



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
12. November 2013

3 Ni 10/12 (EP)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das europäische Patent 1 379 220
(DE 502 01 898)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 12. November 2013 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Schramm, der Richter Guth und Dipl.-Chem. Dr. Gerster, der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Münzberg und des Richters Dipl.-Chem. Dr. Jäger

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 1 379 220 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland dadurch für nichtig erklärt, dass seine Patentansprüche folgende Fassung erhalten:
 - „1. Inhalationskapseln, die als Inhalationspulver Tiotropium im Gemisch mit Laktose insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterial einen reduzierten Feuchtegehalt als TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% aufweist und dadurch, daß das Kapselmaterial ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Gelatine und Hydroxypropylmethylcellulose, wobei die Gelatine im Gemisch mit 1-10 Gew.-% anderen Zusätzen aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenglycol (PEG), bevorzugt PEG 3350, vorliegt, und dadurch, daß die Laktose aus einem Gemisch von gröberer Laktose mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80 µm und feinerer Laktose mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm besteht, wobei der Anteil von feinerer Laktose an der Gesamtlaktosemenge 5 bis 10% beträgt.

2. Inhalationskapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale neben Gelatine PEG in einem Anteil von 3-8 % enthält.
3. Inhalationskapseln nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 12%, besonders bevorzugt von $\leq 10\%$ aufweist.
4. Inhalationskapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale Hydroxypropylmethylcellulose ist und eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 8%, besonders bevorzugt von $\leq 5\%$ aufweist.
5. Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Inhalationspulver 0,001 bis 2% Tiotropium im Gemisch mit der Laktose enthält.
6. Inhalationskapseln nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Tiotropium in Form seines Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats vorliegt.
7. Verwendung von Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und eines Inhalators zur Herstellung eines Medikaments zur Inhalation.
8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von Asthma oder COPD.
9. Verwendung von leeren Kapseln, die durch eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% gekennzeichnet

net sind, zur Herstellung von Tiotropium-haltigen Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 6.“

Im Übrigen wird die Klage abgewiesen.

- II. Von den Kosten des Rechtsstreits tragen die Beklagte $\frac{3}{4}$ und die Klägerin $\frac{1}{4}$.
- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des jeweils zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 27. Mai 2002 beim europäischen Patentamt angemeldeten, die Priorität der deutschen Anmeldung DE 101 26 924 vom 1. Juni 2001 in Anspruch nehmenden mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 1 379 220 (Streitpatent), das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 502 01 898 geführt wird. Das Streitpatent, das mit einem Hauptantrag und fünf Hilfsanträgen beschränkt verteidigt wird, betrifft „Inhalationskapseln“ und umfasst 16 Patentansprüche. Die nebengeordneten Patentansprüche 1, 14 und 16 lauten in der erteilten Fassung:

- „1. Inhalationskapseln, die als Inhalationspulver Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass das Kapselmaterial einen reduzierten Feuchtegehalt als TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% aufweist.
14. Verwendung von Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 13 und eines Inhalators zur Herstellung eines Medikaments zur Inhalation.

16. Verwendung von leeren Kapseln, die durch eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% gekennzeichnet sind, zur Herstellung von Tiotropium-haltigen Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 13.“

Hinsichtlich des Wortlauts der unmittelbar oder mittelbar auf den Patentanspruch 1 rückbezogenen Patentansprüche 2 bis 13 und des auf den Patentanspruch 14 rückbezogenen Patentanspruchs 15 wird auf die Patentschrift verwiesen.

Die Klägerin macht den Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit geltend und stützt ihr Vorbringen unter anderem auf folgende Entgegenhaltungen:

- HBP1 EP 1 379 220 B1 (Streitpatent)
- HBP 1A WO 02/098874 A2 (Ursprüngliche Anmeldung)
- HBP 2 WO 00/47200 A1
- HBP 3 WO 00/69468 A1
- HBP 4 Maesen et al., Eur.Respir. J., 1995, 8, 1506 – 1513
- HBP 5a JP 2000-143502 A
- HBP 5b Englische Übersetzung der JP 2000-143502 A;
- HBP 6 WO 00/07572 A2
- HBP 7 EP 0 460 921 A2
- HBP 8 WO 02/30389 A1
- HBP 9 WO 00/28979 A1
- HBP 10 WO 93/11746 A1
- HBP 11 Bauer, Frömming, Führer, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1986, S. 412 bis 415.
- HBP 12 Ogura *etal.*, Pharm. Tech. Europe, 1998, 10(11), 32-42.
- HBP 13 Deutsches Arzneibuch, DAB, 9. Ausgabe 1986, Band 2, Monographien A-L, Kapseln, S. 2073-2078.
- HBP 14 Detlef Schenk, Dissertation, Universität Marburg, 1974, S. 6-15.
- HBP 15 Deutsches Arzneibuch, DAB, 9. Ausgabe 1986, Band 1, Allgemeiner Teil, Kapitel V.6.22, Trocknungsverlust, Seite 305-306.

- HBP 16 DE 100 50 635.6
- HBP 17 EP 1 072 258 A1
- HBP 18 WO 99/18939 A1
- HBP 19 EP 0 714 656 A1
- HBP 20 Tabellarische Übersicht über Anspruch 1 in den Fassungen der verschiedenen Anträge (3 Ni 10/12 (EP))
- HBP 21 Barnes, Chest, Bd. 117, 2, Supplement (Februar 2000), S. 63S-66S
- HBP 22 Voigt/Fahr, Pharmazeutische Technologie, 9. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 2000, S. 432 - 434, Abschnitt „Pulverinhalatoren“
- HBP 23 Henning, Fine, Speciality and Performance Chemicals, Juni 2002, S. 57-59
- HBP 24 Voigt/Fahr, Pharmazeutische Technologie, 9. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 2000, S. 166, Abschnitt „Milchzucker (Lactose)“
- HBP 25 Deutsches Arzneibuch, DAB, 9. Ausgabe 1986, Band 2, Monographien A-L, Lactose, Seite 2106-2109.
- HBP 26 Author Guidelines des Journal of Pharmaceutical Sciences (Auszug), 05.11.2013
- HBP 27 EP 1 991 202 B1
- HBP 31 Lucas et al., Respiratory Drug Delivery VI, 1998, 1, 243-249
- HBP 39 Bennett et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 25(1), 1999, S. 99-103

