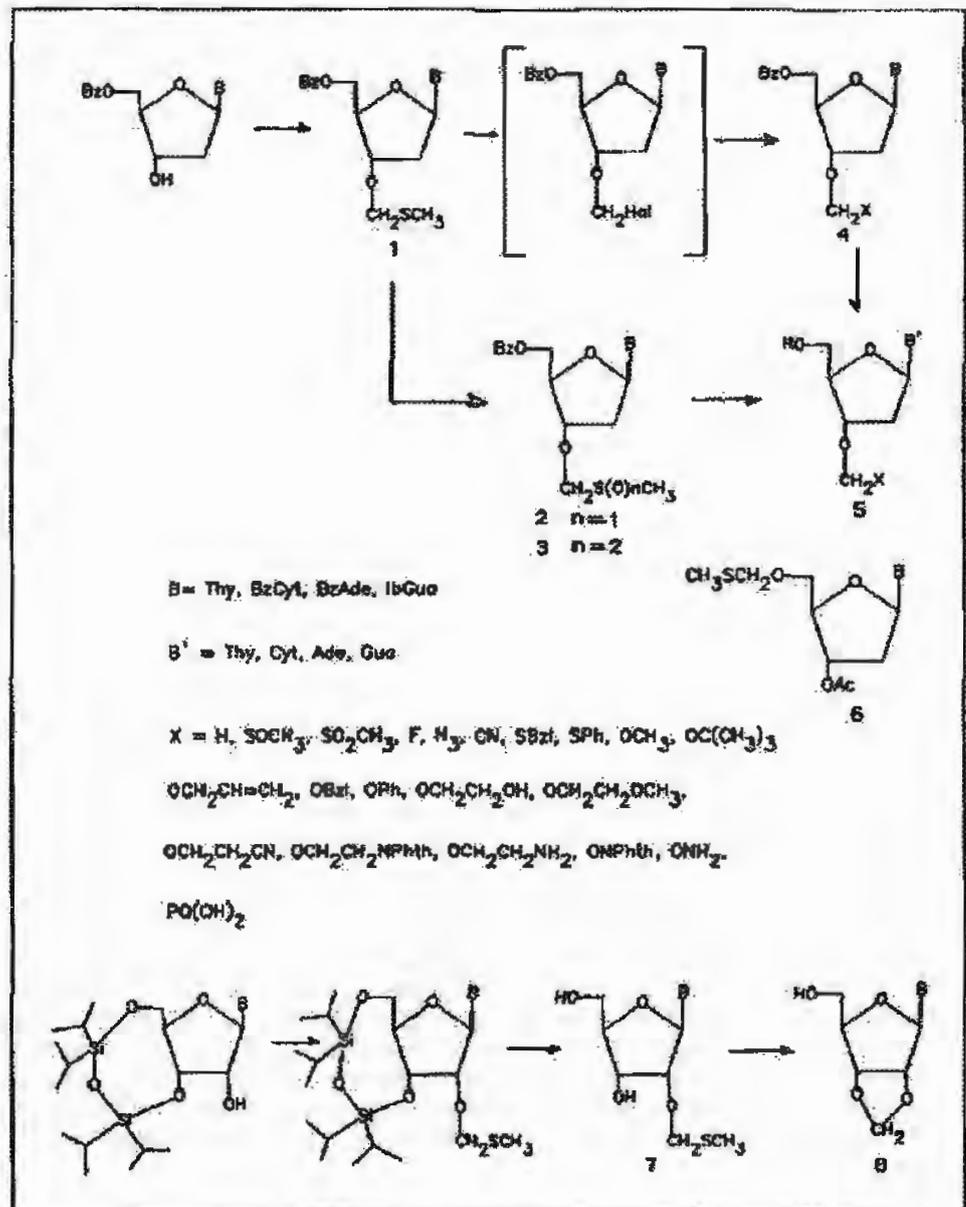


Abbildung 11: Grafik aus Zavgorodny et al. 1991 (S. 7594)

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 neben N_3 auch $-\text{OCH}_3$, d.h. die Methoxymethyl-Gruppe 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,

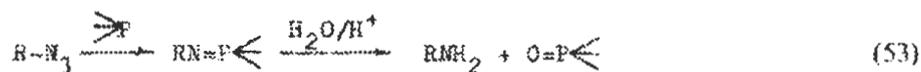
gerade auf diese Schutzgruppe zurückzugreifen. Naheliegender wäre, in der Liste eine Bestätigung zu sehen, dass die Methoxymethyl-Gruppe geeignet ist. Gegebenenfalls würde der Fachmann eine noch kleinere Schutzgruppe aus der Liste auszuwählen, wenn für ihn die «Kleinheit» der Schutzgruppe von derart zentraler Bedeutung ist, wie die Beklagte behauptet.

47.

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 veranlasst 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, vgl. dazu die Ausführungen der Beklagten selber im Zusammenhang mit Gololobov et al., Recent Advances in the Staudinger Reaction, Tetrahedron 2019, S. 1353-1406 (in der Folge **Gololobov et al. 1992**, S. 1376, Zeilen 2-9) und die dortige Reaktionsgleichung 53 (nachstehend abgebildet).

"Synthesis of amines. Hydrolysis of the Staudinger iminophosphorane products is a convenient method for the synthesis of amines (see reviews 183, 220).



Triphenylphosphine is routinely employed as the phosphorus reagent, and the resultant phosphinimine is hydrolyzed with water, sometimes with diluted acids or ammonia. This method is characterized by high chemo- and stereo-selectivity. The reduction of N₃ group in an azide does not affect other functional groups. It is widely used in the synthesis of biologically active amines [...]."

Abbildung 12: Gololobov et al. 1992, S. 1376, Zeilen 2-9.

Die Qualifikation von Gololobov et al. 1992 als allgemeines Fachwissen ist zwar bestritten, die Beklagte zeigt aber unter Bezugnahme auf die Standardlehrwerke Streitwieser et al., Organische Chemie, 2. Aufl. Weinheim 1994 sowie Clayden et al., Organic Chemistry, Oxford 2001 überzeugend auf, dass die Staudinger-Reaktion und die Rolle von Wasser als Reagens zum Prioritätszeitpunkt zum allgemeinen Fachwissen zählte.

Der Fachmann weiss somit, dass für die Staudinger-Reaktion eine stöchiometrische Menge Wasser, bezogen auf das Azid, vorhanden sein muss, d.h. gleich viel Mol Wasser wie Mol Azidomethyl, aber auch nicht mehr.

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 et al. 1991 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.

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 beizieht, 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 et al. 1992 offenbart 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 et al. 1992 die Art der Reste am Phosphin generisch offenlasse und damit dem Fachmann auch wasserlösliche Reste und somit wasserlösliche Phosphine «readily apparent» wären. Gololobov et al. 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 et al. 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 118). 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/Bertozzi 2000**). Dieses Argument wurde von der Klägerin in der Replik nicht kommentiert. Der Unterschied zwischen Saxon/Bertozzi 2000 und Polushin et al. 1996 ist, dass Saxon/Bertozzi 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/Bertozzi 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 Phe-

nylene eine ortho-Carboxymethylgruppe, die bewirkt, dass das Triphenylphosphin 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/Bertozzi 2000 hat die Struktur -**NH-CO-CH₂-N₃**, währenddem Azidomethyl als Blockierungsgruppe für das Ribose-3'-Hydoxy gemäss Zavgorodny et al. 1991 die Struktur -**O-CH₂-N₃** hat. Die Beklagte hat nicht dargelegt, inwiefern der Fachmann dieses umständlich herzustellende Triphenylphosphin 5 von Saxon/Bertozzi 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/Bertozzi 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/Bertozzi 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 Nukleosids. Eine synthetische Methodologie zur direkten Einführung von Azidomethyl in ein Nukleotid 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 Nukleotids einzuführen. Die Position der Beklagten in der Klageantwort RZ 237 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.

48.

