

BPatGer O2023_017 vom 12. Juni 2025

Bundespatentgericht, 2025-06-12, DE

Quelle: https://mcp.opencaselaw.ch/entscheid/bpatger_O2023_017

FR: TFB O2023_017 du 12 juin 2025

IT: TFB O2023_017 del 12 giugno 2025

Regeste

Erfinderische Tätigkeit, Feststellungsinteresse, Neuheit

Erwägungen

E. 1

Am 15. November 2023 reichte die Klägerin die Nichtigkeitsklage ein mit folgenden Rechtsbegehren: «1) That the Swiss part of EP 1 644 019 B2 be declared invalid. 2) At cost of Defendant.»

E. 2

L-lysine-d-amphetamine mesylate.

E. 3

L-lysine-d-amphetamine hydrochloride

E. 4

A pharmaceutical composition in oral dosage form comprising a compound selected from: L-lysine-d-amphetamine; and L-lysine-d-amphetamine mesylate; and one or more pharmaceutically acceptable additives.

E. 5

The pharmaceutical composition of claim 4, wherein said compound provides a therapeutically effective amount of amphetamine without providing substantial euphoria.

E. 6

The pharmaceutical composition of claim 4, wherein the pharmaceutical composition is a tablet, a capsule, a caplet, an oral solution, or an oral suspension

E. 7

The pharmaceutical composition of claim 4, wherein said compound is present in an amount sufficient to provide a therapeutically bioequivalent area under the curve (AUC) of amphetamine when compared to amphetamine alone, but in an amount insufficient to provide a C_{max} which results in euphoria.

O2023_017 Seite 3

E. 8

The pharmaceutical composition of claim 4, wherein said compound is present in an amount sufficient to maintain a steady-state serum release curve of amphetamine which provides a therapeutically effective bioavailability of amphetamine but prevents spiking or increased blood serum concentrations as occurs with amphetamine alone.

E. 9

The pharmaceutical composition of claim 4, wherein said compound is present in an amount of from 5 to 500 mg,

E. 10

The pharmaceutical composition of claim 4, wherein said compound is present in an amount of from 10 to 250 mg.

E. 11

The compound of any one of claims 1 to 3 for use in the treatment of ADHD in a subject.

E. 12

The compound for use according to claim 11, wherein the subject is an adult.

E. 13

The compound of any one of claims 1 to 3 for use in the treatment of narcolepsy.

E. 14

The compound of any one of claims 1 to 3 for use in the treatment of ADD.

E. 15

Amphetamine in the form of L-lysine-d-amphetamine or a mesylate or hydrochloride salt thereof for use in decreasing abuse of amphetamines or salts thereof, in a subject in need thereof.

E. 16

L-lysine-d-amphetamine or a mesylate or hydrochloride salt thereof for providing an amphetamine in a steady-state serum release curve without spiking blood serum concentrations, wherein said amphetamine is L-lysine-d-amphetamine or a mesylate or hydrochloride salt thereof and wherein said amphetamine maintains a steady-state serum release curve which provides therapeutically effective bioavailability of the amphetamine, but prevents spiking blood serum concentrations of the amphetamine when compared to the administration to the subject of the same amount of the amphetamine in the form of D-amphetamine. 3. Auxiliary to Prayer for Relief no. 2, the Swiss / Liechtenstein part of EP 1 644

E. 019

shall be upheld with the following claims (Auxiliary Request 5): 1.

L-lysine-d-amphetamine for use in the treatment of ADHD in a subject. 2.

L-lysine-d-amphetamine mesylate for use in the treatment of ADHD in a subject. 3.

L-lysine-d-amphetamine hydrochloride for use in the treatment of ADHD in a subject. 4.

The compound for use according to any one of claims 1-3, wherein the subject is an adult.

7. Court costs and legal fees, including the expenses for the assisting patent attorney, shall be borne by Plaintiff.»

O2023_017 Seite 7 3. Am 6. Juni 2024 fand eine Instruktionsverhandlung statt. 4. Mit Eingabe vom 26. August 2024 replizierte die Klägerin, wobei sie die Rechtsbegehren dahingehend ergänzte, dass die beantragte Entschädigung auch die Entschädigung für die notwendigen Auslagen für die patentanwaltliche Unterstützung umfasse. 5. Am 16. Oktober 2024 duplizierte die Beklagte, ohne die Rechtsbegehren zu ändern. 6. Mit Eingabe

vom 6. November 2024 reichte die Klägerin als echtes No- vum eine Entscheidung des deutschen Bundespatentgerichts ein, in der die Ungültigkeit des ergänzenden Schutzzertifikats für Lisdexamphetamin aufgrund einer noch früheren Marktzulassung festgestellt wurde, aber auch festgehalten wurde, dass das Grundpatent (deutscher Teil von EP 1 644 019) nach vorläufiger Auffassung des Senats gemäss qualifiziertem Hinweis vom 6. April 2023 wegen mangelnder erfinderischer Tätigkeit un- gültig sei. 7. Mit Eingabe vom 18. November 2024 nahm die Klägerin Stellung zu den neuen Behauptungen und Beweismitteln in der Duplik. 8. Darauf nahm die Beklagte mit Eingabe vom 29. November 2024 Stellung. 9. Am 2. Oktober 2024 reichte die Beklagte ein Massnahmegesuch ein, mit dem Begehren, der Beklagten sei der Vertrieb etc. von «Lisdexamfetamin Spirig HC» vorsorglich zu verbieten. Dieses parallele Verfahren ist unter der Verfahrensnummer S2024_008 hängig. Das Massnahmegesuch stützt sich auf das ergänzende Schutzzertifikat SPC C01644019/01, das sich auf den Schweizer Teil des europäischen Patents EP 1 644 019 B2 stützt. 10. Der Richter mit technischer Ausbildung Tobias Bremi erstattete am O2023_017 Seite 8 5. Februar 2025 sein Fachrichtervotum, das gleichentags zur Stellungnahme an die Parteien versendet wurde. 11. Die Parteien nahmen je mit Eingabe vom 20. März 2025 zum Fachrichtervotum Stellung. 12. Die Hauptverhandlung fand am 9. April 2025 statt. Zuständigkeit 13. Die Klägerin hat ihren Sitz in der Schweiz, die Beklagte in den Vereinigten Staaten von Amerika. Die vorliegende Klage betrifft die Feststellung der Nichtigkeit des Schweizer Teils des europäischen Patents EP 1 644 019 B2 (Streitpatent), dessen eingetragene Inhaberin die Beklagte ist. Für Klagen, die die Gültigkeit von Patenten zum Gegenstand haben, sind ohne Rücksicht auf den Wohnsitz die Gerichte jenes Staates ausschliesslich zuständig, in dessen Hoheitsgebiet die Hinterlegung oder Registrierung vorgenommen wurde (Art. 22 Nr. 4 LugÜ, Art. 109 Abs. 1 IPRG). Daraus ergibt sich die Zuständigkeit der schweizerischen Gerichte. Die sachliche Zuständigkeit des Bundespatentgerichts ergibt sich aus Art. 26 Abs. 1 lit. a PatGG. Es ist schweizerisches Recht anwendbar (Art. 110 Abs. 1 IPRG). Verfahrenssprache ist Deutsch (Art. 36 PatGG). Die Parteien haben sich auf die Verwendung von Englisch als Parteiensprache geeinigt (Art. 36 Abs. 3 PatGG). Feststellungsinteresse 14. Gemäss Art. 28 PatG steht die Nichtigkeitsklage jedermann zu, der ein Interesse nachweist, wobei die Rechtsprechung geringe Anforderungen an dessen Nachweis stellt.¹ Es genügt, wenn die Parteien in einem Wettbe-

1 BGE 116 II 196 E. 2 – «Doxycyclin III».

O2023_017 Seite 9 werbsverhältnis stehen und der Schutzbereich des Streitpatents sich auf das Tätigkeitsgebiet der Klägerin erstreckt.² 15. Das Streitpatent wurde am 1. Juni 2004 angemeldet und seine Erteilung am 15. Februar 2012 veröffentlicht. Das Streitpatent ist Grundpatent für das ergänzende Schutzzertifikat CO 1644019/01, das am 24. August 2023 erteilt wurde und Lisdexamphetamin in seiner Verwendung als Arzneimittel schützt. Dieses Schutzzertifikat hat eine maximale Laufzeit bis 26. September 2029 und ist derzeit in Kraft. Die Klägerin gehört zur deutschen STADA Gruppe und vertreibt etc. generische Arzneimittel in der Schweiz. Das ergänzende Schutzzertifikat CO 1644019/01 behindert potenziell ihre Geschäftstätigkeit. Das Streitpatent ist am 31. Mai 2024 aufgrund des Erreichens seiner maximalen Schutzdauer erloschen. Das Rechtsschutzinteresse an der Feststellung der Nichtigkeit des Streitpatents ergibt sich aber aus dem Interesse der Klägerin an der Feststellung der Nichtigkeit des ergänzenden Schutzzertifikat CO 1644019/01. Wenn das Grundpatent nichtig ist, ist auch das ergänzende Schutzzertifikat

nichtig (Art. 140k Abs. 1 lit. c PatG). Das Feststellungsinteresse der Klägerin ist daher ohne weiteres gegeben und wird von der Beklagten auch nicht bestritten. Berücksichtigung neuer Behauptungen 16. Nach nunmehr gefestigter Rechtsprechung haben die Parteien im ordentlichen Verfahren wie auch im vereinfachten Verfahren zweimal unbeschränkt die Möglichkeit, sich zur Sache zu äussern und namentlich neue Tatsachen in den Prozess einzuführen. Danach haben sie nur noch unter den eingeschränkten Voraussetzungen von Art. 229 Abs. 1 ZPO das Recht, neue Tatsachen und Beweismittel vorzubringen.³ Die Neuformulierung von Patentansprüchen im Zivilprozess ist dem Vorbringen von Noven gleich zu achten.⁴ Gemäss Art. 229 Abs. 1 lit. b ZPO werden neue Tatsachen und Beweismittel berücksichtigt, wenn sie ohne Verzug vorgebracht wurden und be-

2 BPatGer, Urteil O2012_030 vom 7. September 2013, E. 16.3 f. 3 BGE 146 III 55 E. 2.3.1 – «Durchflussmessfühler». 4 BGE 146 III 416 E. 4.1 m.w.H. – «Gelenkpfanne».

O2023_017 Seite 10 reits vor Abschluss des Schriftenwechsels oder vor der letzten Instruktionsverhandlung vorhanden waren, aber trotz zumutbarer Sorgfalt nicht vorher vorgebracht werden konnten (unechte Noven). Bringt die Beklagte in der Duplik neue Tatsachenbehauptungen und/oder Beweismittel ein, so ist der Sorgfaltsnachweis gemäss Art. 229 Abs. 1 lit. b ZPO erfüllt, wenn «die Dupliknoven für diese Noveneingabe kausal sind (...). Erforderlich ist einerseits, dass (erst) die Dupliknoven das Vorbringen der unechten Noven veranlasst haben, andererseits, dass die unechten Noven in technischer bzw. thematischer Hinsicht als Reaktion auf die Dupliknoven aufzufassen sind».⁵ 17. Die Beklagte beanstandet zahlreiche Behauptungen der Klägerin, die diese in ihrer Stellungnahme zum Fachrichtervotum vorbringt, als neu, nicht durch das Fachrichtervotum verursacht und daher unbeachtlich. Sämtliche angeblich neuen Behauptungen sind mit einer Ausnahme nicht ausgangsrelevant, da das Gericht gestützt auf bereits vor der Stellungnahme zum Fachrichtervotum vorgetragene Behauptungen und Beweismittel zum Schluss kommt, dass die geringe Bioverfügbarkeit von Lisdexamphetamin bei intranasaler Verabreichung an Menschen nicht nachgewiesen ist (hinten, E. 49). Potenziell ausgangsrelevant ist die Behauptung, die technische Wirkung der Erfindung sei nicht über die ganze Anspruchsbreite nachgewiesen, da Anspruch 1 sämtliche Salzformen von Lisdexamphetamin erfasse, der Nachweis der technischen Wirkung aber nur für bestimmte Salzformen erbracht worden sei. Die Parteien haben die technischen Wirkungen der Erfindung im Zusammenhang mit der (angeblich fehlenden) erfinderischen Tätigkeit von der ersten Rechtsschrift an breit diskutiert. Es wäre an der Klägerin gelegen, vor Aktenschluss zu behaupten, dass nicht alle Salzformen von Lisdexamphetamin die behauptete technische Wirkung erzielen. Dann hätte die Beklagte darauf auch noch reagieren können. In der Stellungnahme zum Fachrichtervotum ist eine entsprechende Behauptung verspätet und nicht mehr zu beachten.