Der Gegenstand des Anspruchs 1 gemäß Hauptantrag und Hilfsanträgen beruhe nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Ausgehend von der Studie HBP4, nach der Inhalationskapseln mit Tiotropium und Lactose als Hilfsstoff unter Verwendung eines Inhalators zur Behandlung von COPD verabreicht werden, und in Verbindung mit dem durch HBP22 und HBP27 belegten allgemeinen Fachwissen seien die Gegenstände der jeweiligen Patentansprüche 1 nach Hauptantrag und den Hilfsanträgen 1 bis 3 von HBP5/5a bzw. HBP12 nahegelegt. Die Wahl der Anteile

und Partikelgrößen des Hilfsstoffes nach Patentanspruch 1 gemäß den Hilfsanträgen 4 und 5 sei durch HBP22, HBP18 und HPB9 sowie außerdem durch HBP10, HBP31 und HBP39 angeregt. Darüber hinaus seien die Patentansprüche 1 gemäß den Hilfsanträgen 4 und 5 hinsichtlich des Gemisches aus feinerer und gröberer Laktose unklar, da es nicht möglich sei, nachzuprüfen, ob die Mengengrenzung erfüllt sei oder nicht.

Die Klägerin stellt den Antrag,

das europäische Patent 1 379 220 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte stellt den Antrag,

die Klage mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent die Fassung des Hauptantrags vom 9. Oktober 2013, hilfsweise eines der Hilfsanträge 1 bis 4 vom 12. November 2013, weiter hilfsweise des Hilfsantrags 5 vom 9. Oktober 2013 erhält.

Die Patentansprüche gemäß Hauptantrag lauten:

1. Inhalationskapseln, die als Inhalationspulver Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterialeinen reduzierten Feuchtegehalt als TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% aufweist und dadurch, daß das Kapselmateriale ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Gelatine, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, wobei die Gelatine im Gemisch mit anderen Zusätzen aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenglycol (PEG), bevorzugt PEG 3350,

Glycerol, Sorbitol, Propylenglycol, PEO-PPO-Blockcopolymeren und anderen Polyalkoholen und Polyethern vorliegt.

2. Inhalationskapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale neben Gelatine PEG in einem Anteil von 1-10 Gew-%, bevorzugt 3-8 %, enthält.
3. Inhalationskapseln nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 12%, besonders bevorzugt von $\leq 10\%$ aufweist.
4. Inhalationskapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose oder Hydroxyethylcellulose ist und eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 8%, besonders bevorzugt von $\leq 5\%$ aufweist.
5. Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Inhalationspulver 0,001 bis 2% Tiotropium im Gemisch mit einem physiologischen unbedenklichen Hilfsstoff enthält.
6. Inhalationskapseln nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80 μm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 μm besteht, wobei der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 1 bis 20% beträgt.

7. Inhalationskapseln nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Tiotropium in Form seines Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats vorliegt.
8. Verwendung von Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und eines Inhalators zur Herstellung eines Medikaments zur Inhalation.
9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung von Asthma oder COPD.
10. Verwendung von leeren Kapseln, die durch eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% gekennzeichnet sind, zur Herstellung von Tiotropium-haltigen Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 7.“

Die Patentansprüche gemäß dem 1. Hilfsantrag entsprechen mit Anpassungen in den Bezügen denen gemäß Hauptantrag mit dem Unterschied, dass in Anspruch 1 die Gelatine im Gemisch mit 1-10 Gew.-% anderen Zusätzen aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenglycol (PEG), bevorzugt PEG 3350 vorliegt und dass die Inhalationskapseln gemäß Patentanspruch 2 neben Gelatine PEG in einem Anteil von 3-8% enthalten.

Gemäß dem 2. Hilfsantrag werden die Inhalationskapseln nach Anspruch 1 gegenüber dem Anspruch 1 des 1. Hilfsantrags beschränkt auf solche, „die als Inhalationspulver Tiotropium im Gemisch mit Lactose insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate enthalten“, und Patentanspruch 5 erfasst nur noch „Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Inhalationspulver 0,001 bis 2% Tiotropium im Gemisch mit Laktose enthält.“ In Patentanspruch 6 wird der Hilfsstoff als Laktose definiert.

Gemäß 3. Hilfsantrag wird in Patentanspruch 1 gegenüber dem Anspruch 1 gemäß Hilfsantrag 2 die Gruppe, aus der das Kapselmaterial ausgewählt ist, zusätzlich beschränkt auf Gelatine im Gemisch mit 1-10 Gew.-% anderen Zusätzen aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenglycol (PEG), bevorzugt PEG 3350, und Hydroxypropylmethylcellulose. Ebenso wird in Patentanspruch 4 das Kapselmaterial auf Hydroxypropylmethylcellulose beschränkt.

Gemäß 4. Hilfsantrag wird in Patentanspruch 1 dem Anspruch 1 des 3. Hilfsantrags das Merkmal „und dadurch, dass die Laktose aus einem Gemisch von gröberer Laktose mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80 µm und feinerer Laktose mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm besteht, wobei der Anteil von feinerer Laktose an der Gesamtlaktosemenge 5 bis 10% beträgt.“ hinzugefügt. Patentanspruch 6 gemäß 3. Hilfsantrag wird gestrichen, die Nummerierung und die Bezüge der Ansprüche werden angepasst.

Gemäß 5. Hilfsantrag wird Patentanspruch 1 gegenüber dem 4. Hilfsantrag dahingehend beschränkt, dass das Kapselmaterial Gelatine im Gemisch mit 1-10 Gew.-% Polyethylenglycol (PEG) ist, Patentanspruch 4 gestrichen wird und die folgenden Patentansprüche angepasst werden.

Die Beklagte stützt sich auf folgende Druckschriften

- HE-1 Boehringer Ingelheim Experimental Data, Experimentalbericht vom 30. September 2013
- HE-2 Prof. Dr. Wolfgang Frieß, Gutachterliche Stellungnahme vom 8. Oktober 2013 zu dem Experimentalbericht von Boehringer Ingelheim vom 30. September 2013,
- HE-3 elektronenmikroskopische Abbildung „PEG-modifizierte Gelatine“

und tritt dem Vorbringen der Klägerin in allen Punkten entgegen.