Die Beklagte legt mit der Duplik ein Protokoll der Befragung von Dr. John Milton vom 15. Januar 2021 aus einem Patentverletzungsverfahren vor dem US District Court for the Northern District of California ins Recht. Das Protokoll der Befragung unterliegt einer «protective order» des US District Courts und ist nur für die an diesem Verfahren beteiligten Parteivertreter und Gerichtspersonen einsehbar. Im Wesentlichen, dies kann ohne Verletzung von Vertraulichkeitsbestimmungen gesagt werden, macht Dr. Milton, einer der Erfinder der EP 578, die Aussage, dass die Verwendung von Azidomethyl als Schutzgruppe in einem SBS-Verfahren naheliegend sei. Dasselbe bestätigen die weiteren Miterfinder Xiaohai Liu, Colin Barnes und Joseph S. Brennan.

49.

Ob eine Erfindung auf erfinderischer Tätigkeit beruht, beurteilt sich danach, ob sie für den fiktiven Fachmann, eine hypothetische Rechtsfigur, im Anmelde- oder Prioritätszeitpunkt naheliegend war (vgl. Art. 1 Abs. 2 PatG/ Art. 56 EPÜ). Der fiktive Fachmann weiss zwar sehr viel – ihm ist der gesamte Stand der Technik zugänglich – aber er ist geradezu erschreckend phantasielos.⁴² Das Bundesgericht formuliert, die erfinderische Tätigkeit sei an den Fähigkeiten eines Konstrukteurs, nicht an jenen eines Erfinders zu messen.⁴³ Die Lehre betont, die Fähigkeiten des fiktiven Fachmanns dürften nicht mit demjenigen überdurchschnittlich qualifizierter Fachpersonen gleichgesetzt werden, wie es Gerichtsgutachter häufig seien.⁴⁴

Daraus, dass die Befragungen der Miterfinder der Lehre gemäss Klagepatent EP 578 der Position der Klägerin widersprechen und die Relevanz des eingebrachten Standes der Technik und die daraus gezogenen Schlüsse bestätigen, kann daher nicht geschlossen werden, dass diese Lehre für den fiktiven Fachmann naheliegend ist. Dies deckt sich mit der Auffassung des High Court of Justice of England and Wales in einem Urteil vom 20. Januar 2021 ([2021] EWHC 57 (Pat), RZ 214 f.) zu den Aussagen von Dr. Liu («I [sc. der Richter] will not place any weight on this deposition, because Dr. Liu is one of the inventors. It is unlikely that he represents the notional skilled person armed only with general technical knowledge.»).

⁴² SHK PatG-SCHWEIZER/ZECH, Art. 1 N 44.

⁴³ BGE 120 II 71 E. 2 – «Wegwerfwinkel».

⁴⁴ KÄMPF, Die schutzfähige Erfindung gemäss Art. 1 Abs. 2 PatG und ihre Beurteilung im amtlichen Vorprüfungsverfahren insbesondere durch die Beschwerdekammern, SMI 1984, S. 23 ff., 29; GRASSI, Der Fachmann im Patentrecht, sic! 1999, S. 547 ff., 530.

50.

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

Dies deckt sich mit der Beurteilung der Einspruchsabteilung in der Entscheidung vom 9. Dezember 2015, jener des Landgerichts Düsseldorf vom 3. November 2020 (Aktenzeichen 4a O 31/19) und des High Court of Justice of England and Wales in seinem Urteil vom 20. Januar 2021 ([2021] EWHC 57 (Pat)). 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**51.**

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]). Der Zusatz eines Antioxidans im Puffer während des Detektionsschritts soll den Signalverlust verhindern, der ansonsten über aufeinanderfolgende Zyklen der Nukleotidinkorporation auftritt und ermöglichen, mehr Sequenzierungszyklen unter Verwendung der gleichen Template-DNA durchzuführen (Abs. [0013]).

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

52.

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 Photobleichens und Massnahmen zu dessen Verhinderung. Die Klägerin stimmt dieser Umschreibung zu; 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)

53.

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.⁴⁵

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

⁴⁵ BGE 146 III 177 E. 2.1.1.

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 stehe: Die Öffentlichkeit soll nicht durch Patentansprüche überrascht werden, die aufgrund der ursprünglich eingereichten Fassung nicht zu erwarten waren.⁴⁶

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.⁴⁷

Das unzulässige Hinausgehen über den Offenbarungsgehalt kann sowohl im Hinzufügen als auch im Weglassen von Informationen bestehen.⁴⁸ 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.⁴⁹

Eine solche Zwischenverallgemeinerung ist nur zu rechtfertigen, wenn keinerlei eindeutig erkennbare funktionale oder strukturelle Verbindung zwi-

⁴⁶ BGE 146 III 177 E. 2.1.1 und 2.1.2.

⁴⁷ BGE 146 III 177 E. 2.1.3 mit Hinweisen.

⁴⁸ BGE 146 III 177 E. 2.1.3.

⁴⁹ 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.

schen den Merkmalen der spezifischen Kombination besteht bzw. das herausgegriffene Merkmal nicht untrennbar mit diesen Merkmalen verknüpft ist.⁵⁰ 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 übrigen Merkmalen des Ausführungsbeispiels aufweist, sondern sich unmittelbar und eindeutig auf den allgemeineren Kontext bezieht.⁵¹

Zulässigkeit der Änderungen am ursprünglichen Anspruch 1

54.

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

⁵⁰ 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.

⁵¹ 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.

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

55.

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 Bundesgericht hat dieses Verständnis in seinem Urteil vom 27. Juni 2022 ausdrücklich bestätigt.⁵²

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. 32 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.

⁵² BGer, Urteil 4A_11/2022 vom 27. Juni 2022, E. 4.2.2 – «Sequence-by-Synthesis».

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 Bundespatentgerichts⁵³ nach den Grundsätzen von Treu und Glauben,⁵⁴ d.h. der Bereitschaft, den Anspruch zu verstehen und ihm einen vernünftigen technischen Sinn zu geben, zu lesen.⁵⁵ 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.

⁵³ BPatGer, Urteil O2020_001 vom 9. Juni 2021, E. 24 – «Injektionspen».

⁵⁴ BGE 107 II 366 E. 2 – «Liegemöbel-Gestell».

⁵⁵ 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.»

Anspruch 1 wurde entsprechend nicht unzulässig geändert. Diese Beurteilung deckt sich mit derjenigen des Bundesgerichts.⁵⁶

Zulässigkeit der Änderungen am ursprünglichen Anspruch 15

56.

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

57.

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

⁵⁶ BGer, Urteil 4A_11/2022 vom 27. Juni 2022, E. 4.2.2 – «sequence-by-synthesis».

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.⁵⁷

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.⁵⁸

58.

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.

⁵⁷ BGE 133 III 229 E. 4.1 – «kristalline Citaloprämbase»; BPatGer, Urteil O2016_001 vom 4. Juli 2019, E. 30 – «matière à injection céramique».

⁵⁸ BGE 144 III 337 E. 2.2.2 – «Fulvestrant II».

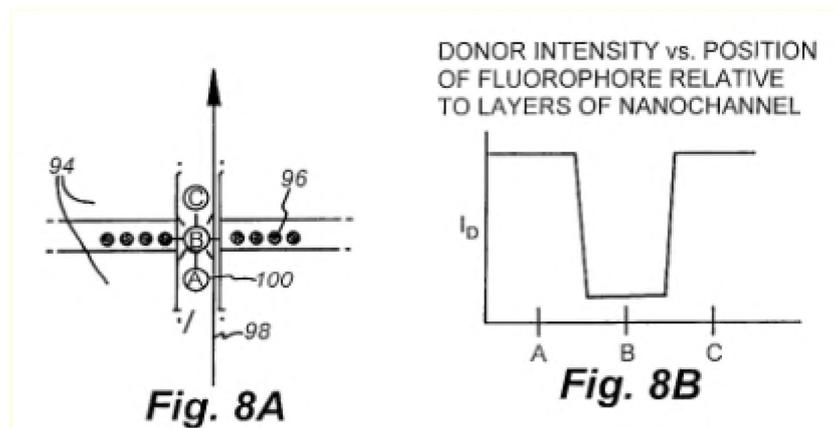


Abbildung 13: Fig. 8A und 8B aus US 420

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 einen 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 Nukleotide.