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

O2023_017 Seite 11 Ausländische Verfahren 18. Das deutsche Bundespatentgericht kommt in seinem Urteil vom 4. Juni 2024 zum Schluss, dass das deutsche ergänzende Schutzzertifikat DE 12 2013 000 079 für Lisdexamphetamin, dessen Grundpatent der deutsche Teil von EP 1 644 019 ist, ungültig sei. Lisdexamphetamin sei nicht die erste Zulassung von Amphetamin, da als Wirkstoff von Lisdexamphetamin sein Metabolit Amphetamin anzusehen sei. Zur Rechtsbeständigkeit des Grundpatents musste sich das Gericht daher nicht mehr äussern. In einem qualifizierten Hinweis vom 6. April 2023 war das Gericht der Auffassung, dass Lisdexamphetamin zwar neu sei, aber ausgehend von

AU 54,168/65 nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhe. Aus der Lehre von AU 54,168/65 und im Wissen, dass Amphetamin mit daran gekoppelten unsubstituierten proteinogenen α -Aminosäuren hinsichtlich einer Missbrauchsresistenz im Blickfeld der Fachwelt lägen, hätte der Fachmann das L-Lysin-Derivat von D-Amphetamin bei der Lösung der streitpatentgemässen Aufgabe berücksichtigt. Zudem handle es sich beim Prinzip der Vermeidung von unerwünschten Wirkungen von Wirkstoffen, zu denen auch der euphorisierende Effekt bei der Amphetamineinnahme gehöre, durch Kopplung an ungeschützte L-Aminosäuren um ein bekanntes Prinzip, so dass der Fachmann auch aus diesem Grund motiviert gewesen sei, mit der Lehre der AU 54,168/65 L-Lysin ohne Schutzgruppen in seine Überlegungen einzubeziehen. Der kanadische Federal Court of Appeal stellte in einem Urteil vom 11. März 2021 fest, dass das kanadische Patent CA 2,527,646, das zur gleichen Familie wie das Streitpatent gehört, rechtsbeständig ist. Die Eigenschaften von Lisdexamphetamin seien nicht vorhersehbar gewesen. Der Stand der Technik habe von Einzelaminosäurekonjugaten zur Verlangsamung der Freisetzung weggelehrt und lege nicht nahe, dass dies funktionieren sollte. Auch lehre der Stand der Technik nicht, Prodrugs zur Missbrauchsabschreckung zu verwenden. Mittels Prodrugs eine verzögerte Freisetzung zu erzielen, sei unvorhersehbar und komplex. Der US-amerikanische Court of Appeals for the Federal Circuit kam in einem Urteil vom 24. September 2015 bezüglich der amerikanischen Patente US 7,105,486, US 7,655,630, US 7,659,253 und US 7,662,787, die ebenfalls zur gleichen Patentfamilie gehören wie das Streitpatent, zum selben Schluss.

O2023_017 Seite 12 Die Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts hat mit Entscheidung T 2277/14 vom 14. April 2006 die Erteilung von EP 1 644 019 bestätigt. Ausgehend unter anderem von AU 54,168/65 beruhe Lisdexamphetamin auf erfinderischer Tätigkeit. Das zu lösende technische Problem sei die Bereitstellung einer missbrauchsresistenten Amphetaminverbindung, die therapeutisch wirksam bleibe (E. 9.3). AU 54,168/65 offenbare zwar die Verbindung α -Tosyl-L-Lysin-D-Amphetamin, aber keinen Anreiz, Lisdexamphetamin zu synthetisieren. Das in Beispiel 24 offenbarte α -Tosyl-L-Lysin-D-Amphetamin sei als Endprodukt und nicht als Zwischenprodukt offenbart. Die Kombination der in Beispiel 24 offenbarten spezifischen Verbindung α -Tosyl-L-Lysin-D-Amphetamin mit der Aussage in der Beschreibung auf Seite 14, die sich auf die Entfernung der Tosylgruppe beziehe, sei rückschauend. Angesichts des zu lösenden technischen Problems hätte der Fachmann keinen Anreiz gehabt, die Lehre von AU 54,168/65 dahingehend zu ändern, um zu dem beanspruchten Gegenstand zu gelangen. Die Klägerin erwähnt zwei weitere Urteile des schwedischen Stockholm Patent- und marknadsdomstolen vom 21. Januar 2025 und vom dänischen Sø- og Handelsretten vom 18. Februar 2025, reicht diese aber nicht ein. Die Urteile betreffen ergänzende Schutzzertifikate, deren Grundpatent der jeweilige nationale Teil von EP 1 644 019 ist. Streitpatent

E. 19

Das Streitpatent wurde am 1. Juni 2004 unter Beanspruchung der Priorität von zwei provisorischen US-Anmeldungen, der US 473929P (P1) vom 29. Mai 2003 sowie der US 567801P (P2) vom 5. Mai 2004, angemeldet. Der Hinweis auf die Erteilung wurde am 15. Februar 2012 veröffentlicht. Die Rechtsbeständigkeit des Streitpatents in der ursprünglich erteilten Fassung war bereits Gegenstand eines Einspruchsverfahrens und anschließenden Beschwerdeverfahrens vor dem europäischen Patentamt (EPA), das mit Entscheidung der

Beschwerdekammer vom 14. April 2016 mit Aufrechterhaltung in geänderter Fassung rechtskräftig beendet wurde.

E. 20

Das Streitpatent betrifft Amphetamine, die kovalent an eine weitere chemische Einheit gebunden sind, wobei diese chemische Einheit L-Lysin ist (Abs. [0001]). Amphetamin als Stimulator des Zentralnervensystems sei

O2023_017 Seite 13 für die Behandlung von unterschiedlichen Indikationen bekannt, einschliesslich ADHD («Attention Deficit Hyper Syndrome»), Fettleibigkeit und Narkolepsie. Wegen ihrer stimulierenden Wirkung würden Amphetamin und seine Derivate häufig missbraucht (Abs. [0004]). Lisdexamphetamin ist eine Prodrug. Die pharmakologische Aktivität von L-Lysin-D-Amphetamin ist verringert oder eliminiert, bis das L-Lysin vom D-Amphetamin abgespalten wird. D-Amphetamin wird durch Stoffwechselprozesse im Körper (Hydrolyse in roten Blutkörperchen) nach oraler Verabreichung aus L-Lysin-D-Amphetamin freigesetzt. Da die Hydrolyse ein geschwindigkeitsbegrenzender Prozess ist, wird Amphetamin über einen längeren Zeitraum aus L-Lysin-d-Amphetamin freigesetzt (Abs. [0019]). Beim Zerkleinern oder Auflösen in Wasser einer Tablette enthaltend Lisdexamphetamin wird kein Amphetamin freigesetzt, da dieses chemisch an das L-Lysin gebunden ist. Gemäss Abs. [0002] des Streitpatents ist Lisdexamphetamin daher resistent gegen Missbrauch durch parenterale Verabreichung (Injektion in eine Vene), wie sie bei der missbräuchlichen Verwendung häufig vorkommt (Abs. [0002]).

E. 21

Anspruch 1 beansprucht das Molekül L-Lysin-d-Amphetamin, die Ansprüche 2 und 3 entsprechende Mesylat- und Hydrochloridsalze davon. Das Molekül L-Lysin-d-Amphetamin wird auch als Lisdexamphetamin bezeichnet und besteht aus L-Lysin, das an der Aminogruppe des D-Amphetamins über eine chemische Bindung konjugiert ist.

Abbildung 1: Strukturformel von Lisdexamphetamin

O2023_017 Seite 14 Anspruch 4 beansprucht eine pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung mit diesem Molekül, die Ansprüche 5-10 bevorzugte Ausführungsformen davon. Anspruch 11 beansprucht die Verwendung des Moleküls zur Behandlung von ADHD, Anspruch 12 spezifisch für Erwachsene, und die Ansprüche 13-15 die Verwendung zur Behandlung von Narkolepsie, Fettleibigkeit beziehungsweise ADT («Attention Deficit Trait»). Anspruch 16 richtet sich auf die Verwendung der L-Lysin Form von Amphetamin zur Verwendung in der Reduzierung des Missbrauchs von Amphetaminen, und Anspruch 17 auf eine bestimmte Charakteristik der Bioverfügbarkeit.

E. 22

Lisdexamphetamin wird von der Beklagten, beziehungsweise einer Gruppengesellschaft der Beklagten, in der Schweiz seit 2014 unter dem Markennamen Elvanse® vertrieben. Elvanse® ist zugelassen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung einer seit dem Kindesalter fortbestehenden Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen. Für Kinder ab 6 Jahren und Jugendlichen darf Elvanse® erst eingesetzt werden, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird. Massgeblicher Fachmann

E. 23

Die Kenntnisse und Fähigkeiten des massgeblichen Fachmannes sind in zwei Schritten zu bestimmen: Zuerst ist das für die zu beurteilende Erfindung massgebliche Fachgebiet, anschliessend 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.⁶ 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 Sach-

6 BPatGer, Urteil S2017_001 vom 1. Juni 2017, E. 4.4.

O2023_017 Seite 15 gebiets 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.⁷ Was dem fiktiven Fachmann fehlt, ist jede Fähigkeit des assoziativen oder intuitiven Denkens.⁸ Wo ein Problem mehrere technische Gebiete beschlägt, kann die fiktive Fachperson aus einem Team von Fachleuten aus unterschiedlichen Fachgebieten gebildet werden.⁹

E. 24

Die Klägerin behauptet, der Fachmann sei ein Team aus einem Medizinalchemiker mit Kenntnissen im Bereich der Entwicklung von Arzneistoffen und Prodrugs, und einem Pharmakologen mit Kenntnissen in der Pharmakokinetik insbesondere der Kontrolle der Plasmakonzentration unter Verwendung von unterschiedlichen Formulierungen oder Prodrugs, wobei beide Personen einen Universitätsabschluss und wenigstens fünf Jahre Erfahrung auf dem entsprechenden Gebiet aufwiesen. Es gehe im Patent um verzögerte Freisetzung und nicht nur um eine einfache Formulierung, wenn zudem ein Kliniker Teil des Teams sein solle, dann solle dessen Fachwissen nicht auf die Behandlung von ADHS beschränkt sein, sondern auch die anderen im Patent beanspruchten Indikationen, insbesondere Narkolepsie, Fettleibigkeit und ADT, erfassen. Die Beklagte ist mit dieser Definition nicht einverstanden: Fachwissen im Bereich der Entwicklung von Prodrugs könne nicht vorausgesetzt werden, denn das entsprechende Konzept sei gerade die erfinderische Lösung im Lichte der im Streitpatent definierten Aufgabe und dieser Teil des Fachwissens könne nicht Teil der Aufgabe sein. Es gehe bei der Aufgabe im Streitpatent um ein Arzneimittel zur Verhinderung von Missbrauch und nicht um das Gebiet von Prodrugs. Deshalb sei das Team aus einem Medizinalchemiker mit Fachwissen im Bereich der pharmazeutischen Formulierung und Pharmakologie und einem Kliniker mit Fachwissen in der Behandlung von ADHS anzusetzen.

⁷ BGE 120 II 71 E. 2. ⁸ BGE 120 II 312 E. 4b – «cigarette d'un diamètre inférieur»; CR-PI-LBI-SCHEUCHZER, Art. 1 N 122. ⁹ BGE 120 II 71 E. 2 – «Wegwerfwinkel»; BPatGer, Urteil S2017_001 vom 1. Juni 2017, E. 4.4.

O2023_017 Seite 16

E. 25

Es muss vermieden werden, dass mit der Definition des Fachmanns und dem für diesen angenommenen allgemeinen Fachwissen Elemente der erfindungsgemässen Lösung

rückschauend eingebracht werden; der Fachmann bestimmt sich nach dem technischen Gebiet der Aufgabe, nicht dem Gebiet, auf dem sich die Lösung findet. Die Parteien scheinen sich einig zu sein, dass ein Medizinalchemiker Teil des Teams ist. Soweit die medizinische Verwendung des Wirkstoffs eine Rolle spielt, ist zudem ein Kliniker mit Erfahrung in der Behandlung der entsprechenden Indikationen erforderlich. Einen Pharmakologen braucht es hingegen nicht, da das entsprechende Wissen in Bezug auf Bioverfügbarkeit und verzögerte Freisetzung beim Medizinalchemiker vorausgesetzt werden kann. Als fiktiver Fachmann wird daher ein Team angenommen bestehend aus einem Medizinalchemiker mit entsprechendem Hochschulabschluss und mehrjähriger Erfahrung sowie einem Kliniker (Arzt) mit Erfahrung in der Behandlung der Krankheiten, für die der Wirkstoff eingesetzt werden soll. Ob, und falls ja welche, Kenntnisse dieser fiktive Fachmann in Bezug auf Prodrugs hat, ist unter dem Titel allgemeines Fachwissen gleich nachstehend zu klären. Allgemeines Fachwissen

E. 26

Wissen aus Lehrbüchern des technischen Gebiets des einschlägigen Fachmanns gehört normalerweise zum allgemeinen Fachwissen.¹⁰ Wissenschaftliche Publikationen oder der Offenbarungsgehalt von Patentanmeldungen oder Patentschriften gehören dagegen normalerweise nicht zum allgemeinen Fachwissen.¹¹ 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

10 BPatGer, Urteil O2018_008 vom 2. Februar 2021, E. 17 – «Tiotropium COPD Inhalationskapseln». 11 BPatGer, Urteil O2019_007 vom 19. November 2021, E. 34 – «sequence by synthesis».