Sie ist insbesondere der Ansicht, der Gegenstand des Streitpatents, bei dem die Aufgabe allein darin zu sehen sei, die chemische Stabilität des Wirkstoffs Tiotropium zu gewährleisten, beruhe auf einer erfinderischen Tätigkeit. Die von der Klägerin genannten Entgegenhaltungen beträfen entweder nicht Tiotropium sondern chemisch verwandte Stoffe oder sie beschäftigten sich nicht mit der Instabilität des Wirkstoffes. Sie lieferten darum für den Fachmann keine Anhaltspunkte dafür, dass die Kontrolle des Feuchtegehalts des Materials von Inhalationskapseln für die Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe eine Rolle spielen könnte, was insbesondere HE-1 und HE-2 belegten.

Beide Parteien regen an, Sachverständigengutachten über Fragen der chemischen Eigenschaften von Inhalationskapseln, deren Zusammensetzung, Wirkstoffe und Hilfsstoffe einzuholen.

Entscheidungsgründe

I.

Die auf den Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit a EPÜ) gestützte Klage ist zulässig.

Soweit das Streitpatent im Wege der zulässigen Selbstbeschränkung nicht mehr verteidigt wird, war es mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland ohne Sachprüfung für nichtig zu erklären (zur st. Rspr. im Nichtigkeitsverfahren vgl. z. B. BGH GRUR 2007, 404, 405 - Carvedilol II; Busse/Keukenschrijver, PatG, 7. Aufl., § 82 Rdn. 90 m. w. Nachw.; Schulte/Voit, PatG, 9. Aufl., § 81 Rdn. 128).

Im Übrigen hat die Klage teilweise Erfolg.

1. Das Streitpatent betrifft Inhalationskapseln (Inhaletten) aus spezifischen Kapselmateriale mit reduziertem Feuchtegehalt, die den Wirkstoff Tiotropium in

Form pulverförmiger Zubereitungen enthalten und durch eine erhöhte Stabilität gekennzeichnet sind (HBP1 Abs. [0001]).

Tiotropium und seine Struktur sind bekannt. Es stellt ein hoch wirksames Anticholinergikum mit langanhaltender Wirkdauer dar, welches zur Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma Verwendung finden kann. Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen. Bei der Behandlung vorstehender Erkrankungen bietet sich die inhalative Applikation des Wirkstoffs an. Dabei kommt der inhalativen Applikation dieser Arzneistoffe in Form von wirkstoffhaltigen Pulvern besondere Bedeutung zu. Bei Wirkstoffen, die eine besonders hohe Wirksamkeit aufweisen, sind pro Einzeldosis zur Erzielung des therapeutisch erwünschten Effekts nur geringe Mengen des Wirkstoffs erforderlich. In solchen Fällen ist es notwendig, zur Herstellung des Inhalationspulvers den Wirkstoff mit geeigneten Hilfsstoffen zu verdünnen. Bei solchen Wirkstoffen ist es zur Gewährung eines bei der Applikation stets reproduzierbar gleichbleibenden Anteils besonders wesentlich, das Arzneimittel in einer Form bereitzustellen, die durch ein hohes Maß an Stabilität gekennzeichnet ist. Wird dieses Maß nicht erzielt, kann eine gleichbleibende Dosierung des Wirkstoffs nicht sichergestellt werden (HBP1 Abs. [0002 bis [0005]).

2. Ausgehend von diesem Stand der Technik ist es Aufgabe des Streitpatents, eine Inhalationskapsel mit einem Tiotropium-haltigen Inhalationspulver bereitzustellen, die ein ausreichendes Maß an Stabilität des Wirkstoffs und deshalb die Freisetzung des Wirkstoffs mit hoher Dosiergenauigkeit gewährleistet, sowie die Applikation des Wirkstoffs bei gutem Entleerungsverhalten der Inhalationskapsel ermöglicht und die bei hoher Stabilität und geringer Brüchigkeit ein gutes Lochungsverhalten aufweist (HBP1 Abs. [0006]).

3. Diese Aufgabe wird durch die Inhalationskapseln, deren Verwendung und die Verwendung von leeren Kapseln nach den Patentansprüchen 1, 8 und 10 gemäß Hauptantrag gelöst.

Der Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag weist folgende Merkmale auf:

- 1.1 Inhalationskapseln
- 1.2 die als Inhalationspulver
- 1.2.1 Tiotropium
- 1.2.2 im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten,

dadurch gekennzeichnet, dass

- 1.3 das Kapselmaterial einen reduzierten Feuchtegehalt als TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% aufweist,
- 1.4 und dass das Kapselmaterial ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Gelatine, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, wobei die Gelatine im Gemisch mit anderen Zusätzen aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenglycol (PEG), bevorzugt PEG 3350, Glycerol, Sorbitol, Propylenglycol, PEO-PPO-Blockcopolymeren und anderen Polyalkoholen und Polyethern vorliegt.

4. Zuständiger Fachmann ist ein promovierter Apotheker oder Chemiker im Bereich der pharmazeutischen Technologie (Galeniker), mit mehrjähriger Erfahrung in der Entwicklung von pharmazeutischen Formulierungen, insbesondere von geeigneten Darreichungsformen von Arzneimitteln für die Inhalationstherapie, der sich für eventuell auftretende medizinische Fragestellungen bei einem Mediziner informiert (vgl. BGH GRUR 2012, 482 – Pfeffersäckchen). Die von der Beklagten schriftsätzlich vertretene Auffassung, dass als Fachmann ausschließlich eine Einzelperson in Frage käme, kann vorliegend nicht durchgreifen.

5. Die Anspruchsfassungen gemäß Hauptantrag und den Hilfsanträgen 1 bis 5 sind aus den erteilten und ursprünglichen Unterlagen ableitbar. Der Anspruch 1