59.

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. 55). 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. 55). 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. Dies wird vom Bundesgericht in seinem Urteil vom 27. Juni 2022 ausdrücklich bestätigt.⁵⁹

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»)

60.

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.

⁵⁹ BGer, Urteil 4A_11/2022 vom 27. Juni 2022, E. 5.2.1 – «Sequence-by-Synthesis».

Erfinderische Tätigkeit ausgehend von WO 00/70073

61.

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 der Erklärung von Kay Klausing vom 24. April 2008 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 der Erklärung von Kay Klausing einen technischen Effekt. Sie hat ihn aber offenbar nur in der Verringerung der Photobleichung gesehen, nicht spezifisch in dem Schutz des DNA-Matrizenstrangs vor Lichtschäden bei wiederholten Zyklen (Photodamage).

Die Beklagte bestreitet die Resultate gemäss der Laboruntersuchung von Kay Klausing nicht als solche, d.h. sie bestreitet nicht, dass der Ascorbinsäure-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.⁶⁰

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.

62.

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 fluoreszenzmarkierten 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.

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

⁶⁰ Vgl. BPatGer, Urteil O2028_004 vom 14. Dezember 2020, E. 105 – «Laserflüssigkeitsstrahlenkungsverfahren».

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 überbrückenden Paragraphen auf Seite 6482, linke auf rechte Spalte (dieser Abschnitt geht bis zum ersten Satz auf Seite 6483 und schliesst Fig. 6 ein) die Verringerung des Photobleichings 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 neu eingefügtes Fluoreszenzmolekül anzuregen. Noch weniger kann der Fachmann erkennen, dass diese Vorteile des Ver-

fahrens 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

63.

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/Schwille 2001**).

64.

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 447 und in WO 957. 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.

65.

Die wissenschaftliche Publikation Dittrich/Schwille 2001 ist aus dem Gebiet der Physik, auch was das Publikationsorgan Applied Physics B angeht, 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, insbesondere konfokale Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie (FCS) und Zweiquantenanregung 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.⁶¹

Es handelt sich bei der Publikation Dittrich/Schwille 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/Schwille 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/Schwille 2001 beizuziehen, denn im Ausgangsdokument wird das Problem von Photobleichung bei einem sequenziellen Syntheseverfahren zur Sequenzierung nicht angesprochen, und aus den in E. 62 genannten

⁶¹ T 176/84 vom 22. November 1985, Leitsatz; T 195/84 vom 10. Oktober 1985, Leitsatz.

Gründen würde der Fachmann das Problem der Photobleichung im Zusammenhang mit SBS-Verfahren gar nicht als solches erkennen.

Bereits der Beizug des Dokuments Dittrich/Schwille 2001 würde entsprechend erfinderische Tätigkeit erfordern.

Selbst wenn der Fachmann die Entgegenhaltung Dittrich/Schwille 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 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/Schwille 2001 auf ein Verfahren gemäss der WO 957 für den Fachmann nicht erkennbar. Der Fachmann weiss nicht, ob die im spezifischen Zusammenhang der Zweiquantenanregung 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/Schwille 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/Schwille 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.

66.

Die Beklagte verweist im Zusammenhang mit dem Angriff ausgehend von WO 957 auch auf van Dijk et al. 2004.

Abgesehen davon, dass substantiierte Verweise auf spezifische Textstellen in van Dijk et al. 2004 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.

Ausgehend von WO 957 kombiniert mit Dittrich/Schwille 2001 oder van Dijk et al. 2004 beruht der beanspruchte Gegenstand deshalb auf erfinderischer Tätigkeit.

Erfinderische Tätigkeit ausgehend von Braslavsky et al. 2003**67.**

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/Schwille 2001, sowie, erstmals in der Duplik, mit US 6,544,797 B1 (**US 797**, von den Parteien auch als «Buechler et al.» bezeichnet).

68.

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).

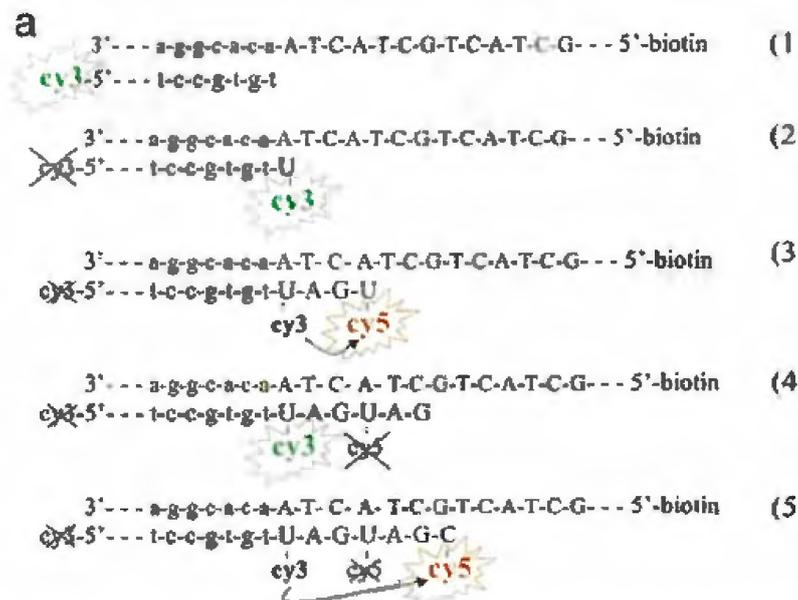


Abbildung 14: Schematische Darstellung der Verdoppelung des Einzelstrangs während der ersten Schritte der Sequenzierung (Fig. 3a aus Braslavsky et al. 2003)

Anschliessend wird ein mit Cy3-fluoreszenzmarkiertes Nukleotid-Triphosphat zusammen mit Polymerase zugegeben, bis es direkt oder indirekt am Primer und gepaart angebinden 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 Nukleotid-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 Nukleotid-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 Nukleotids ermöglicht. Bei Braslavsky et al. 2003 wird also der Cy3-Donor bei jedem Zyklus, der den Einbau eines Cy5-markierten Nukleotids beinhaltet, in Anwesenheit des Sauerstoffabsorptionssystems mit Grün belichtet. Der ständig vorhandene Cy3-Donor wird mithin mehrmals mit Grün belichtet. Der Cy5-Akzeptor jedes neu eingebauten Nukleotids 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 einen Aufsatz von Ishii et al., Fluorescence resonance energy transfer between single fluorophores attached to a coiled-coil protein in aqueous solution, *Chemical Physics* 1999, S. 163-173 (Ishii et al. 1999). Ishii et al. 1999 verwenden ein enzymatisches Sauerstoffabsorptionssystem enthaltend Glukose, Katalase, Glucoseoxidase und 2-Mercaptoethanol.