O2023_017 Seite 17 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.¹² Das allgemeine Fachwissen ist substantiiert zu behaupten und im Streitungsfall zu beweisen.¹³

E. 27

Amphetamin hat ein chirales Zentrum¹⁴ und existiert daher in den beiden enantiomeren Formen D-Amphetamin (oder Dextroamphetamin oder Dexamphetamin) und L-Amphetamin (oder Levoamphetamin).

Abbildung 2: D- und L-Amphetamin mit freier Aminogruppe Die beiden Enantiomere unterscheiden sich in einigen physikalischen und chemischen Eigenschaften (z. B. Halbwertszeit) sowie in ihrer biologischen Wirkung. Beide Enantiomere binden an dieselben biologischen Ziele, aber ihre Bindungsaffinität und damit ihre Potenz unterscheiden sich. Das D-Amphetamin-Enantiomer ist bekanntermaßen etwa drei- bis viermal potenter als das L-Amphetamin-Enantiomer.

12 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». 13 BPatGer, Urteil O2013_033 vom 30.

Januar 2014, E. 31; BGer, Urteil 4A_142/2014 vom 2. Oktober 2014, E. 5 – «couronne dentée II». 14 Ein chirales Zentrum, auch Stereozentrum oder Chiralitätszentrum genannt, ist ein Atom in einem Molekül, an dem vier unterschiedliche Substituenten räumlich angeordnet sind, sodass diese nicht mit ihrem Spiegelbild zur Deckung gebracht werden können.

O2023_017 Seite 18 Lysin ist in seiner natürlichen L-Form eine essentielle proteinogene α -Aminosäure mit der Strukturformel gemäss Abbildung 3. Das spiegelbildliche D-Lysin kommt in natürlichen Proteinen nicht vor.

Abbildung 3: Strukturformel für L-Lysin Amphetamin wurde erstmals im späten 18. Jahrhundert isoliert. Die verschiedenen therapeutischen Eigenschaften von Amphetamin und seinen optischen Isomeren wurden in den 1930er Jahren erkannt. Ihr Missbrauchspotenzial wurde fast sofort ebenfalls erkannt. Ursprünglich als Bronchospasmolytikum und Appetitzügler eingesetzt, wird Amphetamin heute hauptsächlich zur Behandlung von ADHS und Narkolepsie eingesetzt. D-Amphetamin ist in der Schweiz seit den 1970er Jahren auf dem Markt und wird heute als Sulfatsalz unter dem Markennamen Adderall® (Salmon Pharma AG) verkauft. Adderall® ist zugelassen zur Behandlung von ADHS bei Kindern ab sechs Jahren und Jugendlichen bis 18 Jahren im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn das klinische Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit Methylphenidat unzureichend war. In den 1990er Jahren wurden länger wirkende Amphetaminformulierungen mit gemischten D- und L-Salzen entwickelt. In den USA werden solche Kombinationsprodukte unter dem Namen Adderall® vermarktet, das eine Mischung aus vier verschiedenen Amphetaminsalzen enthält, nämlich zu gleichen Teilen D-Amphetaminsulfat, DL-Amphetaminsulfat, D-Amphetaminsaccharat und DL-Amphetaminaspartat-Monohydrat. Aufgrund der unterschiedlichen pharmakodynamischen Eigenschaften beider Enantiomere des Amphetamins hat Adderall® ein Wirkungsprofil, das sich von dem des racemischen Amphetamins oder des enantiomeren Dextroamfetamins unterscheidet. Die verschiedenen Salze werden unterschied-

O2023_017 Seite 19 lich schnell metabolisiert, was zu einem weniger dramatischen Anstieg und Abfall der Blutplasmakonzentrationskurve führt (unstrittig). Adderall® ist als Tablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung und als Retardformulierung (Adderall® XR) erhältlich. Adderall® XR enthält Amphetaminsalze sowohl in Pellets mit sofortiger Freisetzung als auch in magensaftresistenten Pellets mit verzögerter Freisetzung, um das Freisetzungsprofil zu verbessern und die Unannehmlichkeit einer mehrfachen täglichen Dosierung zu vermeiden. Adderall® XR wurde erstmals 2001 in den USA zugelassen. Dem Fachmann ist bekannt, dass durch Zerstoßen einer Adderall® XR-Tablette die retardierende Wirkung der Formulierung zerstört und das gesamte enthaltene Amphetamin bei Einnahme oder Injektion des resultierenden (gelösten) Pulvers sofort freigesetzt wird. Dies ist beim Missbrauch der Tabletten erwünscht, da die Blutplasmakonzentration von Amphetamin dann unter Umständen so stark steigt, dass ein euphorisches Hochgefühl entsteht (unstrittig).

E. 28

Unstrittig zum allgemeinen Fachwissen gehört das Konzept der «Prodrug». Als Prodrug wird ein inaktiver oder wenig aktiver pharmakologischer Stoff bezeichnet, der erst durch Verstoffwechslung (Metabolisierung) im Organismus in einen aktiven Wirkstoff

(Metaboliten) überführt wird. Strittig ist, ob es im massgeblichen Zeitpunkt (2003/2004, zur Priorität hinten, E. 32) zum allgemeinen Fachwissen gehörte, einen Wirkstoff als Prodrug zu formulieren, um sein Missbrauchspotenzial zu reduzieren. Die Klägerin behauptet dies in der Klageschrift RZ 72 ff. und nach entsprechenden Bestreitungen der Beklagten erneut in der Replik, RZ 9 ff. Die Beklagte bestreitet, dass die von der Klägerin angeführten Standardwerke die Reduktion des Missbrauchspotenzials als einen Zweck der Formulierung eines Wirkstoffs als Prodrug nennen würden. Tatsächlich nennt keines der zitierten Standardwerke die Reduktion des Missbrauchspotenzials als ein Ziel der Formulierung eines Wirkstoffs als Prodrug. Als Ziele genannt werden die Maskierung eines schlechten Geschmacks, die Reduktion der Irritation einer Injektionsstelle, die Veränderung der Löslichkeit eines Stoffes, die Verbesserung seiner chemischen Stabilität, die Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit, die Verhinderung des

O2023_017 Seite 20 präsystemischen Stoffwechsels, die Verlängerung der Wirksamkeit des aktiven Wirkstoffs, die Verringerung seiner Toxizität und die zielortspezifische Arzneimittelverabreichung. Zweifellos gehörte es zum allgemeinen Fachwissen, dass mit der Formulierung als Prodrug die Pharmakokinetik eines Wirkstoffs, d.h. vereinfacht gesagt seine Blutplasmakonzentrationskurve, beeinflusst werden kann. Dem Fachmann war aber auch bewusst, dass nicht jede Prodrug zu einer flacheren Blutplasmakurve mit tieferem C_{max} und längerer klinischer Wirksamkeit des Wirkstoffs führt.¹⁵ Eine Formulierung als Prodrug kann auch die Löslichkeit eines Wirkstoffs erhöhen, was ceteris paribus zu einer rascheren Absorption mit einem höheren C_{max} führt. Das von der Klägerin angeführte Standardwerk von Edward B. Roche, Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs, Pharmaceutical Association, Washington, DC, 1977, nennt als Zweck der Konjugation eines pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs mit Lysin (im Rahmen einer Liste von möglichen Konjugaten genannt) die Verbesserung der Löslichkeit, Umwandlung in eine schwache Base und Herstellung einer Salzform. Als zum allgemeinen Fachwissen gehörend kann daher angenommen werden, dass die Formulierung als Prodrug die Pharmakokinetik eines Wirkstoffs beeinflussen kann, aber nicht, dass die Formulierung als Prodrug zwingend oder auch nur in den meisten Fällen zu einer flacheren Blutplasmakonzentrationskurve mit einem tieferen (und meist späteren) C_{max} führt.

E. 29

Ob eine Formulierung eines Wirkstoffs zu einer Prodrug zu einer flacheren Blutplasmakonzentrationskurve führt, hängt unter anderem davon ab, wie schnell die Prodrug in vivo zum Wirkstoff verstoffwechselt wird. Wird die Prodrug durch Konjugation einer Aminosäure durch eine Amidbindung an den Wirkstoff hergestellt, hängt die Pharmakokinetik der Verbindung davon ab, wie schnell die Aminosäure in vivo vom Wirkstoff abgespalten wird (unstrittig). Eine Amidbindung ist eine chemische Bindung zwischen einer Carbonylgruppe (-C=O) und einer Aminogruppe (-NH₂). Bei Lisdexampheta-

¹⁵ C_{max} ist die maximale Serumkonzentration, die ein Arzneimittel in einem bestimmten Kompartiment oder Testbereich des Körpers erreicht, nachdem das Arzneimittel verabreicht wurde.

O2023_017 Seite 21 min wird die Aminogruppe des D-Amphetamins durch eine Amidbindung mit der Carbonylgruppe von L-Lysin verbunden (unstrittig). Amidbindungen können im menschlichen Körper enzymatisch gespalten (hydrolysiert) werden (unstrittig).

Strittig ist, ob die Abspaltung voraussehbar in einer Geschwindigkeit geschieht, die zu einer verlängerten Wirkdauer des Wirkstoffs führt, wenn der Wirkstoff mit einer Amidbindung zu einer Prodrug formuliert wird. Die Klägerin behauptet, die Formulierung von Prodrugs mit Amidbindungen zur Verlängerung der Wirkdauer sei bekannt gewesen. Die Beklagte bestreitet dies. Die Geschwindigkeit der Hydrolyse von Amidbindungen sei unterschiedlich und nicht voraussehbar; es gebe auch Amidbindungen, die in vivo stabil seien. In einer Gesamtschau der zahlreichen eingereichten Urkunden ist es nicht erstellt, dass Prodrugs, bei denen ein Wirkstoff mit einer Amidbindung an eine andere chemische Einheit gebunden ist, in vivo in einer voraussehbaren Geschwindigkeit hydrolysiert werden. Shapiro et al., Analytische Amide von d-α-Methylphenethylamin, Journal of the American Chemical Society 1958, S. 6065-6071, offenbaren Derivate von Amphetamin mit Amidbindungen, bei denen die Amidbindung in vivo nicht (in nützlicher Zeit) gespalten wird. Shapiro et al. bemerken, dass ihre Ergebnisse die Hypothese nicht stützen, dass es in vivo zu einer Hydrolyse des acylierten Amids zu freiem D-Amethylphenethylamin kommt. Ob eine Amidbindung in vivo hydrolysiert, selbst an der Aminogruppe von Amphetamin, war für den Fachmann aufgrund der im Recht liegenden Urkunden zum Prioritätszeitpunkt nicht voraussehbar. Auslegung der Patentansprüche

E. 30

Patentansprüche sind nach den Grundsätzen von Treu und Glauben,¹⁶ d.h. der Bereitschaft, den Anspruch zu verstehen und ihm einen vernünftigen technischen Sinn zu geben, zu lesen.¹⁷ Dabei ist grundsätzlich vom Patentanspruch als Ganzes auszugehen.¹⁸ Wo sich einem Anspruch auch nach Auslegung unter Berücksichtigung von Beschreibung und Zeichnungen keine glaubhafte technische Lehre entnehmen lässt, trägt

16 BGE 107 II 366 E. 2 – «Liegemöbel-Gestell». 17 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. 18 BGE 107 II 366 E. 2 – «Liegemöbel-Gestell».

O2023_017 Seite 22 der Patentinhaber die Folgen der unrichtigen, unvollständigen oder widersprüchlichen Definition des beanspruchten Gegenstandes.¹⁹ Patentansprüche sind aus der Sicht des massgebenden Fachmanns im Lichte der Beschreibung und der Zeichnungen auszulegen (Art. 51 Abs. 3 PatG). Das allgemeine Fachwissen ist als sogenannter liquider Stand der Technik ebenfalls Auslegungsmittel.²⁰ Definiert die Patentschrift einen Begriff nicht abweichend, so ist vom üblichen Verständnis im betreffenden technischen Gebiet auszugehen. Patentansprüche sind funktional auszulegen, d.h. ein Merkmal soll so verstanden werden, dass es den vorgesehenen Zweck erfüllen kann.²¹ Der Anspruch soll so gelesen werden, dass die im Patent genannten Ausführungsbeispiele wortsinngemäß erfasst werden; andererseits ist der Anspruchswortlaut nicht auf die Ausführungsbeispiele einzuschränken, wenn er weitere Ausführungsformen erfasst.²² Wenn in der Rechtsprechung von einer «breitesten Auslegung» von Anspruchsmerkmalen gesprochen wird,²³ so muss das derart verstandene Merkmal immer in der Lage sein, seinen Zweck im Rahmen der Erfindung zu erfüllen. D.h. der Anspruch ist grundsätzlich nicht unter seinem Wortlaut auszulegen, aber auch nicht so, dass Ausführungsformen erfasst werden, die die erfindungsgemässe Wirkung nicht erzielen.²⁴ Die Entstehungsgeschichte bzw. das Erteilungsverfahren ist für die Auslegung der Patentansprüche nicht massgebend.²⁵

E. 31

Anspruch 1 ist ein sogenannter Stoffanspruch, d.h. er richtet sich auf ein Molekül unabhängig von dessen Verwendung oder dessen Form, und

19 Vgl. T 1018/02 vom 9. Dezember 2003, E. 3.8; BGE 147 III 337 E. 6.1 – «Lumenspitze»; Urteil 4A_581/2020 vom 26. März 2021, E. 3 – «Peer-to-Peer Protokoll». 20 BGer, Urteil 4A_541/2013 vom 2. Juni 2014, E. 4.2.1 – «Fugenband». 21 BRUNNER, Der Schutzbereich europäisch erteilter Patente aus schweizerischer Sicht – eine Spätlese, sic! 1998, 348 ff., 354. 22 BPatGer, Urteil O2013_008 vom 25. August 2015, E. 4.2 – «elektrostatische Pulversprühpistole». 23 BPatGer, Urteil O2013_008 vom 25. August 2015, E. 4.2 – «elektrostatische Pulversprühpistole». 24 BPatGer, Urteil O2016_009 vom 18. Dezember 2018, E. 25 – «Durchflussmessfühler»; BPatGer, Urteil S2018_007 vom 2. Mai 2019, E. 14 – «Werkzeugeinrichtung». 25 BGE 143 III 666 E. 4.3 – «Pemetrexed II».