des Hauptantrags stützt sich auf die erteilten und ursprünglichen Ansprüche 1, 2, 3 und 6. Die Ansprüche 2 bis 10 des Hauptantrags und der Hilfsanträge 1 bis 3, sowie die Ansprüche 2 bis 9 des Hilfsantrags 4 und die Ansprüche 2 bis 8 des Hilfsantrags 5 gehen aus den erteilten und ursprünglichen Ansprüchen 4 bis 7 und 11 bis 16 hervor. Der in allen Anträgen gleichlautende Anspruch 3 wird zusätzlich noch von Abs. [0012] der Streitpatentschrift (HBP1) und S. 3 Z. 26 bis 27 der Erstunterlagen (HBP1A) gestützt, wonach bevorzugte Inhalationskapseln eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 12%, besonders bevorzugt von $\leq 10\%$ aufweisen. Dies gilt dann auch im Gegensatz zur Auffassung der Klägerin für Cellulosederivate als Kapselmaterial, obwohl der erteilte Anspruch 5 mit vorstehenden Feuchteangaben nur auf Gelatinederivate als Kapselmaterial rückbezogen ist. Der Anspruch 1 des Hilfsantrags 1 basiert zusätzlich auf dem erteilten und ursprünglichen Anspruch 4. Die jeweiligen Ansprüche 1 der Hilfsanträge 2 und 3 gehen darüber hinaus auf Abs. [0029] der Streitpatentschrift (HBP1) bzw. S. 7, Z. 26 bis 29 der Erstunterlagen (HBP1A) zurück. Der Anspruch 1 des Hilfsantrags 4 basiert zusätzlich auf Abs. [0025] der HBP1 bzw. S. 6 Z. 19 bis 25 und 35 bis 38 der HBP1A. Der Anspruch 1 des Hilfsantrags 5 geht aus den erteilten und ursprünglichen Ansprüchen 1 und 4 sowie Abs. [0025] und [0029] der HBP1 bzw. S. 6 Z. 19 bis 25 und 35 bis 38 sowie S. 7 Z. 26 bis 29 der HBP1A zurück.

6. Die Gegenstände der jeweiligen Patentansprüche 1 des Hauptantrags und der Hilfsanträge 1 bis 5 sind neu.

In den Patentansprüchen 1 des Hauptantrags und der Hilfsanträge 1 bis 5 ist das Kapselmaterial jeweils im Detail festgelegt. Im Patentanspruch 1 des Hauptantrags ist die Gruppe, aus der das Kapselmaterial auszuwählen ist, auf Gelatine im Gemisch mit speziellen Zusätzen und verschiedene Cellulosederivate beschränkt. Inhalationskapseln mit Tiotropium und den im Patentanspruch 1 genannten Kapselmaterialien sind im Stand der Technik nicht beschrieben. Die einzigen Druckschriften HBP2, HBP3, HBP4, HBP9, HBP18 und die nachveröffentlichte Offenlegungsschrift HBP8, die überhaupt Inhalationskapseln mit Tiotropium beschreiben, nennen lediglich, wenn überhaupt Gelatine und Cellulose als Kapselmaterial. So

wird in HBP2, HBP8 und HBP18 Gelatine als Kapselmaterial angegeben. Gelatine im Gemisch mit anderen Zusätzen aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenglykol (PEG), Glycerol, Sorbitol, Propylenglykol, PEO-PPO-Blockcopolymeren und anderen Polyalkoholen und Polyethern ist dabei nicht vorgesehen (HBP2: Ansprüche 1, 10 i. V. m. S. 4 Abs. 2; HBP8: Anspruch 1, Beispiele 2 und 3; HBP 18: S. 12 Abs. 2 und Abs. 5 bis S. 13 Abs. 1, S. 13 Abs. 3). In HBP18 wird zwar zusätzlich Polyethylenglykol als Gleitmittel erwähnt. Dies ist aber nicht als im Kapselmaterial vorliegendes Gemisch mit Gelatine zu verstehen. Denn die als Gleitmittel bei der Herstellung der Kapseln verwendeten Substanzen und damit auch das Polyethylenglykol müssen durch Behandlung mit überkritischen Fluiden entfernt werden (Ansprüche 1 und 2 i. V. m. S. 12/13 Brückenabsatz). Cellulose ohne weitere Spezifikation wird in HBP18 als weiteres Kapselmaterial genannt (S. 12 Abs. 2). In HBP3, HBP4 und HBP9 findet sich keine Angabe zum Kapselmaterial (vgl. HBP3 S. 10; HBP4 Abstract und S. 1508 Procedure, HBP9 S. 11 Z. 29 bis S. 12 Z. 2).

In den jeweiligen Patentansprüchen 1 der Hilfsanträge 1 bis 5 sind die Kapselmaterialien gegenüber dem Anspruch 1 des Hauptantrags noch weiter eingeschränkt, sodass auch diese Ansprüche bereits aus den vorstehend genannten Gründen vom Stand der Technik nicht neuheitsschädlich vorweggenommen werden.

7. Die Gegenstände der jeweiligen Patentansprüche 1 des Hauptantrags und der Hilfsanträge 1 bis 3 beruhen aber nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Zur Lösung der Aufgabe Inhalationskapseln mit einem Tiotropium-haltigen Inhalationspulver bereitzustellen, die gegenüber bekannten diesen Wirkstoff enthaltenden Inhalationspulvern bei einem hohem Maß an Stabilität des Wirkstoffs im Hinblick auf die Freisetzung des Wirkstoffs, die Dosiergenauigkeit des Wirkstoffs, das Entleerungsverhalten der Kapsel, deren Stabilität und der Brüchigkeit durch die Lochung verbessert werden sollen, konnte der Fachmann unter anderem von der Studie HBP4 ausgehen. Diese Studie beschreibt in einer Doppelblindstudie die dosisabhängige, bronchienerweiternde Effektivität und Wirkdauer von Tiotropiumbromid, das aus Kapseln mit Laktosepulver mittels eines Inhalators von Patienten