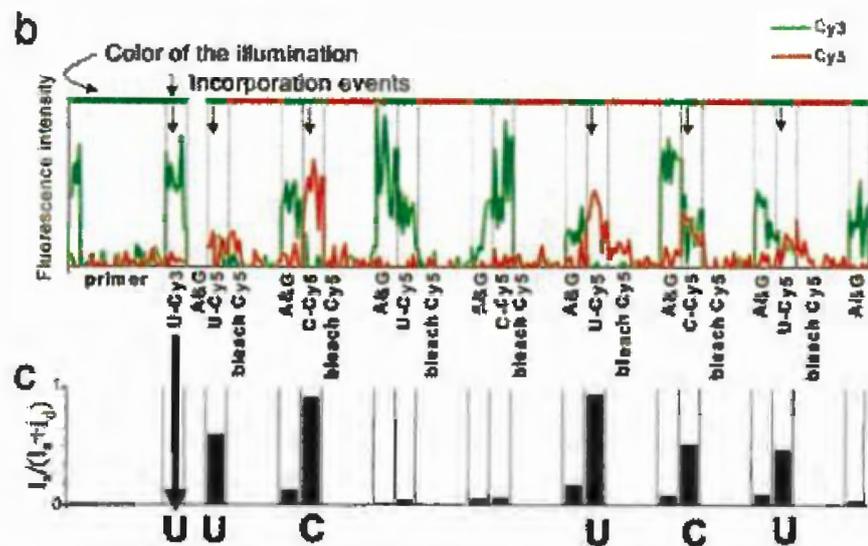


Fig. 3. Sequencing single molecules with FRET. (a) Schematic illustrating extension of the template through the first few steps of sequencing. (b) Intensity trace from a single template molecule through the entire session. The green and red lines represent the intensity of the Cy3 and Cy5 channels, respectively. 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 15: Fig. 3b und c aus Braslavsky et al. 2003

Absichtliches Bleichen erfolgt bei Einstrahlung mit grünem Laser nur für den Cy3-Farbstoff am Primer 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 enzymatischen Sauerstoffadsorptionssystems.

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. 61 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.

69.

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. 61 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 meint. Der Rechtsprechung des europäischen Patentamts folgend kann das Vorliegen von erfinderscher Tätigkeit wegen eines Bonuseffekts nur dann verneint werden, wenn eine Einbahnstrassensituation (oder besser eigentlich eine «Einwegsituation») 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.⁶²

Vorliegend hiesse das, dass ein Bonuseffekt gegeben wäre, wenn für den Fachmann ausgehend vom Primärdokument Braslavsky et al. 2003 bei Kombination mit Van Dijk et 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 et al. 2003 bei Kombination mit Van Dijk et al. 2004 nicht allein die Verwendung von Ascorbinsäure ernsthaft in Betracht ziehen, sondern genauso DTT. Eine eindeutige Präferenz für Ascorbinsäure ist nicht erkennbar.

Daher ist der Gegenstand von EP 412 ausgehend von Braslavsky et al. 2003 in Kombination mit van Dijk et al. 2004 erfinderisch.

70.

Dasselbe gilt auch für die Kombination von Braslavsky et al. 2003 mit Dittrich/Schwille 2001. Aus den im Zusammenhang mit der erfinderischen Tätigkeit ausgehend von WO 957 diskutierten Gründen würde der Fachmann Dittrich/Schwille 2001 schon gar nicht ohne erfinderische Tätigkeit zuziehen. Es handelt sich bei dieser Veröffentlichung weder um eine Publikation des gleichen Gebietes wie jenes des Ausgangsdokuments, noch eines benachbarten Gebietes oder eines übergeordneten Gebietes mit gleicher oder ähnlicher Fragestellung.

Selbst wenn der Fachmann die Entgegenhaltung Dittrich/Schwille 2001 ausgehend von Braslavsky et al. 2003 hinzuziehen würde, gäbe es keinen Hinweis, ohne erfinderische Tätigkeit zur beanspruchten Lehre zu gelangen. Die Übertragbarkeit der Erkenntnisse aus Dittrich/Schwille 2001 auf ein Verfahren gemäss Braslavsky et al. 2003 ist für den Fachmann nicht erkennbar.

⁶² T 192/82 vom 22. März 1984, Leitsatz, sowie T 1936/13 vom 27. Juni 2017, E. 2.4.3.

	η_{\max} (kHz) [at intensity (10^3 W/cm^2)]	comments
OPE		
Water (air atmosphere)	160 [2.0]	
Deoxygenated water	130 [1.8]	High triplet fraction, low bleaching
Ascorbic acid	95 [1.8]	High triplet fraction, very low bleaching
MEA	384 [6.2]	Small triplet fraction, very low bleaching
DABCO	230 [6.0]	Low bleaching
Glutathione	180 [5.0]	Low bleaching
TPE		
Water (air atmosphere)	25 (*)/20 (+) [32]	
Deoxygenated water	25 (*)/20 (+) [32]	
Ascorbic acid	58 (*)/46 (+) [53]	Very low bleaching
MEA	35.2 (+) [67]	Low bleaching
DABCO	25.8 (+) [42]	Low bleaching
Glutathione	21.0 (+) [32]	
(*) Setup without pinhole and fiber optic		
(+) Setup with fiber optic (100- μm entrance slit)		

Abbildung 16: Tabelle 1 aus Dittrich/Schwille 2001

Aus Tabelle 1 aus Dittrich/Schwille 2001 (S. 836) ist ersichtlich, dass Ascorbinsäure nur bei der Zwei-Photonen-Anregung (two-photon excitation, TPE) zu einer besseren Signalstärke führt, nicht aber bei der Ein-Photonen-Anregung (one-photon excitation, OPE). Der Wert η_{\max} ist die maximale Fluoreszenzsausbeute, als Anzahl Fluoreszenzphotonen pro Molekül und Sekunde. Je grösser der Wert von η_{\max} ist, desto grösser ist die Photonen-zählrate und damit das Fluoreszenzsignal. Für die OPE-Experimente zeigen die Kommentare in der Tabelle, dass bei Sauerstoffentfernung die Photobleichung abnimmt, aber der Anteil des Farbstoffs im nicht fluoreszierenden Triplett-Zustand zunimmt. Der Gesamteffekt ist, dass η_{\max} ähnlich ist wie beim Kontrollversuch unter Luftatmosphäre (erste Zeile). Ascorbinsäure führte zu einer *Verringerung* von η_{\max} , weil zwar die Photobleichung verringert, dies aber durch den höheren Triplett-Anteil wieder ausgeglichen wurde. Der mit Abstand höchste η_{\max} wurde für MEA (2-Mercaptoethylamin) beobachtet, das vor Photobleichung schützte und den Triplett-Zustand verringerte. Nur bei den TPE-Experimenten zeigt Ascorbinsäure den höchsten η_{\max} -Wert.

Der Fachmann hatte keinen Anlass, die Ergebnisse der TPE-Experimente auf das Verfahren gemäss Braslavsky et al. 2003 zu übertragen, da es sich bei der Two-Photon-Excitation um ein sehr spezielles Verfahren handelt, das bei Braslavsky et al. 2003 nicht angewandt wird. Die OPE-Ergebnisse zeigen nicht, dass die Zugabe von Ascorbinsäure zu einem verbesserten Signal führt. Tatsächlich war das von Dittrich/Schwille 2001 gemessene Signal bei der Zugabe von Ascorbinsäure sogar schlechter als das im Kontrollversuch erhaltene Signal. Die bei weitem beste Methode zur Verbesserung des Signals in den OPE-Experimenten war die Zugabe von MEA.

Wenn überhaupt etwas, legt Dittrich/Schwille 2001 die Verwendung von MEA nahe, nicht die von Ascorbinsäure.

Auf jeden Fall kann der Fachmann nicht erkennen, dass die Vorteile von Ascorbinsäure bei den TPE-Experimenten aus Dittrich/Schwille 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, denn bei Dittrich/Schwille 2001 geht es einzig um die Verringerung der Photobleichung der Fluorophore, nicht um den Schutz des biologischen Materials im Sinne der Verhinderung von Photodamage.

71.

Die Beklagte behauptet weiter, der Gegenstand des geltend gemachten Anspruchs von EP 412 sei naheliegend ausgehend von Braslavsky et al. 2003 in Kombination mit US 797 (auch «Buechler»).