O2023_017 Seite 23 schützt L-Lysin-d-Amphetamin. Die unabhängigen Ansprüche 2 und 3 schützen das Mesylat- und Hydrochloridsalz von Lisdexamphetamin. Derivate von Amphetamin sind nach dem Verständnis des Fachmanns insbesondere im Lichte von Abs. [0016] und [0034] nicht erfasst, d.h. zum Beispiel keine Verbindungen, die auf L-Lysin-d-Amphetamin beruhen und zusätzlich über Schutzgruppen verfügen. Eine bestimmte Verwendung, insbesondere eine Indikation für eine therapeutische Verwendung, wird in den unabhängigen Ansprüchen 1-3 nicht angegeben. Damit schützen die Ansprüche jegliche Verwendung von Lisdexamphetamin. Die medizinische Verwendung der Verbindungen gemäss unabhängigen Ansprüchen 1-3 wird in den abhängigen Ansprüchen 11-15 eingeführt, und zwar für ADHS (spezifisch in Erwachsenen in Anspruch 12), Narcolepsie und Fettleibigkeit. Ein spezifischer Darreichungsweg oder eine spezifische Darreichungsform wird nicht vorgegeben. Dies gilt für den Hauptantrag sowie für den ersten Hilfsantrag, dessen Anspruch 1 jenem des Hauptantrags entspricht. Im Anspruch 4 gemäss zweitem bis viertem Hilfsantrag wird die orale Verabreichung genannt, diese fehlt in den Fassungen gemäss den Hilfsanträgen 5 und 6 wieder. Rechtsbeständigkeit Prioritätsrecht

E. 32

Jedermann, der in einem oder mit Wirkung für einen Vertragsstaat der Pariser Verbandsübereinkunft eine Anmeldung für ein Patent oder ein Gebrauchsmuster vorschriftsmässig eingereicht hat, oder sein Rechtsnachfolger genießt für die Anmeldung derselben Erfindung zum europäischen Patent während einer Frist von zwölf Monaten nach dem Anmeldetag der ersten Anmeldung ein Prioritätsrecht (Art. 87(1) EPÜ). Das Prioritätsrecht kann vom Erstanmelder oder von demjenigen beansprucht werden, der das Recht des Erstanmelders erworben hat, die gleiche Erfindung in der Schweiz zur Patentierung anzumelden (Art. 18 Abs. 2 PatG; Art. 4A PVÜ (deutscher amtlicher Text gemäss Art. 29(1)b) PVÜ) und die deutsche Fassung von Art. 87(1) EPÜ sprechen vom «Rechtsnachfolger» des Erstanmelders. Die französische Fassung von Art. 4A (1)

O2023_017 Seite 24 PVÜ (nach Art. 29(1)a) PVÜ authentisch und gemäss Art. 29(1)c) PVÜ massgeblich bei Diskrepanz zwischen den verschiedenen sprachigen Texten) und die französische Fassung von Art. 87(1) EPÜ sprechen vom «son ayant cause». Das Prioritätsrecht ist ein vom Recht auf das Patent oder die Patentanmeldung unabhängiges Recht, das separat übertragen werden kann. Da das Prioritätsrecht in Art. 33 Abs. 2bis PatG nicht genannt wird, kann es auch übertragen werden, ohne dass die schriftliche Form beachtet werden müsste.²⁶ Die Anerkennung des Prioritätsanspruches im

Patenterteilungsverfahren befreit den Patentinhaber im Prozessfall nicht davon, den Bestand des Prioritätsrechtes nachzuweisen (Art. 20 Abs. 1 PatG).²⁷ An den Nachweis der Übertragung des Prioritätsrechts sind dann keine hohen Anforderungen zu stellen, wenn Erst- und Nachanmelder einig sind und bloss ein Dritter sich auf formelle Mängel beruft.²⁸

E. 33

Die Klägerin macht bezüglich des Erfordernisses «derselben Erfindung» geltend, nur der erteilte Anspruch 3 könne die Priorität P1 gültig beanspruchen, d.h. habe ein massgebliches Datum vom 29. Mai 2003. Anspruch 2 beanspruche keine Priorität gültig, das massgebliche Datum sei deswegen der Anmeldetag des Streitpatents, d.h. der 1. Juni 2004. Alle anderen Ansprüche beanspruchten gültig nur die zweite Priorität P2 und hätten damit ein massgebliches Datum von 5. Mai 2004. Die Beklagte bestreitet das nicht.

E. 34

Die Klägerin macht weiter geltend, dass Erst- und Nachanmelder nicht identisch seien und der Nachanmelder nicht Rechtsnachfolger des Erstanmelders der Prioritätsanmeldung P1 sei. Die Prioritätsanmeldung P1 sei von einem einzelnen Erfinder eingereicht worden, und die Beklagte habe nicht gezeigt, dass das Recht, die Priorität zu beanspruchen, tatsächlich an die Nachanmelderin übertragen worden sei. Weiter weist die Klägerin darauf hin, dass gemäss Rechtsprechung des Bundespatentgerichts die Gültigkeit des Prioritätsanspruchs Schweizer Recht unterliege, und die Patentinhaberin die Beweislast trage, die Gültigkeit der Priorität zu zeigen.

26 BGer, Urteil 4A_233/2024 vom 26. September 2024, E. 4.5 – «Apixaban». 27 BPatGer, Urteil O2022_007 vom 5. März 2023, E. 29 – «Apixaban». 28 BGer, Urteil 4A_233/2024 vom 26. September 2024, E. 6 – «Apixaban».

O2023_017 Seite 25

E. 35

Die Prioritätsanmeldung P1 wurde am 29. Mai 2003 im Namen von Randal Kirk, einer natürlichen Person, eingereicht. Die Prioritätsanmeldung P2 wurde am 5. Mai 2004 im Namen von sechs natürlichen Personen eingereicht. Am 26. Mai 2004 wurde beim US-Patentamt beantragt, den irrtümlich genannten Randal Kirk als Anmelder in der P1 zu löschen und durch die sechs Erfinder, die in der P2 als Anmelder genannt werden, zu ersetzen. Am 1. Juni 2004 wurde die internationale Anmeldung PCT/US2004/017204 im Namen der New River Pharmaceuticals Inc., Radford, Virginia, USA, eingereicht für alle Staaten ausser den USA. Für die USA wurden als Anmelder die sechs Anmelder der Prioritätsanmeldung P2 genannt. Die Arbeitsverträge aller sechs genannten Erfinder liegen vor, wobei einige dieser Arbeitsverträge als Arbeitgeber nicht die New River Pharmaceuticals Inc. nennen, sondern die Lotus Biochemical Corporation, die 2001 ihren Namen in New River Pharmaceuticals Inc. geändert hat, was von der Klägerin auch nicht bestritten wird. Die Rechte an Erfindungen und anderen geistigen Schöpfungen der Arbeitnehmer werden in Ziff. 7 der Arbeitsverträge geregelt (nachstehend eingeblendet).

O2023_017 Seite 26

Abbildung 4: Regelung zu den Immaterialgüterrechten in den Arbeitsverträgen der sechs Anmelder der Erstanmeldungen P1 und P2. Anmelder der P1 hätten die sechs Erfinder der P2 sein sollen, der entsprechende Korrekturantrag zur P1 wurde noch vor der Anmeldung der internationalen Anmeldung PCT/US2004/017204 eingereicht und bereits im Zeitpunkt

der Einreichung der PCT-Anmeldung waren daher die sechs Erfinder und Anmelder der P2 auch Anmelder der P1. Sämtliche Erfinder der internationalen Anmeldung waren nachweislich Arbeitnehmer der Anmelderin der internationalen Anmeldung und waren gleichzeitig auch Anmelder der internationalen Anmeldung PCT/US2004/ 017204 für die USA, woraus erkennbar ist, dass die New River Pharmaceuticals Inc. in der PCT-Anmeldung für die Staaten ausserhalb USA nur im Einverständnis aller sechs Erfinder als Anmelderin genannt werden konnte. Die in Abbildung 4 wiedergegebene Vertragsbestimmung zu den Immaterialgüterrechten hält fest, dass alle Rechte an «Entdeckungen» der Arbeitnehmer bei der Arbeitgeberin liegen. «Entdeckungen» sind definiert als unter anderem Erfindungen und Immaterialgüterrechte. Immaterialgüterrechte umfassen wiederum insbesondere Patentrechte. Das kann nur dahingehend verstanden werden, dass die Rechte an den und auf die Erfindungen der Arbeitnehmer an die Arbeitgeberin übertragen werden. Das

O2023_017 Seite 27 Recht der Arbeitgeberin, dass die Arbeitnehmer eine Übertragung («assignment») der Rechte an der Erfindung und/oder am Patent vollziehen, dient nur der Bestätigung der bereits erfolgten Übertragung (was von manchen Patentämtern verlangt wird).²⁹ Die Übertragung der Rechte an der und auf die Erfindung, und damit das Recht, die Erfindung in eigenem Namen zum Patent anzumelden, umfasst vermutungsweise das Recht, die Priorität der Patentanmeldung für Nachanmeldungen zu beanspruchen.³⁰ Die Klägerin hat nicht gezeigt, dass die Erfinder zwar ihre Rechte an der Erfindung, und damit das Recht, diese zum Patent anzumelden, an die Nachanmelderin übertragen haben, aber nicht das Recht, die Priorität der ersten Anmeldung der Erfindung in Anspruch zu nehmen. Die Nachanmelderin war daher im Zeitpunkt der Einreichung der internationalen Anmeldung PCT/US2004/ 017204 am 1. Juni 2004 berechtigt, die Priorität der beiden provisorischen US-Anmeldungen P1 und P2 in Anspruch zu nehmen. Nach schweizerischem Recht ergibt sich nichts anderes. Es ist erstellt, dass alle Erfinder im massgeblichen Zeitpunkt Arbeitnehmer der Nachanmelderin waren. Gemäss Art. 332 Abs. 1 OR gehören Erfindungen, die der Arbeitnehmer bei Ausübung seiner dienstlichen Tätigkeit und in Erfüllung seiner vertraglichen Pflichten macht oder an deren Hervorbringung er mitwirkt, unabhängig von ihrer Schutzfähigkeit dem Arbeitgeber. Nach unstrittiger Auffassung entstehen bei Aufgabenerfindungen die Rechte auf und an der Erfindung originär, ohne weitere rechtsgeschäftliche Verfügung, beim Arbeitgeber.³¹ Die Klägerin behauptet nicht, dass es sich bei der Erfindung von Lisdexamphetamin um etwas anderes als eine Aufgabenerfindung gehandelt habe. Entsprechend gehören die Rechte an dieser Erfindung, und damit das Prioritätsrecht (vgl. Art. 18 Abs. 2 PatG), auch dann der Nachanmelderin, wenn Schweizer Recht auf die Verfügung angewendet wird.

E. 36

Die grundlegende Prüfung, ob einem Patentanspruch der Prioritätsanspruch einer Prioritätsunterlage zukommt, ist – was das Erfordernis der «gleichen Erfindung» angeht – identisch mit der Prüfung, ob eine Änderung einer Anmeldung das Erfordernis des Art. 123(2) EPÜ erfüllt. Dies bedeutet,

²⁹ Im gleichen Sinne bereits BPatGer, Urteil O2022_006 vom 15. April 2024, E. 31 – «Sorafenibtosylat». ³⁰ So bereits BPatGer, Urteil O2022_006 vom 15. April 2024, E. 31 – «Sorafenibtosylat». ³¹ Statt aller BSK OR II-PORTMANN/RUDOLPH, Art. 331-332, N 6.