inhaliert wurde (S. 1506, Abstr. Abs. 2 und S. 1508, Procedure). HBP4 beschreibt zwar keine Nachteile der eingesetzten Inhalationskapseln mit Tiotropium. Der Fachmann, der die Aufgabe lösen will, kennt aber auf Grund seines allgemeinen Fachwissens Schwierigkeiten, die mit solchen Inhalationskapseln verbunden sind. So setzen Pulverinhalatoren das Aerosol durch den Inhalationsvorgang frei, wobei die Energie für die Dispergierung durch den inspiratorischen Fluss gewonnen wird. Diese Art der Aerosolerzeugung stellt besondere Anforderungen an die Pulververarbeitung. Um lungengängige Partikelgrößen zu erzeugen, muss das Pulver mikronisiert werden. Zum allgemeinen Fachwissen gehört auch, dass eine Verbesserung der Dosierung durch interaktive Pulvermischungen erreicht wird, die einen inerten, wesentlich gröberen Trägerstoff, wie Laktose, enthalten, an den sich der mikronisierte Wirkstoff anlagert. Inhalationskapseln mit solchen Pulvermischungen, die im Bedarfsfall angestoßen werden, sind dem Fachmann ebenfalls geläufig. Insbesondere ist dem Fachmann geläufig, dass das in Pulverinhalatoren verwendete mikronisierte lungengängige Wirkstoffpulver durch Feuchtigkeit seine feine Verteilung verliert und deshalb durch aufwändige Verpackung geschützt werden muss (siehe das Lehrbuch für Studium und Beruf „Pharmazeutische Technologie“ HBP22, S. 432 re. Sp. Ie. Abs. bis S. 433 re. Sp. Abs. 2 und S. 434 li. Sp. Abs. 1). Solche Pulvermischungen, insbesondere interaktive Pulvermischungen, wie sie vorliegend beim Gegenstand des Streitpatents eingesetzt werden, sind sensitiv gegenüber Feuchtigkeit, was sich in einem dramatischen irreversiblen Abfall des inhalierbaren Anteils der abgegebenen Dosis äußert. Für den Einsatz in einem Multidosis-Trockenpulverinhalator sind solche Pulver daher ungeeignet, da dieser normalerweise keine dichte Verpackung gegenüber Wasserdampf darstellt (vgl. HBP9 S. 7 Z. 15 bis S. 8 Z. 2). Der Fachmann wird daher seine Aufmerksamkeit auf die Feuchtigkeit der Umgebung der Pulvermischung mit dem Wirkstoff (hier Tiotropium) und dem Hilfsstoff (hier insbesondere Laktose) richten und dabei versuchen, den Feuchtegehalt der das Pulver umgebenden Inhalationskapsel niedrig zu halten. Der Fachmann zieht auch bei Tiotropium-Pulvermischungen einen Stabilitätsverlust durch Feuchtigkeit in Betracht (vgl. HBP9 S. 28 Abs. 1), obwohl das Tiotropiumbromid-monohydrat im wässrigen System kristallisiert wird.

Denn nach der Kristallisation muss das Produkt getrocknet werden (HBP1 Abs. [0047]). In der nachveröffentlichten Druckschrift HBP27 wird bestätigt, dass gerade Tiotropium deutlich sensitiver gegenüber Feuchtigkeit ist als andere Anticholinergika (HBP27 Abs. [0021]). Um eine Verbesserung gegenüber üblichen Kapselmaterialien, wie Gelatine oder Cellulose (vgl. HBP18 S. 12 Abs. 2) zu erreichen, wird der Fachmann also Kraft seines Fachwissens veranlasst, dem Feuchtegehalt von Inhalationskapseln eine besondere Bedeutung beizumessen und im Stand der Technik nach Kapseln mit niedrigem Feuchtegehalt suchen, die als Inhalationskapseln für feuchtigkeitsempfindliche Pulver empfohlen werden.

Aus HBP5b sind inhalierbare Formulierungen bekannt, bei denen Pulver in Kapseln eingefüllt werden. Dabei sollen die vorstehend beschriebenen Probleme mit Wirkstoffpulvern zur Inhalation durch deren Feuchtigkeitsaufnahme, die zur Agglomeration des Wirkstoffpulvers führen und auch ein Anhaften des Pulvers an die Innenwand der Kapsel bewirken kann, vermieden werden. Die Kapsel muss daher einen niedrigen Feuchtegehalt aufweisen, wobei aber ein zu niedriger Feuchtegehalt zu vermeiden ist, der zur Brüchigkeit der Kapsel führen könnte (S. 1 Abs. [0001], S. 3 Abs. [0005] und [0006]). Die Probleme werden bei HBP5b durch Gelatinekapseln gelöst, die Polyethylenglykol (PEG) enthalten. Diese Kapseln sind ausreichend fest ohne brüchig zu sein, und weisen einen erniedrigten Feuchtegehalt auf (S. 4 Abs. [0008]). Der Anteil an PEG mit einem Molekulargewicht von 2000 bis 5500 beträgt dabei insbesondere 3 bis 10 Gew.-% (S. 6 Abs. [0012]). Bevorzugt wird dabei gemäß Beispiel 1, Abs. [0019] PEG 4000 (japanische Nomenklatur) eingesetzt, das dem in den Patentansprüchen 1 der Hilfsanträge 1 bis 3 bevorzugt genanntem PEG 3350 europäische Nomenklatur) entspricht (vgl. HBP23 S. 58, Tabelle 1). Der Feuchtegehalt beträgt bei diesen Kapseln bevorzugt weniger als 14 Gew.-%, im Besonderen 12 bis 8 Gew.-% (HBP5b Abs. [0015]), was den Angaben in den jeweiligen Patentansprüchen 1 gemäß Hautantrag und den Hilfsanträgen 1 bis 3 entspricht. Jegliche Wirkstoffpulver für die Inhalation können in diese PEG-haltigen Hartgelatinekapseln eingefüllt werden, insbesondere auch Ipratropiumbromid (vgl. Abs. [0016]). Ipratropiumbromid ist gleich dem Tiotropiumbromid ein Anticholinergikum. Diese Wirkstoffe weisen zum Teil ähnliche Struktur-