US 797 widmet sich der Stabilisierung von fluoreszierenden Konjugaten, insbesondere die Stabilisierung von biologischen Reagenzien, wie Proteinen, Peptiden, Ligandenanaloga und Nukleinsäuren, die mit einem fluoreszierenden Molekül oder einem fluoreszierenden Partikel konjugiert sind (Sp. 1:8-12). Ein Problem mit fluoreszierenden Konjugaten für die Verwendung in Assays sei, dass die Konjugate häufig nicht stabil seien. Die Reaktivität lasse im Laufe der Zeit bei der Lagerung in Umgebungslicht («white light») nach, so dass sich die Funktion oder die Eigenschaften eines biologischen Reagens in einem fluoreszierenden Konjugat mit der Zeit änderten. So nehme beispielsweise die Bindungsaffinität eines mit einem fluoreszierenden Signal verbundenen Antikörpers häufig mit der Zeit ab (Sp. 2:43-55, Sp. 5:29-35).

Das Umgebungslicht führe zur Bildung von Singlett-Sauerstoff oder Radikalen, die auf biologische Reagenzien wirken. Der Mechanismus für die Abnahme der Wirksamkeit hänge mit der Erzeugung reaktiver Spezies durch die fluoreszierenden Moleküle zusammen (Sp. 6:16-24). Die Erzeugung von Triplett-Zuständen von Fluoreszenzfarbstoffen könne zur Bildung einer Vielzahl von Radikalspezies führen, einschliesslich, aber nicht beschränkt auf Singlett-Sauerstoff, Superoxid-Radikale, Hydroxyl-Radikale und organische Radikale. Es sei bekannt, dass diese Radikalspezies biologische Zellen und Proteine schädigen könnten. Infolgedessen verringere sich die Wirksamkeit eines Antikörpers bei der Bindung an einen Analyten

oder eines Peptids oder Ligandenanalogons bei der Bindung an einen Antikörper (Sp. 6:53-55).

Das Problem werde gelöst durch ein fluoreszierendes Konjugat, das ein biologisches Reagens, ein fluoreszierendes Molekül und ein Mittel zur Verhinderung des phototoxischen Abbaus des biologischen Reagens umfasse. Das Mittel zur Verhinderung des phototoxischen Abbaus könne eine vernetzende Substanz mit einem langen molekularen Abstand umfassen, wobei die vernetzende Substanz das fluoreszierende Molekül und das biologische Reagenz miteinander verbinde, ein Protein, einen Quencher für Singlett-Sauerstoff, einen Quencher für ein freies Radikal, ein Sauerstoffadsorptionssystem oder eine Kombination davon (Sp. 3:8-15).

In US 797 wird offenbart, dass die besten Resultate mit Ascorbat und Trolox⁶³ erzielt wurden. Separate Experimente hätten gezeigt, dass Trolox allein und Ascorbat allein gegen lichtinduzierte Inaktivierung geschützt hätten, ohne dass dazu allerdings Daten dazu genannt würden (Sp. 17:59-67). Ascorbat wird auch in der Tabelle 2 genannt, die Radikalfänger auflistet, allerdings zusammen mit einer Vielzahl weiterer Moleküle (Tabelle 2 nennt über 100 Substanzen).

Die Beklagte argumentiert, US 797 beschlage das Problem der Beschädigung biologischer Reagenzien durch Lichteinstrahlung. US 797 offenbare in Sp. 7:42-47 Lösungen, die Nukleinsäuren und Singlett-Sauerstoff und/oder einen Radikaquencher enthielten, um die Inaktivierung zu verhindern. Geeignete Schutzadditive hierzu umfassten «a system of catalase, glucose oxidase and glucose» und Thiolascorbat. Die angesprochene Passage sagt «to minimize or prevent the inactivation or slow the rate of hybridization of the nucleic acid to a complementary nucleic acid strand», was ein ähnliches Gebiet wie die SBS ist. Das erste dieser beiden Schutzadditive ist in der von der Beklagten ebenfalls angesprochenen Sp. 7:14-17 beschrieben und wird von ihr offenbar als das «known oxygen scavenger system of Braslavsky et al.» betrachtet (was nicht genau stimmt, das System von Braslavsky et al. 2003 enthält gemäss seinem Verweis auf Ishii et al, zusätzlich noch 2-Mercaptoethanol). Der Fachmann würde nach Ansicht der Beklagten in US 797 nach Alternativen hierzu suchen und, auf der Suche nach Modifikationen des Antioxidans von Braslavsky et al. 2003, auch auf die im experimentellen Teil speziell untersuchten Antioxidantien Trolox

⁶³ Trolox ist ein wasserlösliches Vitamin-E-Derivat mit der chemischen Bezeichnung 6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbonsäure. Es ist bekannt für seine ausgeprägt antioxidative Aktivität.

und Ascorbinsäure stossen, namentlich Beispiele 2, 4, 5, 6, 9 und 10. Diese sechs der elf Experimente verwendeten (auch) Ascorbat. Die Wahl von Ascorbat als Antioxidans sei daher naheliegend.

Die Klägerin hält dagegen, US 797 betreffe weder ein SBS-Verfahren noch die DNA-Sequenzierung im Allgemeinen, sondern in erster Linie Fluorophore, die mit Antikörpern und nicht mit Nukleinsäuren konjugiert seien. In jedem Beispiel der US 797 sei das biologische Molekül ein Antikörper. Noch grundsätzlicher gehe es in US 797 um die langfristige Lagerung von mit Fluorophoren konjugierten Antikörpern und um die Lichtschäden, die entstehen können, wenn solche Antikörper vor ihrer Verwendung in einem Assay unter Umgebungsbedingungen (z. B. unter normalem Weisslicht) gelagert werden. Es würden keine Daten offenbart, die dem Fachmann nützliche Informationen über die Wirksamkeit eines Glucoseoxidase-Sauerstoffängersystems wie das von Braslavsky et al. 2003 unter Verwendung von Ascorbinsäure in einem wie auch immer gearteten Fluoreszenzdetektionsschritt lieferten.

US 797 beschlägt das Problem der Lichtschäden an biologischen Reagenzien, die mit Fluorophoren konjugiert sind, bei der Lagerung unter Umgebungslicht. Dies lässt sich nicht mit der wiederholten Einstrahlung mit einem monochromatischen Laser in dem SBS-Verfahren von Braslavsky et al. vergleichen, wo die gesamte Intensität auf der grünen, FRET-anregenden Wellenlänge des Donors Cy3 ist. Der Fachmann würde US 797 zur Lösung der Aufgabe, ein verbessertes Sequenzierverfahren, bei dem die Identität der eingebauten Nukleotide über mehrere Zyklen mit einer geringen Fehlerquote mit geringerem Signalintensitätsverlust bestimmt werden kann, nicht für die Kombination mit Braslavsky et al. 2003 heranziehen.

Selbst wenn der Fachmann US 797 heranziehen würde, führt ihn US 797 nicht ohne erfinderische Tätigkeit zur Verwendung von Ascorbinsäure. Richtig ist, dass US 797 das Problem der Photodamage am biologischen Reagens beschlägt und nicht das Problem der Photobleichung der Fluorophore. Bei US 797 zeigt sich das Problem aber in einem ganz anderen Zusammenhang, nämlich wie gesagt bei der langfristigen Lagerung von konjugierten Reagenzien unter Umgebungslicht. Die Beispiele von US 797 betreffen ausschliesslich konjugierte Antikörper, nicht Nukleinsäuren. Die angesprochenen Beispiele 2, 5 und 9 verwenden offenbar Natriumascorbat in Kombination mit dem besagten angeblichen «known oxygen scavenger system of Braslavsky et al.», und allenfalls auch in Kombination mit Trolox, hinsichtlich Verhinderung von Inaktivierung unter Umgebungslicht («room