O2023_017 Seite 28 dass der beanspruchte Prioritätstag materiell nur gültig ist, wenn der Gegenstand des Patentanspruchs unmittelbar und eindeutig aus der Offenbarung der Erfindung in der Prioritätsunterlage herleitbar ist, wobei auch Merkmale in Betracht zu ziehen sind, die in der Unterlage zwar nicht ausdrücklich genannt, aber für den Fachmann vom Inhalt miterfasst sind.³²

E. 37

Die Klägerin macht bezüglich des Erfordernisses, dass sich Prioritäts- und Nachanmeldung auf die gleiche Erfindung beziehen müssen, geltend, nur Anspruch 3 könne die Priorität P1 gültig beanspruchen, d.h. habe ein effektives Datum vom 29. Mai 2003. Anspruch 2 beanspruche keine Priorität gültig, das effektive Datum sei deswegen der Anmeldetag des Streitpatents, d.h. der 1. Juni 2004. Alle anderen Ansprüche beanspruchen gültig nur die zweite Priorität P2 und hätten damit ein effektives Datum von 5. Mai 2004. Die Beklagte bestreitet das nicht, weshalb es dem Urteil so zugrunde zu legen ist. Neuheit

E. 38

Eine Erfindung muss neu gegenüber dem gesamten Stand der Technik sein (Art. 1 Abs. 1, Art. 7 Abs. 1 PatG). Den Stand der Technik bildet alles, was vor dem Anmelde- oder dem Prioritätsdatum der Öffentlichkeit durch schriftliche oder mündliche Beschreibung, durch Benützung oder in sonstiger Weise zugänglich gemacht worden ist (Art. 7 Abs. 2 PatG). Eine Erfindung ist nur dann nicht neu, wenn sämtliche Merkmale der Erfindung vor dem massgeblichen Datum in einer einzigen Entgegenhaltung offenbart wurden.³³ 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.³⁴

³² Entscheidungen der Grossen Beschwerdekammer des EPA G 2/98 vom 31. Mai 2001.

³³ BGE 133 III 229 E. 4.1 – «kristalline Citaloprambase»; BPatGer, Urteil O2016_001 vom 4. Juli 2019, E. 30 – «matière à injection céramique». ³⁴ BGE 144 III 337 E. 2.2.2 – «Fulvestrant II».

O2023_017 Seite 29 Offenbart ist nur das, was sich für den Fachmann unmittelbar und eindeutig aus der Entgegenhaltung ergibt. Dies schliesst auch Informationen ein, die in der Entgegenhaltung zwar nicht ausdrücklich, aber unter Berücksichtigung der Kenntnisse und Fähigkeiten des Fachmannes implizit offenbart sind, nicht aber, was der Fachmann der impliziten Offenbarung naheliegenderweise hinzufügen würde.³⁵

E. 39

Die Klägerin behauptet, den Gegenständen der erteilten Ansprüche 1, 3 bis 6, 9, 10, 14, 16 und 17 des Streitpatents mangle es an Neuheit gegenüber der australischen Patentanmeldung AU 54,168/65 der F. Hoffmann – La Roche & Co. AG (in der Folge AU 168). Die Beklagte bestreitet dies. Die Klägerin macht nicht geltend, dass die Gegenstände der Patentansprüche in den Fassungen gemäss den Hilfsanträgen nicht neu seien.

E. 40

Die AU 168 beschreibt ganz allgemein Moleküle der folgenden Struktur (I):

Abbildung 5: Fig. I aus AU 168 Es wird darauf hingewiesen, dass X vorzugsweise eine natürlich vorkommende optisch aktive α -Aminosäure sei. Die Stereochemie des Moleküls (I) wird nicht festgelegt und auch keine bevorzugte Stereochemie angegeben. Der

Begriff «Schutzgruppe» sei als Aminogruppe zu verstehen, bei der das Stickstoffatom durch ein Schutzmittel gegenüber acylierenden Bedingungen unempfindlich gemacht wurde (S. 2).

35 SHK PatG-DETKEN, Art. 7 N 116 f.

O2023_017 Seite 30 Als bevorzugte Ausführungsform wird unter anderem folgende Struktur angegeben (IV):

Abbildung 6: Fig. IV aus AU 168 wobei nun ausdrücklich als A auch Lysin im Rahmen einer langen Liste (a) erwähnt wird, wiederum aber ohne Angabe der Stereochemie der Grundstruktur (IV) oder des Lysins (S. 4). Ausserdem wird ausdrücklich als Variante (b) auf die gleiche Liste Bezug genommen, und gesagt, dass diese Systeme auch α -amino geschützt sein können, unter anderem durch Tosyl. Eine weitere bevorzugte Ausführungsform, deren Markush-Gruppe als «Subgenera» bezeichnet wird, wird wie folgt als Struktur (VII) angegeben, wiederum ohne Vorgabe der Stereochemie dieser Grundstruktur:

Abbildung 7: Fig. VII aus AU 168 Hier wird im Rahmen einer langen Liste einerseits auf D-Lysin hingewiesen, und andererseits auf ein α -Tosyl-L-Lysin (S. 5 f.). L-Lysin ohne Schutzgruppe wird nicht erwähnt. Die Stereochemie der Grundstruktur (VII) wird auch hier nicht festgelegt. In Bezug auf die Stereochemie der Grundstruktur wird dann bei der Beschreibung des Prozesses darauf hingewiesen, dass entweder DL- oder D-Amphetamin eingesetzt werden kann (S. 6, letzter Absatz). Im Rahmen von weiteren bevorzugten Ausführungsformen wird ausserdem auf Seite 7, zweiter ganzer Absatz, im Rahmen einer Liste von Aminosäuren wiederum auf Lysin hingewiesen, und dann am Ende in einem separaten Satz darauf hingewiesen, dass vorzugsweise die L-Formen der

O2023_017 Seite 31 (in der vorstehenden Liste) angegebenen Aminosäuren eingesetzt werden. Auf Seite 14 wird weiter darauf hingewiesen, dass Schutzgruppen an der α -Aminofunktion bei der Struktur (I) entfernt werden können, so beispielsweise die Tosylat-Gruppe durch die Behandlung mit Natrium in flüssigem Ammoniak. Ausserdem wird zur Verwendung der vorgeschlagenen Moleküle ausgeführt, dass Amphetamine wohlbekannt seien als Appetitzügler und als Stimulatoren des zentralen Nervensystems. Der therapeutische Anwendungsbereich könne durch die vorgeschlagene Konjugation mit einer α -Aminocarboxylsäure vergrössert werden, so beispielsweise eine grössere anorexogene Aktivität und ein Minimum an analeptischer Aktivität eingestellt werden. Im Rahmen einer tabellarischen Liste beginnend auf Seite 26, die beschrieben wird als «weitere Komponenten, die nach der vorgeschlagenen Erfindung bereitgestellt werden und durch das vorgeschlagene Verfahren hergestellt werden», werden verschiedene Moleküle als Beispiele 12-27 offenbart zusammen mit ihren Schmelzpunkten, optischen Drehungen und der Angabe, nach welchem Verfahren gemäss voranstehenden Beispielen sie hergestellt wurden. Beispiel 23 ist dabei D-Lysin-D-Amphetamin, d.h. hier ist der Drehsinn des Lysins nicht dem Anspruch entsprechend. Beispiel 23 nimmt den Gegenstand von Anspruch 1 daher nicht neuheitsschädlich vorweg. Weiter wird mit Beispiel 24 N α -Tosyl-L-Lysin-D-Amphetamin offenbart, d.h. hier ist die Aminosäure am freien α -Amin des Lysins durch eine Tosylat-Gruppe geschützt. Es handelt sich nicht wie in Anspruch 1 beansprucht um das ungeschützte L-Lysin, das mit D-Amphetamin konjugiert ist. Beispiel 24 nimmt den Gegenstand von Anspruch 1 daher ebenfalls nicht neuheitsschädlich vorweg. Damit mangelt es dem Gegenstand von Anspruch 1 gegenüber

der Offenbarung von AU 168, insbesondere auch den Beispielen 23 und 24, nicht an Neuheit. Von jeder der Strukturen (I) oder (IV) ausgehend muss jeweils die Stereochemie des Grundgerüsts ausgewählt werden (Auswahl aus einer ersten Liste), und dann für die über die Amidbindung angegebene Struktureinheit X beziehungsweise A Lysin ausgewählt werden (für Struktur (I) beispielsweise von Seite 7, zweiter ganzer Absatz und für

O2023_017 Seite 32 Struktur (IV) aus (a)), und dieses Lysin dann aber auch noch in der L-Form der beiden spezifisch möglichen stereochemischen Formen (Auswahl aus zwei weiteren Listen). Die allgemeine Beschreibung der AU 168 offenbart entsprechend den Gegenstand von Anspruch 1 nicht unmittelbar und eindeutig.

E. 41

Lisdexamphetamin entspricht auch keiner besonders bevorzugten Ausführungsform, was sich unter anderem daraus ergibt, dass bei Struktur (VII) gerade das L-Lysin in der Liste auf S. 5-6 nicht genannt wird. Abgesehen davon wird auch hier die Stereochemie des Grundgerüsts (VII) nicht festgelegt. Die bevorzugten Ausführungsformen gemäss Struktur (VII) sind auch wichtig für die Einordnung der Bedeutung von Beispiel 24, das von der Klägerin u.a. in Bezug auf die angeblich fehlende Neuheit hervorgehoben wird. Beispiel 24 unterscheidet sich vom Anspruchsgegenstand dadurch, dass das L-Lysin an der α -Aminoposition durch eine Tosylat-Gruppe geschützt ist. Damit ist das Beispiel per se nicht neuheitsschädlich. Es ergibt sich auch nicht zwangsläufig aus $N\alpha$ -Tosyl-L-Lysin D-Amphetamin ein neuheitsschädlicher Gegenstand, weil der Fachmann notwendigerweise mitliest, dass die Schutzgruppe zu entfernen ist. Die Beispiele 12-27 werden als Zielmoleküle offenbart (S. 26 unten) und genau die geschützte L-Lysin-Struktur gemäss Beispiel 24 wird im Rahmen der besonders bevorzugten Ausführungsform gemäss Struktur (VII) als Zielmolekül vorgegeben (S. 5). Dies steht auch nicht im Widerspruch zum Gegenstand von Anspruch 1 der AU 168, denn die Entfernung der Schutzgruppe wird dort nur als Möglichkeit erwähnt («if desired») und ist nicht zwingendes Merkmal des Herstellungsverfahrens. Diese Beurteilung deckt sich mit der Beurteilung der Beschwerdekammer des EPA in ihrer Entscheidung vom 16. April 2016 und dem qualifizierten Hinweis des deutschen Bundespatentgerichts vom 6. April 2023.
Erfinderische Tätigkeit

E. 42

Was sich in naheliegender Weise aus dem Stand der Technik ergibt, ist

O2023_017 Seite 33 keine patentierbare Erfindung (Art. 1 Abs. 2 PatG). Um «eine unzulässige ex-post-Betrachtung auszuschliessen», verlangt das Bundesgericht eine nachvollziehbare Methode der Beurteilung.³⁶ Dazu bedarf es mindestens der Feststellung der Erfindung, des Standes der Technik sowie des massgeblichen Fachmannes und seines Wissens und Könnens.³⁷ Das Bundespatentgericht wendet bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit den vom Europäischen Patentamt (EPA) entwickelten Aufgabeforschungs-Ansatz an.³⁸ Der Aufgabeforschungs-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 nächstliegenden Stands der Technik und der objektiven technischen Aufgabe für die Fachperson naheliegend gewesen wäre.³⁹ Nächstliegender Stand der Technik

E. 43

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. Der nächstliegende Stand der Technik sollte auf einen ähnlichen Zweck oder eine ähnliche Wirkung wie die Erfindung gerichtet sein.⁴⁰ In der Praxis ist der nächstliegende Stand der Technik in der Regel der, der einem ähnlichen Verwendungszweck entspricht und die wenigsten strukturellen und funktionellen Änderungen erfordert, um zu der beanspruchten Erfindung zu gelangen.⁴¹ Die Wahl des Ausgangspunkts ist zu begründen.⁴²

36 BGer, Urteil 4C.52/2005 vom 18. Mai 2005, E. 2.3 – «Kunststoffdübel». 37 BGer, a.a.O.
38 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». 39 Richtlinien für die Prüfung im EPA, Ausgabe November 2019, G-VII, 5. 40 BPatGer, Urteil S2017_001 vom 1. Juni 2017, E. 4.6. 41 Beschwerdekammer des EPA, Entscheidung T 606/89 vom 18. September 1990. 42 BGer, Urteil 4A_282/2018 vom 4. Oktober 2018, E. 4.3 – «balancier de montre».

O2023_017 Seite 34 Trotz des Superlativs «nächstliegend» kann es, auch nach der Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA,⁴³ mehrere «nächstliegenden» Entgegenhaltungen geben, die «gleich weit entfernt» sind von der Erfindung.⁴⁴ 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».⁴⁵

E. 44

Die Klägerin behauptet mangelnde erfinderische Tätigkeit ausgehend von AU 168, ausgehend von WO 2003/072046 (in der Folge WO 046.), ausgehend von US 3,843,796 (in der Folge US 796) oder ausgehend vom Produkt Adderall® XR. Wie erläutert richtet sich Anspruch 1 als Stoffanspruch auf das in diesem Anspruch definierte Molekül aus zwei kovalent miteinander verbundenen Bausteinen, dem D-Amphetamin und dem L-Lysin, wobei die Wirkung auf das Zentralnervensystem vom freien Baustein Amphetamin ausgeht. Es geht gemäss Abs. [0001] um die Bereitstellung von derartigen Verbindungen und Verwendungen von derartigen Verbindungen, insbesondere im Hinblick auf die Verhinderung von Missbrauch. Auch bei der AU 168 geht es um Verbindungen, die auf einem Amphetamin-Baustein und einem kovalent verbundenen weiteren Baustein beruhen, und auch hier geht es (Seite 16, letzter Absatz) um die Bereitstellung von Verbindungen, die das Zentralnervensystem beziehungsweise das Hungergefühl beeinflussen. Damit betrifft die AU 168 im weitesten Sinne das gleiche Gebiet und die gleiche Aufgabenstellung wie die beanspruchte Erfindung und ist als Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit geeignet.