merkmale auf (vgl. HBP21 S. 63S Abstract, S. 64S Figur 1). Der Fachmann konnte zwar nicht mit Sicherheit erwarten, dass die in HBP5b beschriebenen Inhalationskapseln sich auch für Inhalationspulver mit Tiotropium eignen. Aus der teilweisen strukturellen Ähnlichkeit der beiden Anticholinergika Ipratropium und Tiotropium ergab sich aber eine hinreichende Erfolgserwartung, dass durch Verwendung der aus HBP5b bekannten Kapseln für Tiotropium-haltige Inhalationspulver die patentgemäße Aufgabe gelöst wird (vgl. BGH X ZR 19/10 vom 31.07.2012 Tz. 22, 23, 25). Diese hinreichende Erfolgserwartung wird auch nicht durch den von der Beklagten eingereichten Versuchsbericht HE-1 in Frage gestellt. Dort wird zwar ein Kompatibilitätstest angegeben, wonach PEG einen negativen Einfluss auf die Stabilität von Tiotropium aufweisen soll. Es wurden aber lediglich binäre Mischungen von PEG mit verschiedenen Molekulargewichten sowie Gelatine jeweils mit Tiotropium getestet. Danach ist die Stabilität des Tiotropiums mit PEG 300 am geringsten, wogegen Tiotropium mit Gelatine stabil ist (HE.1 Experiment 3, S. 5 bis 6). Diese binären Mischungen sind aber nicht mit Inhalationskapseln vergleichbar, die aus Gelatine im Gemisch mit PEG bestehen. Die von der Beklagten in der mündlichen Verhandlung vorgelegte Abbildung HE-3 einer PEG-modifizierten Gelatine, die die innere Oberfläche einer Kapsel mit Ablagerungen von PEG darstellt, welche für eine Reaktion zur Verfügung stehen sollen, kann auch nicht belegen, dass der Fachmann die im Stand der Technik als zur Bereitstellung von Kapseln niedrigen Feuchtegehalts besonders geeigneten PEG-modifizierten Gelatine-Inhalationskapseln bei seinen Überlegungen zur Verbesserung der bekannten Inhalationskapseln ausschließt. Dies zeigt auch der Versuchsbericht HE-1. Denn nach Experiment 4 von HE-1 ist eine Tiotropium/Laktose Pulvermischung in PEG 3350 Gelatinekapseln stabil, wie es nach dem Stand der Technik HBP5b zu erwarten war. Um die Eignung der bekannten Kapseln für Tiotropium zu überprüfen, brauchte der Fachmann lediglich einfache Versuche durchführen, wie sie die Beklagte im Versuchsbericht HE-1 Experiment 4 vorgelegt hat, ohne über besondere Schwierigkeiten zu berichten (vgl. BGH GRUR 2013, 1210 Rn. [29] – Dipeptidyl-Peptidase-Inhibitoren). Im Übrigen könnte auch ein zusätzlicher, wenn auch unerwarteter und überraschender Effekt die erfinderische Leistung im vorliegenden Falle allein nicht begründen, nachdem die Inhalati-

onskapseln nach den Ansprüchen 1 gemäß Haupt- und Hilfsanträgen 1 bis 3 vom Stand der Technik nahegelegt waren (BGH – GRUR 2003, 317 – Kosmetisches Sonnenschutzmittel).

Durch HBP5b wird der Fachmann also dazu angeregt, PEG und zwar besonders 3 bis 10 Gew.-% PEG enthaltende Gelatinekapseln als Inhalationskapseln für Tiotropium zu verwenden. Darüber hinaus wird der Fachmann durch HBP12 dazu veranlasst, auch Kapseln aus Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), die gemäß den jeweiligen Ansprüchen 1 des Hauptantrags und der Hilfsanträge 1 bis 3 alternativ als Kapselmaterial ausgewählt ist, für diesen Zweck zu verwenden. In HBP12 werden nämlich HPMC-Kapseln als Alternative zu Gelatine-Kapseln beschrieben. Die HPMC-Kapseln weisen mit 2-5 % dabei gegenüber Gelatine mit 13-15% einen deutlich geringeren Feuchtegehalt und eine sehr geringe Brüchigkeit auf. Der geringe Feuchtegehalt ermöglicht innerhalb der Kapsel die Aufrechterhaltung einer Umgebung geringer Feuchte. Diese Kapseln werden als Einmaldosierbehälter zur Abgabe fein verteilter Pulver eingesetzt (S. 32 Titel, S. 34 li. Sp. Abs. 2, Tabelle 1, re. Sp. Figur 2(a), S. 36 li. Sp. Abs. 2 und S. 42 re. Sp. Abs. 1). Auch hier konnte der Fachmann ohne Schwierigkeiten die Eignung des vom Stand der Technik nahegelegten HPMC als Kapselmaterial für Tiotropium-haltige Pulver anhand einfacher Versuche überprüfen.

8. Der Gegenstand des Anspruchs 1 gemäß Hauptantrag hat daher keinen Bestand. Das gleiche gilt für die Gegenstände der jeweiligen Ansprüche 1 der Hilfsanträge 1 bis 3. Denn die in diesen Anträgen vorgenommen Beschränkungen betreffen die Auswahl der Gelatine im Gemisch mit nunmehr 1-10 Gew.-% PEG, bevorzugt PEG 3350 (Hilfsantrag 1), Laktose als Hilfsstoff (Hilfsantrag 2) und Hydroxypropylmethylcellulose (Hilfsantrag 3) als Kapselmaterial. Wie vorstehend dargelegt werden vom Stand der Technik gerade diese beschränkten Gegenstände, und zwar die Gelatine mit 1-10 Gew.-% PEG, bevorzugt PEG 3350 von HBP5b, Laktose als Hilfsstoff bereits von HBP4 und Hydroxypropylmethylcellulose von HBP12 nahegelegt.

9. Die von der Beklagten hilfsweise gemäß Hilfsantrag 4 verteidigte Fassung der Patentansprüche 1 bis 9 erweist sich dagegen als bestandsfähig.

10. Wie vorstehend bereits dargelegt ist die Anspruchsfassung gemäß Hilfsantrag 4 zulässig.

11. Die gemäß Hilfsantrag 4 verteidigte Fassung der Patentansprüche genügt den auch bei der Formulierung beschränkter Patentansprüche im Patentnichtigkeitsverfahren zu beachtenden Anforderungen des Art. 84 EPÜ (BGH GRUR 2010, 709 Rn. 55 – Proxyserversystem).

Der Patenspruch 1 des 4. Hilfsantrags erfüllt das Erfordernis der Klarheit. Dies gilt auch für das Merkmal, dass die Laktose aus einem Gemisch von gröberer Laktose mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80 µm und feinerer Laktose mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm besteht, wobei der Anteil von feinerer Laktose an der Gesamtlaktosemenge 5 bis 10% beträgt. Denn nach den Ausführungen in der Beschreibung des Streitpatents ist dieses Merkmal unmissverständlich so zu verstehen, dass die Laktose aus einem Gemisch von gröberer und feiner Laktose besteht, das durch Mischen der beiden Komponenten gewonnen wird (vgl. HBP1 Abs. [0025, 0026] i. V. m. Beispiel 1 Abs. [0067, 0068, 0069]). Die Angabe von 5 bis 10 % für den Anteil an feinerer Laktose bezieht sich also auf die Menge, die anspruchsgemäß zugemischt werden muss. Für eine Unklarheit, die nach Auffassung der Klägerin dadurch entstehen könnte, dass durch die Angaben von mittleren Teilchengrößen für die beiden Bestandteile des Hilfsstoffgemischs die Partikelfractionen jeweils auch Anteile an gröberen und feineren Partikeln enthielten und eine Zuordnung der Laktoseteilchen nicht möglich sei und sich im gemischten Produkt nicht mehr feststellen ließe, ob die Mengengrenzung erfüllt sei oder nicht, bleibt daher kein Raum.

12. Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 des Hilfsantrags 4 ist gegenüber dem Stand der Technik neu, wie vorstehend unter I. 7 dargelegt. Er beruht auch auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 weist folgende Merkmale auf:

- 1.1 Inhalationskapseln
 - 1.2 die als Inhalationspulver
 - 1.2.1 Tiotropium
 - 1.2.2 im Gemisch mit Laktose insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate enthalten,
- dadurch gekennzeichnet, dass
- 1.3 das Kapselmaterial einen reduzierten Feuchtegehalt als TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% aufweist,
 - 1.4 und dass das Kapselmaterial ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Gelatine und Hydroxypropylmethylcellulose, wobei die Gelatine im Gemisch mit 1-10 Gew.% anderen Zusätzen aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenglycol (PEG), bevorzugt PEG 3350, vorliegt,
 - 1.5 und dass die Laktose aus einem Gemisch von gröberer Laktose mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80 µm und feinerer Laktose mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm besteht,
 - 1.6 wobei der Anteil von feinerer Laktose an der Gesamtlaktosemenge 5 bis 10% beträgt.

Zur Lösung der Aufgabe geht der Fachmann wiederum von bekannten Kapseln aus, die Tiotropium und als Hilfsstoff Laktose enthalten, wie sie in HBP4 angegeben sind (S. 1506, Abst. Abs. 2 und S. 1508 Procedure). Insbesondere richtet der Fachmann seine Aufmerksamkeit auf die Lösung der Feuchtigkeitsproblematik, die sich negativ in Bezug auf die Stabilität der interaktiven Pulvermischung aus dem Wirkstoff Tiotropium und dem Hilfsstoff Laktose auswirken kann. Nach dem Lehrbuch HBP22 verliert ein Inhalationspulver durch Feuchtigkeit nämlich seine feine Verteilung und muss deshalb vor Feuchtigkeit durch aufwendige Verpackung geschützt werden. Interaktive Pulvermischungen, wie sie gemäß Merkmal 1.2.,

1.2.1 und 1.2.2 des Anspruchs 1 in der Inhalationskapsel vorliegen, enthalten Laktose als inerten wesentlich gröberen Trägerstoff, an den sich der mikronisierte Wirkstoff anlagert. Dadurch werden die Anziehungskräfte der mikronisierten Partikel untereinander durch wesentlich schwächere Bindungen zum Träger ersetzt. Während der Inhalation verbleibt der Träger im Mund-Rachenraum, der Wirkstoff löst sich ab und gelangt in die Lunge (S. 433 li. Sp. bis re. Sp. Abs. 1). Die interaktiven Pulvermischungen sind besonders sensitiv gegenüber Feuchtigkeit, was sich in einem dramatischen irreversiblen Abfall des inhalierbaren Anteils der abgegebenen Dosis des Wirkstoffs äußert (vgl. HBP9 S. 7 Z. 15 bis S. 8 Z. 2).

Die Lösung der Aufgabe durch die Kombination der Merkmale der Inhalationskapseln gemäß Anspruch 1 des Hilfsantrags 4 wird ausgehend von den bekannten Kapseln vom Stand der Technik aber nicht nahegelegt. Dem Fachmann ist zwar allgemein geläufig, dass gemäß den Merkmalen 1.5 und 1.6 dem gröberen Hilfsstoff Laktose ein Anteil an feinerer Laktose zugesetzt werden kann. In diesem Zusammenhang wird auf HBP31 und HBP39 verwiesen. HBP31 beschreibt, dass der Zusatz von feiner Laktose zu grober Laktose als Träger für Inhalationspulver, wenn Albumin als Modellprotein oder Salbutamol als Modell für einen niedermolekularen Wirkstoff verabreicht werden soll, das Inhalationsvermögen signifikant verbessert. Im Einzelnen können dabei 2,5 bis 10 Gew.-% feine Laktose (mittlerer Durchmesser = 5,4 µm) gröberer Laktose (Teilchengröße 63-90 µm) zugemischt werden (S. 243 Abstr., S. 244 Abschnitt „Powder Formulations“ und S. 245 „Carrier-Based Formulations“ Abs. 1 und Tabelle 1). Aus HBP39 geht hervor, dass der Zusatz einer kleinen Menge (< 10% w/w) feiner Laktosepartikel (< 10 µm) die Wirkstoffablösung vom gröberen Träger in der turbulenten Luftströmung durch die Inhalation des Patienten fördert und dies mit der elektrostatischen Ladung an der Oberfläche der mikronisierten Pulverpartikel zusammenhängt (S. 99 li. Sp. bis S. 100 li. Sp. Abs. 1). Nach HBP9 sind auch diese interaktiven Pulvermischungen, die als Wirkstoff unter einer Vielzahl von Wirkstoffen Tiotropium enthalten können, mit einem Anteil an feinen Laktosepartikeln im Bereich von z. B. 0,1 bis 10 Gew.-% mit einem Teilchendurchmesser von vorzugsweise höchstens 10 µm für mindestens 50% der Partikel sensitiv gegenüber Feuchtigkeit (S. 7 Z. 15 bis