light»). Diese Beispiele machen also keinen Vergleich zwischen Ascorbat und dem angeblichen Braslavsky-System. Das angesprochene Beispiel 10 vergleicht eine Kombination von Ascorbat und Trolox (offenbar auch Ascorbat alleine und Trolox alleine) mit einer Blindprobe ohne Antioxidantien, aber nicht mit dem angeblichen Braslavsky-System, bei weissem Umgebungslicht oder unter im Wesentlichen dunkler Umgebung («dim green lights»). Keines der angesprochenen Beispiele macht also einen Vergleich zwischen Ascorbat, optional in Kombination mit Trolox, und dem behaupteten Braslavsky-System. Die angesprochenen Beispiele geben also nicht den unter dem «Problem-Solution-Approach» erforderlichen Zeiger von angeblichem Braslavsky-System auf 1) Ascorbat alleine, 2) auf die Kombination von Ascorbat mit Trolox, oder 3) auf die Kombination von einem von 1) oder 2) mit dem angeblichen Braslavsky-System im Kontext der Laser-Belichtung von Nukleinsäuren gemäss Braslavsky et al. 2003. Es ist nicht naheliegend, eine für die Verhinderung der Inaktivierung von Fluorophor/Antikörper-Konjugaten offenbarte Lösung (Ascorbat, allenfalls in Kombination mit Trolox) auf das Sequenzierverfahren von Braslavsky et al. zu übertragen, das unter ganz anderen Bedingungen abläuft und wo es Schäden am DNA-Einzelstrang (Template) zu verhindern gilt, dessen Struktur mit denen eines Antikörpers nicht vergleichbar ist. US 797 offenbart zudem eine Vielzahl von Antioxidantien (über 100). Die Wahl von Ascorbinsäure (Ascorbat) erscheint rückwirkend, auch wenn es in sechs von elf Experimenten verwendet wird. Ascorbat alleine, ohne weitere Antioxidantien, wird nur in einem Experiment verwendet, zu dem keine Daten offenbart werden. Erst in Kenntnis der erfolgreichen Verwendung von Ascorbinsäure in einem Puffer für ein Sequenzierverfahren erscheint dessen Wahl angesichts von WO 979 gegebenenfalls naheliegend.

Der Gegenstand des geltend gemachten Anspruchs von EP 412 ist daher erfinderisch ausgehend von Braslavsky et al. 2003 in Verbindung mit US 797.

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

72.

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**).

73.

Aus den, E. 68 genannten Gründen ergibt sich, dass von den drei im vierten Ansatz vorgetragenen 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.

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.

74.

Die Frage, ob der Fachmann ausgehend von Braslavsky et al. 2003 oder WO 073 die WO 165 beziehen würde, kann offenbleiben, denn geht man davon aus, dass er das Dokument beziehen 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. 61), verhindert die Zugabe von Ascorbinsäure zum Puffer die Beschädigung der Templates durch Lichteinstrahlung, worauf es weder in Braslavsky et al. 2003 noch in WO 073 oder WO 165 einen Hinweis gibt. 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.

75.

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 Beizug von WO 546, sofern dieser überhaupt erfolgen würde, der Gegenstand des geltend gemachten Anspruchs auf erfinderischer Tätigkeit.

76.

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 Aus-

gangsdokuments 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

77.

In einem fünften Ansatz argumentiert die Beklagte mangelnde erfinderische Tätigkeit ausgehend von WO 770 und kombiniert dabei als Sekun-

därdokument mit Van Dijk et al. 2004 oder Dittrich/Schwille 2001. Sie bezieht sich dabei wesentlich auf die Ausführungen in der Entscheidung der Einspruchsabteilung.

78.

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 fluoreszenzmarkierten 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.

79.

Die Zugabe von Ascorbinsäure führt dazu, dass das Fluoreszenzsignal in einem SBS-Verfahren auch über mehrere Zyklen stabil bleibt und Fehlerquote bei der Identitätsbestimmung daher sinkt (vorne, E. 61).

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).

80.

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 liefe diesem Prinzip 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/Schwille 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/Schwille 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/Schwille 2001 weg.

81.

Zusammenfassend beruhen die Gegenstände der geltend gemachten Ansprüche 1 und 15 der EP 412 auf erfinderischer Tätigkeit.

Eingriff in den Schutzbereich

82.

Die Beklagte hat in der Klageantwort darzulegen, welche Tatsachenbehauptungen der Klägerin im Einzelnen anerkannt oder bestritten werden (Art. 222 Abs. 2 ZPO). Ein qualifiziertes (begründetes) Bestreiten kann verlangt werden bei einem Informationsgefälle zwischen den Parteien, wenn die an sich behauptungsbelastete Partei den massgebenden Tatsachen ferner steht als die Gegenpartei und dieser ergänzende Angaben zum Geschehensablauf zumutbar sind.⁶⁴

Klagepatent EP 578

83.

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 EP 578 verletzt sei.

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 «MGISEQ-2000RS High throughput Sequencing Kit Model: PE150» in den Schutzbereich des Klagepatents EP 578 fällt, daher keines Beweises.

Die Bestreitungen der Beklagten sind auch deshalb nicht überzeugend, weil die Herstellerin der Reagenzien-Kits, die MGI Tech Co., Ltd., Shenzhen, China, in ausländischen Verfahren zugestanden hat, dass diese modifizierte Nukleotidmoleküle gemäss Anspruch 1 enthalten, die am dritten C-Atoms des Zuckers eine Azidomethylgruppe als Blockiergruppe aufweisen (Landgericht Düsseldorf, Urteil 4a O 31/19 vom 3. November 2020, S. 26 f.; Landgericht Düsseldorf, Urteil 4a O 27/20 vom 27. April 2021, S. 19 ff., insb. S. 22; Urteil [2021] EWHC 57 (Pat) des High Court of Justice for England and Wales vom 20. Januar 2021, E. 14: «Claims 1, 7, 12, 20 and 24

⁶⁴ BGer, Urteil 4A_36/2021 vom 1. November 2021, E. 5.1.3 (nicht publ. in BGE 148 III 11), unter Hinweis auf BGE 133 III 43 E. 4.1; Urteile 4A_251/2020 vom 29. September 2020 E. 3.7.1, 4A_296/2017 vom 30. November 2017 E. 1.4.5.

of the 578 patent (claim set A) are alleged to be infringed by all three systems. MGI does not admit infringement of claim 20 (claim set A) by the two colour or DNBSEQ E variants. The other allegations are admitted.»).

84.

Erachtet man einen Beweis dennoch als notwendig, so wird verwiesen auf die Begründung im Teilurteil O2019_007 vom 19. November 2021, E. 85 ff.

Klagepatent EP 412

85.

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.

Es kommt hinzu, dass die Bestreitungen der Beklagten zum fehlenden Nachweis des Vorhandenseins von Ascorbinsäure im Puffer der angegriffenen Reagenzien auf jeden Fall keine *begründete* Bestreitung der vorgeworfenen Verletzungshandlungen ist. Die Beklagte argumentiert, die von der Klägerin verwendeten Analysemethoden seien nicht geeignet, die Stereoisomere der Ascorbinsäure zu unterscheiden. Die beobachteten Signale könnten auch durch L-Isoascorbinsäure verursacht worden sein. Damit wird wie bereits gesagt nicht die Verletzung als solche bestritten, sondern nur deren Nachweis.

Soweit die Beklagte sich implizit auf den Standpunkt stellt, die Reagenzien für die von ihr vertriebenen Sequenziergeräte enthielten L-Isoascorbinsäure, ist die Bestreitung unbegründet. Die Beklagte ist dem Sachverhalt näher als die Klägerin, es besteht ein offensichtliches Informationsgefälle. Zwar stellt sie die angegriffenen Reagenzien nicht selbst her, aber sie ist Vertriebspartnerin der Herstellerin in der Schweiz. Die Herstellerin ist ersichtlich an der Instruktion des vorliegenden Verfahrens beteiligt, was sich unter anderem daran zeigt, dass eine Vertreterin der MGI Tech Co., Ltd., an der Hauptverhandlung teilgenommen hat. Als Vertriebspartnerin ist die Beklagte für die Inverkehrsetzung in der Schweiz verantwortlich, sie kann sich nicht auf den Standpunkt zurückziehen, die Zusammensetzung der von ihr (zukünftig) vertriebenen Reagenzien nicht zu kennen.