E. 45

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

O2023_017 Seite 35 diskutiert wird, betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen aus zwei Bausteinen, einer sogenannten kontrollierten Substanz, d.h. dem eine therapeutische Wirkung erzielenden Baustein, und einem weiteren Baustein in Form einer Aminosäure oder eines Polypeptids, wobei die beiden Bausteine kovalent miteinander verbunden sind, und durch die Anbindung des weiteren Bausteins der therapeutische Baustein kontrolliert pharmakologisch deaktiviert wird, um Missbrauch zu verhindern (Anspruch 1 sowie Zusammenfassung). Im Rahmen der bevorzugten therapeutischen Bausteine wird auch Amphetamin genannt (Anspruch 19). Damit betrifft auch die WO 046 im weitesten Sinne das gleiche Gebiet und die gleiche Aufgabenstellung wie das Streitpatent und ist als Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit geeignet.

E. 46

Die US 796 betrifft ebenfalls Verbindungen aus zwei kovalent miteinander verbundenen Bausteinen, wobei der erste Baustein L-Lysin sein kann (Liste in Anspruch 1) und als zweiter eine therapeutische Wirkung erzielender Baustein aber nicht Amphetamin, sondern Metaraminol, ein Mittel gegen Bluthochdruck, eingesetzt ist. Die Struktur von Metaraminol hat gewisse Ähnlichkeit mit Amphetamin. Die Anbindung des ersten Bausteins an den eine therapeutische Wirkung erzielenden Baustein zielt darauf ab, letzteren erst nach enzymatischer Spaltung im Organismus verzögert freizusetzen. Damit betrifft die US 796 zwar nicht die Problematik der Verhinderung von Missbrauch, aber es geht ebenfalls um eine Verbindung aus zwei Bausteinen, einem eine therapeutische Wirkung erzielenden Baustein und einem zusätzlichen Baustein, und genau wie im Streitpatent kann dieser zusätzliche Baustein ein Lysin sein. Damit ist auch die US 796 als Ausgangspunkt zur Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit zumindest nicht so fernliegend, dass er ausgeschlossen werden muss.

E. 47

Adderall® XR ist eine zum Prioritätszeitpunkt in den USA zur Vermarktung zugelassene kontrolliert freisetzende Mischung von Amphetamin-Salzen zur Behandlung von ADHS. In der Produktinformation wird auf das Missbrauchspotential von Amphetaminen hingewiesen. Das Produkt wird im Streitpatent in Abs. [0007] im Rahmen des technischen Hintergrunds diskutiert und in den klinischen Versuchen von Beispiel 33 eingesetzt.

O2023_017 Seite 36 Damit betrifft Adderall® XR zwar kein aus zwei kovalent verbundenen Bausteinen bestehendes System, aber ebenfalls ein System auf Basis von Amphetamin, das zum gleichen Zweck (Behandlung von ADHS) wie die Erfindung eingesetzt wird. Damit ist auch Adderall® XR als Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit geeignet. Beispiel 23 oder 24 von AU 168 als Ausgangspunkt⁴⁶ Objektive Aufgabe

E. 48

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 als technische Aufgabe formuliert.⁴⁷ Unterscheidungsmerkmale, die keine technische Wirkung haben,

können keine erfinderische Tätigkeit begründen.⁴⁸

E. 49

Das Streitpatent enthält umfassende Daten zu den behaupteten vorteilhaften Wirkungen des beanspruchten Moleküls. So werden in den Tabellen 1-11 experimentelle Nachweise des Vergleichs des freien Amphetamins mit dem beanspruchten Wirkstoff bei oraler Verabreichung an Ratten dargestellt und aufgezeigt, dass mit dem beanspruchten Wirkstoff der Maximalwert der Blutplasmakonzentration C_{max} wirksam gesenkt werden kann, aber die «area under the curve» (AUC) der Blutplasmakonzentrationskurve, welche die gesamte Verfügbarkeit

46 Die Klägerin argumentiert mangelnde erfinderische Tätigkeit spezifisch nur ausgehend von diesen Beispielen, (dort teilweise fälschlicherweise als Beispiele 24 und 25 bezeichnet).
47 BPatGer, Urteil S2019_007 vom 1. Oktober 2019, E. 32 – «Tadalafil 5 mg». 48 BPatGer, Urteil O2023_007 vom 17. Januar 2025, E. 43 – «Rivaroxaban»; BPatGer, Urteil O2023_010 vom 23. Mai 2025, E. 51 – «tourbillon central».

O2023_017 Seite 37 des Amphetamins misst, kaum beeinträchtigt wird. Beispiel 19 bestätigt diese Ergebnisse durch Versuche an Hunden. In Beispiel 33 wurde die Blutplasmakonzentrationskurve von Amphetamin nach oraler Verabreichung von Lisdexamphetamin mit derjenigen nach oraler Verabreichung der kommerziell erhältlichen verzögert freisetzen- den Amphetamin-Formulierungen Adderall® XR und Dexedrine Span- sule® (enthaltend schnell wirkendes Dextroamphetaminsulfat in einer «extended release» Formulierung) an Menschen verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Blutplasmakonzentration von Amphetamin nach oraler Verabreichung von Lisdexamphetamin einer vergleichbaren Kurve wie nach oraler Verabreichung einer intakten Tablette von Adderall XR® folgt (Abs. [0178] und nachfolgend eingeblendete Fig. 54A aus dem Streitpatent).

Abbildung 8: Blutplasmakonzentration von Amphetamin nach oraler Verabreichung von Lisdexamphetamin bzw. Adderall XR® Die experimentellen Nachweise im Streitpatent belegen also, dass durch die Konjugation des Amphetamins mit L-Lysin verglichen mit dem freien Amphetamin wirksam eine verzögerte Freisetzung erreicht werden kann. Auf jeden Fall ist diese technische Wirkung aus dem Patent ableitbar. Diese technische Wirkung wird durch nachveröffentlichte Beweismittel erhärtet. Jasinski/Krishnan, Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers, Journal of

O2023_017 Seite 38 Psychopharmacology 2009, S. 410-418, zeigen, dass die C_{max} -Werte von Amphetamin bei intravenöser Verabreichung an Menschen rund 60% tiefer liegen als bei intravenöser Verabreichung der äquivalenten Menge freien Amphetamins. Ermer et al., Lisdexamfetamine Dimesylate: Prodrug Delivery, Amphetamine Exposure and Duration of Efficacy, Clinical Drug Investigation 2016, S. 341-356, stellen fest, dass die Wirkung von Lisdexamphetamin verglichen mit dem freien Amphetamin länger anhält und einen tieferen C_{max} und späteren T_{max} erzielt. In Bezug auf die Verhinderung von Missbrauch zeigen die Ergebnisse von Versuchen an Ratten gemäss den Tabellen 12 und 13, dass bei oraler Verabreichung einer zu Pulver zerstoßenen Kapsel Dexedrine Span- sule® die maximale Blutplasmakonzentration von Amphetamin verglichen mit der oralen Verabreichung einer intakten Tablette stark ansteigt und deutlich über dem C_{max} -Wert bei oraler Verabreichung von Amphetamin nach oraler Verabreichung von Lisdexamphetamin (nicht als verzögert

freisetzende Darreichungsform formuliert) liegt. Dies entspricht der Erwartung des Fachmanns, dass das Zerstoren der verzögert freisetzenden Darreichungsform dazu führt, dass die verwendete «extended release» Formulierung ihre freisetzungsverzögernde Wirkung verliert.

Abbildung 9: Blutplasmakonzentrationskurve von Amphetamin nach oraler Verabreichung einer intakten Dexedrine Spansule® Pille, einer zerdrückten Dexedrine Spansule® Pille und Lisdexamphetamin Diese experimentellen Nachweise belegen, dass der durch die kovalente Bindung konjugierte Wirkstoff Lisdexamphetamin bei oraler Verabrei-

O2023_017 Seite 39 chung gegenüber z.B. als Salze zur verzögerten Freisetzung formulierten Amphetaminen ein geringeres Missbrauchspotenzial aufweist, weil das Zermahlen von Tabletten nicht dazu eingesetzt werden kann, höhere Maximalwerte der Blutplasmakonzentration von Amphetamin zu erreichen, die euphorisierend wirken können. Diese Wirkung ist nicht nur aus dem Patent ableitbar, sondern vor dem Hintergrund des allgemeinen Fachwissens, dass hohe C_{max}-Werte euphorisierend wirken, bis zum Beweis des Gegenteils erstellt. Wiederum an Ratten wird die Blutplasmakonzentration von Amphetamin nach intravenöser und intranasaler Verabreichung von D-Amphetamin und Lisdexamphetamin verglichen. Tabellen 14 und 15 im Streitpatent zeigen, dass D-Amphetamin unabhängig vom Verabreichungsweg gut bioverfügbar ist, während Lisdexamphetamin bei nasaler Verabreichung schlecht bioverfügbar ist. Dies würde es für Missbrauch (schniefen einer zerstoßenen Tablette) unattraktiv machen. Spätere Studien an Menschen zeigen jedoch, dass für die Bioverfügbarkeit des Amphetamins aus Lisdexamphetamin nicht gastrointestinale Faktoren massgeblich sind, sondern die enzymatische Umwandlung durch rote Blutkörperchen geschwindigkeitsbestimmend ist (Pennick, Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine, *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2010, S. 317-327). Dies legt nahe, dass die Bioverfügbarkeit nicht vom Verabreichungsweg abhängt, was von Heal et al., Stimulant prodrugs: A pharmacological and clinical assessment of their role in treating ADHD and binge-eating disorder, *Advances in Pharmacology* 2024, S. 253-281, bestätigt wird. Gemäss Tabelle 1 aus Heal et al. ist die Bioverfügbarkeit von D-Amphetamin bei intravenöser, oraler und intranasaler Verabreichung von Lisdexamphetamin vergleichbar (siehe nachstehende Tabelle 1 aus Heal et al.).

O2023_017 Seite 40

Abbildung 10: Tabelle 1 aus Heal et al. 2024 Die Beklagte, die als Patentinhaberin die Beweislast für eine behauptete technische Wirkung der Erfindung trägt,⁴⁹ kann daher nicht zur Überzeugung des Gerichts nachweisen, dass Amphetamin aus Lisdexamphetamin bei intranasaler Verabreichung besonders schlecht bioverfügbar ist.

E. 50

BPatGer, Teilurteil O2022_006 vom 15. April 2024, E. 44 – «Sorafenibtosylat». 51 T_{max} ist der Zeitpunkt der maximalen Blutplasmakonzentration. 52 So genannter «could/would approach», BPatGer, Urteil S2017_001 vom 1. Juni 2017, E. 4.6.

O2023_017 Seite 42 Amphetamin als Beispiel 24, mit der Bemerkung eingeführt, sie illustrieren die Erfindung. Auf S. 5 wird die Markush Formel gemäss Struktur VII (Abbildung 7 vorne) als besonders bevorzugte Ausführungsform offenbart, und in der Liste auf S. 6 werden L-Lysin und N α -Tosyl-L-Lysin als Beispiele der Acylgruppe Y der Markush Formel gemäss Struktur VII genannt. Die Beispiele 28 bis 30 werden mit ihren

Schutzgruppen zu Tablet-ten verpresst. Das alles offenbart dem Fachmann, dass es sich bei der Verbindung N α -Tosyl-L-Lysin-D-Amphetamin gemäss AU 168 um ein Zielmolekül handelt, d.h. die Verbindung, die am Ende des Synthesewegs steht und zur Verabreichung an Menschen gedacht ist. Dem Fachmann ist bekannt, dass es Arzneimittel mit Tosylgruppen gibt, die mit der Tosylgruppe an Menschen verabreicht werden, z.B. Tolbutamid, ein Antidiabetikum aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe. Die Tosylgruppe von Tolbutamid hat einen wesentlichen Einfluss auf seine Aktivität (unter Hinweis auf McLamore et al, Hypoglycemic Sulfonylureas: Effect of Structure on Activity, in: Annals of the New York Academy of Sciences: Vol. 74, Issue 3 Chlorpropamide and Diabetes Mellitus, März 1959, S. 443-448). Nichts legt daher nahe, dass vor der Verabreichung von N α -Tosyl-L-Lysin-D-Amphetamin die Tosylgruppe zu entfernen wäre. Die Verbindungen gemäss AU 168 werden wie bereits erwähnt nicht als solche mit langanhaltender therapeutischer Wirkung oder verringertem Missbrauchspotenzial offenbart, sondern als Appetitzügler gerade weitgehend ohne stimulierende Wirkung auf das Zentralnervensystem. Nichts motiviert den Fachmann, die Tosylgruppe zu entfernen, um zu einem anspruchsgemässen Gegenstand zu gelangen, selbst wenn er sie als Schutzgruppe erkennen würde. Es ist dem Fachmann bekannt, dass sich die medizinische Wirkung von Amphetaminderivaten nicht voraussagen lässt. In Biel/Bopp, Amphetamines: Structure-Activity Relationships, in: Iversen et al. (Hrsg.), Handbook of Psychopharmacology, Vol. 11: Stimulants, Boston 1978, S. 1-39, Tabelle 13, werden einige Amphetaminderivate als stimulierend für das Zentralnervensystem beschrieben, während andere – beispielsweise Fenfluramin und p-Chlorbenzphetamin – nachweislich keine stimulierende Wirkung auf das Zentralnervensystem haben und stattdessen als Depressiva bezeichnet werden. Wie im Abschnitt allgemeines Fachwissen eingeführt, lässt sich nicht voraussagen, ob eine Amidbindung im Körper stabil ist oder nicht. Während gewisse Amidbindungen nicht gespalten werden (Shapiro et al. 1958), werden andere so schnell gespalten, dass es nicht zu einer verzögerten Wirkung des Amphetamins kommt. WO 046, die Stand der Technik für al-

O2023_017 Seite 43 le Ansprüche ausser Anspruch 2 ist, offenbart in Beispiel 7 die Verbindungen GluGlu-Amphetamin, Serin-Amphetamin und Phenylalanin-Amphetamin und vergleicht ihre pharmakokinetischen Parameter mit denen von allein verabreichtem Amphetamin. Es zeigt sich, dass Glu-Glu-Amphetamin und Phenylalanin-Amphetamin nahezu gleiche C_{max}- und AUC-Werte wie freies Amphetamin aufweisen (siehe Beispiel 7) und dass Serin-Amphetamin im Vergleich zu oralem Amphetamin eine um 76 % verringerte C_{max} und eine um 55 % verringerte AUC aufweist (siehe Tabelle 5). Mit anderen Worten, zumindest die Amidbindungen von GluGlu-Amphetamin und Phenylalanin-Amphetamin spalten sich derart schnell, dass keine verlängerte therapeutische Wirksamkeit resultiert. Dies zeigt, unabhängig davon, ob WO 046 Stand der Technik ist, dass sich das Verhalten von Amidbindungen im menschlichen Körper nicht voraussagen lässt. Es ist daher rückschauend, zu behaupten, der Fachmann hätte, um eine verzögerte Freisetzung von Amphetamin mit einer flacheren Blutplasmakonzentrationskurve zu erzielen, naheliegenderweise die Tosylgruppe von N α -Tosyl-L-Lysin-D-Amphetamin entfernt und Lisdexamphetamin oral verabreicht. Die medizinische Wirkung und Pharmakokinetik von Lisdexamphetamin waren im Prioritätszeitpunkt nicht voraussehbar. Ausgehend von D-Lysin-D-Amphetamin gelangt man zu keinem anderen Ergebnis. Auch D-Lysin-D-Amphetamin wird in AU 168 als Zielmolekül offenbart (gleiche Fundstellen wie für N α -Tosyl-L-Lysin-D-Amphetamin). Zwar wird in AU 168 tatsächlich bevorzugt

die Verwendung von L- Aminosäuren hervorgehoben, aber nicht spezifisch bezogen auf Lysin. Die Aussage bezieht sich auf eine gesamte Liste im dritten Absatz auf Seite 7. Dass eine besondere Wirkung mit der spezifischen Auswahl von L-Lysin verbunden sein könnte, ist nicht erkennbar. Aus den gleichen Gründen, aus denen der Fachmann nicht die Tosylgruppe der Verbindung gemäss Beispiel 24 abtrennt und das resultierende Lisdexamphetamin in der Erwartung einer verlängerten therapeutischen Wirksamkeit an Menschen verabreicht hätte, hätte er auch nicht D-Lysin-D-Amphetamin an Menschen verabreicht und erwartet, dass es die technischen Wirkungen hat, die das anspruchsgemässe Molekül auszeichnen. Die medizinische Wirkung und Pharmakokinetik von D-Lysin-D-Amphetamin waren im Prioritätszeitpunkt nicht voraussehbar und D-Lysin-D-Amphetamin wird in AU 168 als Appetitzügler mit stark verringert stimulierender Wirkung auf das Zentralnervensystem offenbart.

O2023_017 Seite 44 Unter Berücksichtigung nur des allgemeinen Fachwissens beruhen daher die Gegenstände der Ansprüche 1-4 ausgehend von Beispiel 23 oder 24 der AU 168 auf erfinderischer Tätigkeit. 53. Auch die von der Klägerin behauptete Kombination mit der US 796 kann die Gegenstände der Ansprüche 1-4 ausgehend von Beispiel 23 oder 24 von AU 168 nicht nahelegen. Die US 796 betrifft wie erwähnt Verbindungen aus zwei kovalent miteinander verbundenen Bausteinen, wobei der erste Baustein L-Lysin sein kann (Liste in Anspruch 1) und als zweiter Baustein aber nicht Amphetamin, sondern Metaraminol, ein eine therapeutische Wirkung erzielender Baustein gegen Bluthochdruck, eingesetzt ist. Die Struktur von Metaraminol hat gewisse Ähnlichkeit mit Amphetamin. Die Anbindung des ersten Bausteins an den therapeutischen Baustein zielt darauf ab, den therapeutischen Baustein erst nach enzymatischer Spaltung im Organismus verzögert freizusetzen. Selbst wenn der Fachmann ausgehend von der AU 168 die US 796 hinzuziehen würde, wäre er noch nicht veranlasst, und hätte keine angemessene Erfolgserwartung, davon auszugehen, dass die Entfernung der Schutzgruppe beim Beispiel 24 des Ausgangsdokuments zur Reduktion der Maximalwerte der Blutplasmakonzentration bei gleichbleibender gesamtoraler Verfügbarkeit unabhängig vom Verabreichungsweg führen würde. Dazu gibt es weder in AU 168 noch in US 796 irgendwelche Hinweise. Insbesondere geht es in der US 796 nur um orale Verabreichung, und experimentelle Daten zur therapeutischen Wirksamkeit fehlen in AU 168 und US 796. Der Fachmann würde entsprechend nicht ohne erfinderische Tätigkeit auf die Idee kommen, den spezifischen weiteren Baustein gemäss Beispiel 5 der US 796 zur Anbindung an Amphetamin anstelle der Systeme der Beispiele 24 oder 24 der AU 168 zu verwenden, um die beanspruchten Wirkungen zu erzielen. Eine andere Sichtweise ist rückschauend. 54. Gleiches wie bei der Kombination mit US 796 gilt bei der Kombination mit Pochopin et al., Pharmacokinetics of dapsone and amino acid prodrugs of dapsone, Drug Metabolism and Disposition 1994, S. 770-775 (Pochopin et al. 1994) oder Pochopin et al., Amino acid derivatives of dapsone as

O2023_017 Seite 45 water-soluble prodrugs, Intl. J. of Pharmaceutics 1995, S. 157-167 (Pochopin et al. 1995). Es geht hier um andere Wirkstoffe mit ganz anderen Indikationen, und der Fachmann würde entsprechend diese Sekundärdokumente nicht naheliegend beiziehen. Selbst wenn er die Dokumente beiziehen würde, ist erfinderische Tätigkeit gegeben. Der Fachmann findet auch in diesen beiden Sekundärdokumenten keinen Hinweis, dass gerade durch die Anbindung von L-Lysin nicht nur eine verzögerte Freisetzung erreicht werden kann, sondern dass diese unabhängig vom Verabreichungsweg (oral, intravenös oder intranasal) gegeben ist. Dass die spezifische Verwendung von

L-Lysin als kovalent an D- Amphetamin angebondenen Baustein die nachgewiesene unerwartete Wirkung haben könnte, wird durch die Kombination von Beispiel 23 oder 24 aus AU 168 mit Pochopin et al. 1994/1995 nicht nahegelegt. 55. Ausgehend von Beispiel 23 oder 24 aus AU 168 beruhen die Gegenstände der Ansprüche 1-4 daher auf erfinderischer Tätigkeit. Beispiel 7 von WO 046 als Ausgangspunkt 56. Die WO 046, die im Streitpatent auch in Abs. [0014] als Stand der Technik diskutiert wird, betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen aus zwei Bausteinen, einer sogenannten kontrollierten Substanz, d.h. oft ein Betäubungsmittel, und einem weiteren Baustein in Form einer Aminosäure oder eines Polypeptids, wobei die beiden Bausteine kovalent miteinander verbunden sind, und durch die Anbindung des weiteren Bausteins die psychoaktive Substanz kontrolliert pharmakologisch deaktiviert wird, um Missbrauch zu verhindern (Anspruch 1 sowie Zusammenfassung). Im Rahmen der bevorzugten kontrollierten Substanzen wird auch Amphetamin als Wirkstoff genannt (Anspruch 19, Abs. [002]). Als Aminosäure, aber nur für den Fall von Polypeptiden, wird auch Lysin genannt (Abs. [053]), an anderer Stelle aber bei Polypeptiden ausdrücklich Lysin ausgeschlossen (Abs. [052]). L-Aminosäuren werden als bevorzugt beschrieben (Abs. [057]).

O2023_017 Seite 46

Abbildung 11: Tabelle 5 aus WO 046 «Pharmakokinetische Parameter von Peptid-Amphetamin-Konjugaten» Die dem Anspruch nächstkommenden Beispiele in der WO 046 sind die in Tabelle 5 genannten Konjugate mit Amphetamin. Diese zeigen mit Ausnahme von Serin-Amphetamin keinen tieferen C_{max} als das freie Amphetamin.

Serin-Amphetamin hat zwar einen tieferen C_{max} als das freie Amphetamin, aber eine schlechte Bioverfügbarkeit des Amphetamins (nur 55%). Der Fachmann wird daher annehmen, dass der tiefere C_{max} für Serin-Amphetamin schlicht darauf zurückzuführen ist, dass insgesamt weniger Amphetamin systemisch verfügbar ist. Ein Blick auf Figur 8 aus WO 046 bestätigt dies; die Blutplasmakonzentrationskurve für Amphetamin aus Serin-Amphetamin verläuft nicht flacher als diejenige für das freie Amphetamin, sondern liegt einfacher tiefer, d.h. es ist weniger Amphetamin verfügbar. Die Wirkung von Serin-Amphetamin entspricht der Verabreichung einer geringeren Menge von freiem Amphetamin. Ausgehend von Beispiel 7 aus WO 046 ist daher die objektive Aufgabe zu formulieren, ein Arzneimittel bereitzustellen, das bei Verabreichung an Menschen eine anhaltende therapeutische Wirkung von D-Amphetamin bei hoher Bioverfügbarkeit des D-Amphetamins erzielt. 57. Aus den Beispielen 2 und 3 aus WO 036 geht hervor, dass die Kopplung von Naltrexon an Polyserin C_{max} reduziert und AUC nur unwesentlich verringert. Die WO 046 vermittelt dem Fachmann die technische Lehre, dass es möglich ist, bei Opiaten durch die Anbindung von Aminosäuren oder Polypeptiden die maximale Blutplasmakonzentration zu reduzieren. Hingegen zeigen die verschiedenen Konjugate mit Amphetamin gemäss Beispiel 7 gerade, dass das Konzept mit Amphetamin nicht funktioniert; wie eben erwähnt führt die Konjugation von Amphetamin mit Serin und Phenylalanin oder dem Dipeptid GluGlu nicht zu einer flacheren Blutplasmakonzentrationskurve mit weiterhin hoher Bioverfügbarkeit des Amphetamins, sondern zu einer gleichen Freisetzungskurve wie das freie