Bei den Vorwürfen der Klägerin handelt es sich nicht um blosser Spekulationen, sondern um durch grundsätzlich geeignete Analysen untermauerte konkrete Behauptungen. Unter den Umständen darf man von der Beklagten verlangen, dass sie belegt, welches andere Antioxidans in den MGI-Kits verwendet wird, wenn sie behauptet, dass es sich nicht um Ascorbinsäure handelt.⁶⁵ Es gibt kein zivilprozessuales Recht, den Gegner «auflaufen» und «dumm sterben» zu lassen.⁶⁶

86.

Soweit man den Eingriff in den Schutzbereich als bestritten ansieht, ist er aus den im Teilurteil O2019_007 vom 19. November 2021, E. 92 ff., genannten Gründen bewiesen.

Auskunfts- und Rechnungslegungsbegehren

87.

Gemäss Rechtsprechung des Bundespatentgerichts bildet Art. 66 lit. b PatG die materiellrechtliche Grundlage für den Auskunfts- und Rechnungslegungsanspruch auch wenn es um Informationen geht, die der Bezifferung der finanziellen Forderungen des Patentinhabers dienen.⁶⁷ Trotz Kritik in der Lehre⁶⁸ hält das Bundespatentgericht vor allem aus prozessökonomischen Gründen an dieser Rechtsprechung fest.⁶⁹ Müsste bereits in der ersten Stufe der Stufenklage insbesondere auch zum Verschulden plädiert und eventuell Beweis erhoben werden, würde das Verfahren erheblich kompliziert und verlängert.

Der Umfang dieses Auskunfts- und Rechnungslegungsanspruchs ergibt sich aus seinem Zweck, der Patentinhaberin den Nachweis ihrer finanziellen Gutmachungsansprüche zu ermöglichen, soweit sie die Beweislast trägt.⁷⁰ Daraus folgt, dass die Beklagte nur soweit zur Auskunft verpflichtet werden kann, als die Auskünfte (und Unterlagen) geeignet sind, den von ihr mit den patentverletzenden Produkten erzielten Bruttoumsatz zu beziffern. Hingegen hat die Klägerin keinen Rechtsanspruch darauf, dass die

⁶⁵ Unbestritten ist, dass die Reagenzien irgendein Antioxidans enthalten; die Beklagte bestreitet nur, dass der Klägerin der Nachweis gelungen ist, dass es sich um Ascorbinsäure handelt.

⁶⁶ Kuko ZPO-OBERHAMMER, Art. 52 N 6 (Verstoss gegen Treu und Glauben).

⁶⁷ BPatGer, Urteil O2012_008 vom 25. August 2015, E. 5.4 – «elektrostatische Pulversprühpistole».

⁶⁸ Baechler, Die Stufenklage, sic! 2017, 1 ff., 9.

⁶⁹ BPatGer, Urteil O2015_018 vom 15. Juni 2018, E. 58 – «instrument d'écriture».

⁷⁰ BPatGer, Teilurteil O2017_007 vom 1. November 2019, E. 85 – «animierte Lunge».

Beklagte ihre Gestehungskosten darlegt, da dafür die Beklagte die Beweislast trägt.

88.

Die Klägerin verlangt Auskunft über Abnehmer von MGI-Reagenzien-Kits (genaue Bezeichnungen gemäss Rechtsbegehren Nr. 1 des [zurückgezogenen] Massnahmebegehrens) sowie Rechnungslegung über verkaufte Produkte gemäss den Rechtsbegehren Nr. 1 bis 7 (Rechtsbegehren Nr. 9).

Die Klägerin konnte nicht nachweisen, dass die Beklagte patentgemässe Reagenzien bereits angeboten hat; ihr Rechtsschutzinteresse ergibt sich ausschliesslich aus der drohenden zukünftigen Verletzung (Erstbegehungsgefahr). Entsprechend fehlt es ihr an einem Rechtsschutzinteresse daran, die Abnehmer der Reagenzien-Kits zu erfahren. Rechtsbegehren Nr. 8 ist daher abzuweisen.

Hingegen hat die Beklagte, wenn auch nur kurzzeitig, Sequenziergeräte angeboten, die zur Verwirklichung der Verfahrensansprüche der Klagepatente geeignet sind (vorne, E. 20). Es ist zwar unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen, dass die Beklagte bereits ein oder mehrere Sequenziergeräte verkauft hat. Entsprechend hat die Klägerin ein Interesse daran, dass die Beklagte Rechnung legt über bereits erfolgte Verkäufe von Sequenziergeräten gemäss Rechtsbegehren Nr. 4 und 7. Rechtsbegehren Nr. 9 ist daher in dem Umfang gutzuheissen, als es sich auf die Sequenziergeräte bezieht.

Zusammenfassung/zu gewährende Rechtsbegehren**89.**

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

Rechtsbegehren Nr. 1 ist gutzuheissen. Damit entfällt das Rechtsschutzinteresse an der Gutheissung der engeren Rechtsbegehren Nr. 2 und 3, auf die entsprechend nicht einzutreten ist (vorne, E. 15).

Das auf den Vertrieb der Sequenziergeräte gerichtete Rechtsbegehren Nr. 4 ist gutzuheissen.

Rechtsbegehren Nr. 5, das sich gegen die Kits mit Ascorbinsäure richtet, ist gutzuheissen, ebenso Nr. 6, das neben Nr. 5 steht und etwas anderes verbietet (vorne, E. 15).

Rechtsbegehren Nr. 7, das sich gestützt auf Klagepatent EP 412 gegen den Vertrieb der Sequenziergeräte richtet, ist gutzuheissen.

Auf Rechtsbegehren Nr. 8 (Auskunft über Abnehmer von Reagenzien) ist mangels Nachweises, dass bereits Reagenzien angeboten wurden, nicht einzutreten.

Rechtsbegehren Nr. 9 ist teilweise gutzuheissen, soweit die Rechnungslegung sich auf den Verkauf von Sequenziergeräten gemäss Rechtsbegehren Nr. 4 und 7 bezieht.

Vollstreckungsmittel

90.

Gemäss Art. 343 Abs. 1 ZPO kann eine Verpflichtung zum Tun, Unterlassen oder Dulden durch indirekten Zwang (Ordnungsbusse, Bestrafung nach Art. 292 StGB) vollstreckt werden. Auf Antrag der obsiegenden Partei kann bereits das erkennende Gericht Vollstreckungsmassnahmen anordnen (Art. 236 Abs. 3 ZPO).

Die Bestrafung wegen Ungehorsams gegen amtliche Verfügungen (Art. 292 StGB) und das Ordnungsgeld nach Art. 343 Abs. 1 lit. b und c ZPO können nach h.L. verbunden werden, eine Verbindung wird aber wegen der Rechtsklarheit «nicht empfohlen».⁷¹ Die Ordnungsbusse nach Art. 343 Abs. 1 lit. b und c ZPO kann als Zwangsgeld auch gegen juristische Personen verhängt werden, während sich die Ungehorsamkeitsstrafe nach Art. 292 StGB nur an natürliche Personen richtet.⁷²

91.

Vorliegend hat die Klägerin beantragt, die Verpflichtungen zum Tun und Unterlassen gemäss den Rechtsbegehren Nr. 1, 4, 5, 7 und 9 mit der Androhung von Ordnungsbusse gegenüber der Beklagten und Ungehorsamkeitsstrafe gegen deren Organe zu verbinden. In der deutschen Übersetzung gemäss der Rechtsbegehren der Klägerin vom 22. Februar 2022 hat sich ein offensichtlicher Fehler eingeschlichen. Gemeint ist offensichtlich

⁷¹ STAEHELIN, in: Sutter-Somm/Hasenböhler/Leuenberger (Hrsg.), Kommentar zur Schweizerischen Zivilprozessordnung (ZPO), 3. Aufl. Zürich 2016, Art. 343 N 18 m.W.H.

⁷² BSK ZPO-ZINSLI, Art. 343 N 15, 20.

die Bestrafung nach Art. 292 StGB, nicht Art. 292 ZGB. In der englischen Fassung der Rechtsbegehren wird die Abkürzung «CC» verwendet, die sowohl für «Criminal Code» wie auch für «Civil Code» stehen kann.

Die Androhung der Vollstreckungsmassnahmen bereits durch das erkennende Gericht ist sachgerecht, da dadurch ein eventuelles Vollstreckungsverfahren beschleunigt wird. Da sich Ordnungsbusse und Ungehorsamkeitsstrafe nicht an die gleichen Personen richten, besteht auch nicht die von der Lehre kritisierte Gefahr der fehlenden Rechtsklarheit.

Die Anträge auf Androhung von indirektem Zwang gemäss Rechtsbegehren Nr. 1, 4, 5, 7 und 9 sind entsprechend gutzuheissen, wobei ausdrücklich zu erwähnen ist, dass die Bestrafung nach Art. 292 StGB mit Busse erfolgt.

Kosten und Entschädigungsfolgen

92.

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

Die Klägerin beziffert den Streitwert in ihrer Klage gesamthaft mit CHF 1 Mio., wovon CHF 25'000 auf das Massnahmeverfahren (S2020_004) entfallen. Den Streitwert des Hauptverfahrens beziffert sie mit CHF 975'000, was von der Beklagten «für Zwecke der Streitwertbestimmung» akzeptiert wird.

Ausgehend von einem Streitwert von CHF 975'000 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-Pat-Ger). 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).

93.

Die Unterlassungsbegehren der Klägerin werden in einem erheblichen Umfang gutgeheissen; sie erhält den beantragten Unterlassungstitel im breitest beantragten Umfang. Ihr Auskunftsbegehren wird teilweise gutgeheissen. Zwar obsiegt die Klägerin nicht vollumfänglich, es ist aber nicht zu übersehen, dass sie zur Hauptsache obsiegt. 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 ($0,9 * CHF 60'000 - 0,1 * CHF 60'000$).

94.

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.⁷³

Für die patentanwaltliche Beratung macht die Klägerin insgesamt CHF 237'811.50 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 70'116.05 geltend.

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). Gleichwohl ist zu berücksichtigen, dass der Parallelprozess (O2019_007) dieselben Klagepatente zum Gegenstand hatte, die Klägerin sowie die Vertreter beider Parteien identisch sind und dass der Prozessstoff in weiten Teilen übernommen werden konnte. Das zeigt sich auch an den bedeutend tieferen Auslagen der Beklagten. Der Aufwand von rund CHF 240'000 scheint vor diesem Hintergrund unangemessen hoch.

⁷³ 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.

Unter Berücksichtigung der grossen Schwierigkeit des Falles, die vor allem durch die technischen Fragen bedingt ist, rechtfertigt es sich, den Ersatz für die Kosten der notwendigen Unterstützung durch den Patentanwalt höher zu bemessen als die tarifliche Entschädigung des Rechtsanwalts und auf CHF 80'000 festzulegen. Per Saldo hat die Beklagte der Klägerin als Ersatz für notwendige Auslagen CHF 65'000 zu erstatten ($0,9 * CHF 80'000 - 0,1 * CHF 70'116.05$, gerundet).

Die Beklagte ist demnach zu verpflichten, der Klägerin eine reduzierte Parteientschädigung von insgesamt CHF 113'000 (CHF 48'000 plus CHF 65'000) zu bezahlen.

Das Bundespatentgericht erkennt:

1. In Gutheissung von Rechtsbegehren Nr. 1 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 gemäss Art. 292 StGB mit Busse im Falle der Zuwiderhandlung verboten, das folgende Erzeugnis 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:
 - ein modifiziertes Nukleotidmolekül
 - umfassend eine Purin- oder Pyrimidinbase und
 - eine Ribose- oder Desoxyribose-Zuckereinheit
 - mit einer entfernbaren 3'-OH Blockierungsgruppe, die kovalent daran gebundenen ist,
 - so dass an das 3'-Kohlenstoffatom eine Gruppe der Struktur -O-Z gebunden ist,
 - wobei es sich bei Z um Azidomethyl (-CH₂-N₃) handelt.

2. 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 gemäss Art. 292 StGB mit Busse im Falle der Zuwiderhandlung verboten, 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:

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit einem Erzeugnis, das Erzeugnis umfassend:

- ein modifiziertes Nukleotidmolekül
- umfassend eine Purin- oder Pyrimidinbase und
- eine Ribose- oder Desoxyribose-Zuckereinheit
- mit einer entfernbaren 3'-OH Blockierungsgruppe, die kovalent daran gebundenen,
- so dass an das 3'-Kohlenstoffatom eine Gruppe der Struktur -O-Z gebunden ist,
- wobei es sich bei Z um Azidomethyl (-CH₂-N₃) handelt.

3. In Gutheissung von Rechtsbegehren Nr. 5 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 gemäss Art. 292 StGB mit Busse im Falle der Zuwiderhandlung verboten, 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 einer Template-Nukleinsäure in einem Sequenzierungsverfahren durch Synthese (sequencing-by-synthesis),

wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst:

- (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und
- (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide,

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

4. In Gutheissung von Rechtsbegehren Nr. 6 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

gemäss Art. 292 StGB mit Busse im Falle der Zuwiderhandlung verboten, 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 einer Template-Nukleinsäure in einem Sequenzierungsverfahren durch Synthese (sequencing-by-synthesis),

wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst:

- (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und
- (b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide,

umfassend

- ein oder mehrere fluoreszenzmarkierte Nukleotide, wobei die Fluoreszenzmarkierung über einen spaltbaren Linker mit den Nukleotiden verknüpft ist,
- DNA-Polymerase
- und einen Puffer, der Ascorbinsäure oder ein Salz davon enthält bzw. Ascorbinsäure oder einem Salz davon bereitstellt.

5. 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 gemäss Art. 292 StGB mit Busse im Falle der Zuwiderhandlung verboten, 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:

ein Sequenziergerät zur Verwendung mit Kits zur Sequenzierung von mindestens zwei Nukleotiden einer Template-Nukleinsäure in einem Sequenzierungsverfahren durch Synthese (sequencing-by-synthesis), wobei das Verfahren die folgenden, sich wiederholenden Schritte umfasst:

- (a) Einbau eines oder mehrerer fluoreszenzmarkierter Nukleotide in einen zu der besagten Template-Nukleinsäure komplementären Nukleinsäurestrang, und

(b) Bestimmung der Identität von einem oder mehreren der eingebauten Nukleotide,

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

6. Auf die Rechtsbegehren Nr. 2, 3 und 8 wird nicht eingetreten.
7. In teilweiser Gutheissung von Rechtsbegehren Nr. 9 wird die Beklagte 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 gemäss Art. 292 StGB mit Busse im Falle der Zuwiderhandlung verpflichtet, **innerhalb von 60 Tagen nach Rechtskraft dieses Urteils** nach anerkannten Grundsätzen der Rechnungslegung detailliert Rechenschaft abzulegen und Auskunft zu erteilen über die Bruttoeinnahmen, die mit dem In-Verkehr-Bringen der Sequenziergeräte gemäss Dispositiv Ziff. 2 und 5 erzielt wurden.
8. Die Gerichtsgebühr wird festgesetzt auf CHF 60'000.
9. Die Kosten werden zu 10% der Klägerin und zu 90% der Beklagten aufgelegt. 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
10. Die Beklagte wird verpflichtet, der Klägerin eine reduzierte Parteientschädigung von CHF 113'000 zu bezahlen.
11. Schriftliche Mitteilung an die Parteien unter Beilage des Verhandlungsprotokolls 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, 2. November 2022

Im Namen des Bundespatentgerichts

Präsident

Gerichtsschreiber

Dr. iur. Mark Schweizer

MLaw Sven Bucher

Versand: 3. November 2022