O2023_017 Seite 47 Amphetamin und im Falle von Serin-Amphetamin zu einer schlechten Bioverfügbarkeit. Damit erkennt der Fachmann, dass offenbar das in WO 046 vorgeschlagene Konzept, auf jeden Fall für die spezifischen Systeme, die in Beispiel 7 angegeben werden, bei Amphetamin nicht funktioniert. Der Fachmann würde entsprechend

ausgehend von Beispiel 7 aus WO 046 gar nicht in Betracht ziehen, bei Amphetamin derartige Konjugate weiterzu- verfolgen. WO 046 gibt dem Fachmann auch keinen Anreiz, gerade L-Lysin als zu konjugierende Aminosäure auszuwählen. Lysin wird als einzelne ange- bundene Aminosäure in der allgemeinen Beschreibung nicht beschrieben, geschweige denn L-Lysin. Lysin wird in der allgemeinen Beschreibung bei Polypeptiden zwar erwähnt, aber einmal als gewünscht und einmal als unerwünscht (Abs. [052] und Abs. [053]). Experimentelle Daten zur Verwendung von Lysin gebunden an Opiate, die zeigten, dass die gewünschte verzögerte Freisetzung bei niedrigerem Cmax damit erreicht werden kann, werden nicht offenbart, d.h., auch für andere kontrollierte Substanzen als Amphetamin gibt es keine Hinweise, dass Lysin die technische Wirkung der Erfindung erzielt, geschweige denn, dass gerade L-Lysin diese Wirkung erzielen könnte. Damit ist der beanspruchte Gegenstand erfinderisch ausgehend von Bei- spiel 7 und der Tabelle 5 aus WO 046 unter Berücksichtigung des allge- meinen Fachwissens. 58. Gleiches gilt bei der Kombination mit US 796 oder mit den bereits weiter vorne erwähnten beiden wissenschaftlichen Veröffentlichungen von Pochopin et al. 1994/1995. Wie erwähnt würde der Fachmann ausgehend vom Beispiel 7 von WO 046 bei Berücksichtigung der Ergebnisse von Tabelle 5 mit Amphe- tamin dieses Konzept für Amphetamin nicht ohne erfinderischen Beitrag weiterverfolgen. Selbst wenn er US 796 trotz gänzlich anderer Indikation als Amphetamin in Betracht ziehen würde, würde er, weil beim Beispiel 5 der US 796 kei- ne Daten angegeben werden zu Blutplasmakonzentrationen oder thera- peutischen Wirkungen, keinen Anreiz haben, die im Rahmen von Bei-

O2023_017 Seite 48 spiel 7 von WO 046 angegebenen einzelnen Aminosäuren zu ersetzen durch L-Lysin. Vor allem würde er nicht vorhersehen, dass gerade die Konjugation mit L-Lysin unabhängig vom Verabreichungsweg zu einer flacheren Blutplasmakonzentrationskurve mit einem tieferen Cmax und ei- nem späteren Tmax bei weiterhin guter Bioverfügbarkeit führt. 59. Das gleiche gilt mutatis mutandis bei der Kombination mit Pochopin et al. 1994 oder 1995. Auch hier geht es um eine andere Indikation und der Fachmann würde schon die Kombination von WO 046 mit Pochopin et al. 1994 oder 1995 nicht naheliegend in Betracht ziehen. Selbst wenn er Pochopin et al. 1994 oder 1995 konsultieren würde, wür- de er nicht erkennen, dass gerade die Konjugation mit L-Lysin unabhän- gig vom Verabreichungsweg zu einer flacheren Blutplasmakonzentration- onskurve mit einem tieferen Cmax und einem späteren Tmax bei weiterhin guter Bioverfügbarkeit führt. Damit beruhen die Gegenstände der Ansprüche 1-4 ausgehend von Bei- spiel 7 aus WO 046 auf erfinderischer Tätigkeit. Beispiel 5 von US 796 als Ausgangspunkt 60. Die US 796 beschreibt, dass der gegen Bluthochdruck bei oraler Verab- reichung wirksame Wirkstoff Metaraminol durch kovalente Anbindung ei- ner (gegebenenfalls modifizierten) Aminosäure in Bezug auf Freisetzung verzögert werden kann, ohne dass die Wirksamkeit reduziert wird oder andere Nebenwirkungen auftreten (Anspruch 1, Spalte 1:5-39). Das dem Anspruch nächstkommende Beispiel der US 796 ist Beispiel 5, dort wird L-Lysin an Metaraminol angebunden. Dass die in US 796 be- schriebenen Wirkungen für einen völlig anderen therapeutischen Bau- stein eines konjugierten Wirkstoffs für eine andere Indikation ebenfalls gegeben sein könnten, ist für den Fachmann nicht erkennbar. Die US 796 enthält keine experimentellen Daten zur Wirksamkeit der Verbindung nach Beispiel 5, es geht nur um orale Verabreichung. Missbrauch ist bei der Indikation von Metaraminol nach der US 796 kein erkennbares The- ma.

O2023_017 Seite 49 Entsprechend ist ausgehend von Beispiel 5 aus US 796 die objektive Aufgabe darin zu sehen, ein Arzneimittel bereitzustellen, das bei Verabreichung an Menschen eine anhaltende therapeutische Wirkung gegen ADHS erzielt und weniger anfällig für Missbrauch ist. 61. Wie bereits in E. 46 erwähnt, gibt es eine strukturelle Ähnlichkeit zwischen Amphetamin und Metaraminol. Dem Fachmann ist aber bekannt, dass in diesem Bereich eine strukturelle Ähnlichkeit in Bezug auf die Übertragbarkeit der Eigenschaften wenig relevant ist, das entscheidende ist die Indikation der Verbindung. Es ist auch nicht erkennbar und wurde von der Klägerin auch nicht behauptet, dass die strukturelle Ähnlichkeit mit einem gleichen biochemischen Pathway verbunden ist oder darauf hinweist. Das allgemeine Fachwissen legt es dem Fachmann jedenfalls nicht nahe, das Konzept aus der US 796 zur Behandlung von ADHS einzusetzen. 62. Die Klägerin behauptet weiter pauschal eine naheliegende Kombination mit den Entgegenhaltungen WO 046, AU 168 oder Adderall® XR, macht aber keine spezifischen Ausführungen dazu. Es fehlt diesbezüglich also an substantiierten Behauptungen und darauf ist nicht weiter einzugehen. Adderall® XR als Ausgangspunkt 63. Adderall® XR ist eine Kapsel mit verzögerter Freisetzung, die D- und L- Isomere gemischter Amphetaminsalze enthält. Die Kapsel enthält zwei Arten von Pellets (Kügelchen) im Verhältnis 1:1; ein Pellet mit sofortiger Freisetzung und ein Pellet mit magensaftresistenter Beschichtung, die sich erst im Darm, und damit verzögert, auflöst und das in dem so beschichteten Pellet enthaltene Amphetaminsalz freisetzt. Adderall® XR ist zur Behandlung von ADHS zugelassen und muss nur einmal täglich eingenommen werden. Dem Fachmann war im Prioritätszeitpunkt bekannt, dass die verzögerte Freisetzung des Amphetamins aus Adderall® XR aufgehoben wird, wenn die Pellets zu Pulver zerstoßen werden und das resultierende Pulver intranasal geschnupft oder aufgelöst und intravenös injiziert wird. Der resultierende hohe Cmax wirkt euphorisierend. Adderall® XR hat daher ein hohes Missbrauchspotenzial (unstrittig).

O2023_017 Seite 50 Der Anspruchsgegenstand unterscheidet sich von der Offenbarung von Adderall® XR darin, dass beim neuen Wirkstoff Lisdexamphetamin L- Lysin kovalent an D-Amphetamin angehängt wird. Dies führt nicht nur dazu, dass eine verzögerte Freisetzung erreicht wird, sondern auch, dass diese verzögerte Freisetzung nicht durch Zerreiben der Tablette und orale Einnahme umgangen werden kann, sondern auch, dass die verzögerte Freisetzung unabhängig vom Verabreichungsweg (oral, intravenös, intranasal) erzielt wird. Die flachere Blutplasmakonzentrationskurve mit tieferem Cmax und späterem Tmax unabhängig vom Verabreichungsweg reduziert das Missbrauchspotenzial. Ausgehend von Adderall® XR ist damit die objektive Aufgabe darin zu sehen, eine Darreichungsform für Amphetamin bereitzustellen, die bei Verabreichung an Menschen Amphetamin therapeutisch wirksam zur Verfügung stellt und das Missbrauchspotenzial reduziert. 64. Die Klägerin behauptet, der beanspruchte Gegenstand sei ausgehend von Adderall® XR naheliegend, wenn mit AU 168, US 796 oder WO 046 kombiniert wird. Bei der AU 168 geht es weder um die Verhinderung von Missbrauch noch um die verzögerte Freisetzung von Amphetamin, der primären technischen Wirkung der Formulierung gemäss Adderall® XR, sondern um die Bereitstellung von Amphetaminverbindungen, die appetitzügelnd wirken, ohne das Zentralnervensystem massgeblich zu stimulieren (AU 168, S. 16). Das läuft Sinn und Zweck von Adderall® XR, ADHS zu behandeln, zuwider. Entsprechend würde der Fachmann die in AU 168 vorgeschlagenen Verbindungen auch nicht zur Lösung der Aufgabe ernsthaft in Betracht ziehen. Selbst wenn er die Verbindungen aus AU 168 genauer anschauen würde, würde er nicht erkennen, dass gerade

die Anbindung von Lysin, geschweige denn von L-Lysin, an Amphetamin besondere Vorteile aufweisen könnte. Insbesondere gibt es keinen Hinweis, dass gerade die Anbindung von L-Lysin an D-Amphetamin in Form von Lisdexamphetamin als neuer Wirkstoff bei Verabreichung an Menschen zu einer flacheren Blutplasmakonzentrationskurve von Amphetamin mit tieferem Cmax und

O2023_017 Seite 51 späterem Tmax unabhängig vom Verabreichungsweg und damit einem geringeren Missbrauchspotenzial führt. Entsprechend beruhen die Gegenstände der Ansprüche 1-4 ausgehend von Adderall® XR in Kombination mit AU 168 auf erfinderischer Tätigkeit. 65. US 796 widmet sich der Aufgabe, eine verzögerte Freisetzung zu erzielen, hier wird aber ein ganz anderer therapeutischer Baustein als Amphetamin eingesetzt. Selbst wenn der Fachmann die US 796 beiziehen würde, ist nicht erkennbar, warum gerade das Beispiel 5 bei der Suche nach einer Amphetamintherapie mit reduziertem Missbrauchspotenzial besonders interessant sein sollte. Selbst wenn – was ohne Rückschau kaum möglich ist – auf Beispiel 5 fokussiert wird, legt die US 796 nicht nahe, dass die kovalente Anbindung von L-Lysin an D-Amphetamin in Form von Lisdexamphetamin zu einer flacheren Amphetamin-Blutplasmakonzentrationskurve mit tieferem Cmax und späterem Tmax unabhängig vom Verabreichungsweg und damit einem geringeren Missbrauchspotenzial führt. Denn die pharmakokinetischen und medizinischen Eigenschaften von Verbindungen von Aminosäuren mit Amphetamin sind nicht vorhersehbar (vorne, E. 64). Entsprechend beruhen die Gegenstände der Ansprüche 1-4 ausgehend von Adderall® XR in Kombination mit US 796 auf erfinderischer Tätigkeit. 66. Wie bereits in E. 57 erläutert, offenbart die WO 046 gerade nicht, dass die Anbindung einer einzelnen Aminosäure an Amphetamin bei Verabreichung an Menschen zu einer flacheren Blutplasmakonzentrationskurve mit tieferem Cmax und späterem Tmax führt. Die pharmakokinetischen Daten in Tabelle 5 von Beispiel 7 mit den Blutplasmakonzentrationskurven des Amphetamins in Figur 8 zeigen, dass kein tieferer Cmax erzielt wird, beziehungsweise, wenn ein tieferer Cmax erzielt wird, dieser auf die generell schlechte Bioverfügbarkeit zurückzuführen ist. Schon gar nicht liefert die WO 046 einen Hinweis darauf, dass eine solche Wirkung mit der Anbindung spezifisch von L-Lysin an D-Amphetamin erzielt werden kann. Entsprechend beruhen die Gegenstände der Ansprüche 1-4 ausgehend von Adderall® XR in Kombination mit WO 046 auf erfinderischer Tätigkeit.

O2023_017 Seite 52 67. Damit sind die Gegenstände der unabhängigen Ansprüche 1-4 des Streitpatents neu und beruhen auf erfinderischer Tätigkeit. Die Klage ist daher vollumfänglich abzuweisen. Kosten und Entschädigungsfolgen 68. Ausgehend von einem Streitwert von CHF 1 Million ist die Entscheidungsbühe auf CHF 60'000 festzusetzen (Art. 1 KR-PatGer) und der Klägerin als unterliegende Partei aufzuerlegen (Art. 106 Abs. 1 ZPO). Die Entschädigung für die rechtsanwaltliche Vertretung nach Tarif beträgt ebenfalls CHF 60'000 (Art. 4 und 5 KR-PatGer). 69. Die unterliegende Partei hat der obsiegenden Partei zudem Ersatz für deren notwendigen Auslagen zu erstatten (Art. 32 PatGG i.V.m. Art. 3 lit. a KR-PatGer; entspricht Art. 95 Abs. 3 lit. a ZPO). Praxisgemäss gehören die Auslagen für die patentanwaltliche Unterstützung im Prozess zu den notwendigen Auslagen. Sie sind 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 zu erstatten.⁵³ Die Klägerin macht notwendige Kosten für den Patentanwalt in der Höhe von CHF 54'925

geltend, die Beklagte solche in der Höhe von CHF 67'000. Die Parteien bestreiten die Kosten der jeweils anderen Partei nicht. Die Klägerin schuldet der Beklagten damit eine Parteientschädigung von CHF 127'000 (CHF 60'000 plus CHF 67'000).

53 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.

O2023_017 Seite 53 Das Bundespatentgericht erkennt:

Export aus OpenCaseLaw (CC0). Verbindlich ist allein der vom erlassenden Gericht veröffentlichte Originaltext. Quellen-URL siehe oben.