S. 8 Z. 2 i. V. m. S. 16 Z. 24 bis 31 sowie S. 12 Abs. 3 und S. 27 Beispiel 6). Dabei wird die in HBP31 und HBP39 beschriebene Verbesserung des inhalierbaren Anteils ausgedrückt als Feinpartikeldosis (FPD) oder Feinpartikelanteil (FPF) durch den Zusatz feinerer Laktose bestätigt. Im Beispiel 1 der HBP9 werden nämlich bekannte Formulierungen mit Formoterolfumarat als Wirkstoff mit oder ohne Feinanteil an Laktose verglichen. Dabei zeigt das Vergleichsbeispiel 1-C in Tabelle 1 mit einem Anteil von 2,49% mikronisierter Laktose gegenüber dem Vergleichsbeispiel 1-B ohne mikronisierter Laktose eine deutliche Steigerung der FPD und FPF Werte (Beispiel 1 S. 19 bis 21 mit Tabelle 1 sowie S. 4 Abs. 1). In HBP9 ist es aber erforderlich unabhängig davon, ob feinteilige Laktose in der interaktiven Pulvermischung vorliegt, die Sensitivität von Pulvermischungen gegenüber Feuchtigkeit durch die Verwendung von Magnesiumstearat zu verringern (Ansprüche 1 und 2 und S. 8 Z. 7 bis 17). Die durch die Verwendung von Magnesiumstearat erzielte Steigerung der FPD und des FPF ist im Beispiel 1 belegt (vgl. S. 21, Tabelle 1 Formulierung 1-A mit den Formulierungen 1-B und 1-C). Die Verwendung von Magnesiumstearat ist ebenfalls zur Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit von vordosierten Einheiten geeignet, die beispielsweise in Form von Kapseln vorliegen können (S. 11 Z. 29 bis S. 12 Z. 2). In HBP9 wird also zur Lösung der Aufgabe ein gegenüber der anspruchsgemäßen Lösung völlig anderer Lösungsweg beschritten. Gemäß dem Gegenstand des Anspruchs 1 des Hilfsantrags 4 wird nämlich die Aufgabe durch Inhalationskapseln aus ausgewählten Kapselmaterialien mit einem reduzierten Feuchtegehalt von weniger als 15% gemäß den Merkmalen 1.3 und 1.4 für die Inhalationspulver mit Tiotropium im Gemisch mit dem, wie vorstehend dargelegt, an sich bekannten Laktosegemisch gemäß den Merkmalen 1.5 und 1.6 gelöst. Inhalationskapseln mit Inhalationspulvern gemäß den Merkmalen 1.2, 1.5 und 1.6 in bestimmten Inhalationskapseln gemäß Anspruch 1 des Hilfsantrags 4 mit reduziertem Feuchtegehalt bereitzustellen, kann daher HBP9 nicht anregen.

Aus HBP5a/b und HBP12 sind zwar Inhalationskapseln aus Kapselmaterialien mit reduziertem Feuchtegehalt bekannt, die aus Gelatine im Gemisch mit 1-10 Gew.-% PEG (HBP5a/b) oder HPMC (HBP12) gemäß den Merkmalen 1.3 und 1.4

bestehen. Diese Kapseln sind aber nicht als besonders geeignet für interaktive Pulvermischungen mit Laktose als Hilfsstoff beschrieben. Ein Hinweis, die Feuchtproblematik ternärer interaktiver Pulvermischungen auf der Basis von gröberer Laktose und feinerer Laktose durch den Einsatz der Kapseln gemäß HBP5a/b bzw. HBP12 in den Griff zu bekommen, fehlt daher vollständig. Dies bedeutet also, dass der Fachmann in Abkehr der in HBP9 gefundenen Lösung durch HBP5a/b bzw. HBP12 nicht veranlasst wird, diese Kapseln für die Inhalationskapseln gemäß dem Anspruch 1 des Hilfsantrags 4 in Betracht zu ziehen. Der Umstand, dass die Kenntnis eines technischen Sachverhalts zum allgemeinen Fachwissen gehört, belegt nämlich noch nicht, dass es für den Fachmann nahegelegen hat, sich bei der Lösung eines bestimmten technischen Problems dieser Kenntnis zu bedienen (vgl. BGH GRUR int. 2009, 937 – Airbag-Auslösesteuerung). Die von der Beklagten vorgelegten Versuche zeigen jedenfalls, dass die Gesamtheit der Merkmale gemäß Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 4 und ihre Interaktion Tiotropium- Inhalationskapseln mit verbesserten aerodynamischen Eigenschaften ergibt, auch wenn dort nicht alle dem Versuch zugrunde gelegten Versuchsparameter angegeben sind (HE1, Experiment 8 insbes. S. 19 und 23).

Die Lösung der Aufgabe gemäß Anspruch 1 des Hilfsantrags 4 wird auch von HBP18 nicht angeregt. Hier werden Inhalationskapseln aus Hartgelatine, Cellulose oder Plastik beschrieben, die unter einer Vielzahl von Wirkstoffen auch Tiotropium im Gemisch mit Hilfsstoffen enthalten können. Die Kapseln werden mit überkritischen Fluiden behandelt, um in der Hauptsache durch die Herstellung der Kapseln auf der Oberfläche anhaftende Gleitmittel, wie unter anderem PEG oder auch Wasser, zu entfernen. Ein Pulvergemisch von beispielsweise Ipratropiumbromid mit Laktose einer Partikelgrößenverteilung der Hauptmasse von größer 5,8 µm wird in eine solche vorbehandelte Kapsel eingefüllt (Ansprüche 1 und 2, S. 12 Abs. 2 und Abs. 5 bis S. 14 Abs. 1, S. 14/15 Brückenabsatz, S. 18 Abs. 3 und S. 27/28 Brückenabsatz). Abgesehen davon, dass bei HBP18 keine Laktosemischung gemäß den Merkmalen 1.5 und 1.6 des Anspruchs eingesetzt wird, sollen bei HBP18 keine durch Feuchtigkeit bedingte Probleme gelöst werden, sondern störende Verunreinigungen von den Kapseloberflächen entfernt werden.

Kapseln aus Gelatine im Gemisch mit 1-10 Gew.-% PEG oder aus HPMC werden jedenfalls in HBP18 nicht angegeben.

Die weiteren dem Senat vorliegenden und in den Schriftsätzen diskutierten Entgegnungen wurden in der mündlichen Verhandlung nicht mehr in Betracht gezogen. Sie liegen vom Gegenstand des Patentanspruchs 1 des Hilfsantrags 4 noch weiter entfernt und können den Fachmann ebenfalls nicht zur patentgemäßen Lösung der technischen Aufgabe des Streitpatents anregen.

13. Der Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 4 hat daher Bestand. Mit ihm haben die darauf rückbezogenen Patentansprüche 2 bis 6, die vorteilhafte Ausführungsformen des Gegenstands des Patentanspruchs 1 des Hilfsantrags 4 betreffen, ebenfalls Bestand.

14. Die nebengeordneten Ansprüche 7 und 9 sind auf die Verwendung von Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 6 bzw. die Verwendung von leeren Kapseln zur Herstellung von Tiotropium-haltigen Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 6 gerichtet. Bezüglich Neuheit und erfinderischer Tätigkeit gelten für diese Ansprüche die oben für den Anspruch 1 des Hilfsantrags 4 dargestellten Gesichtspunkte gleichermaßen, sodass auch diese Ansprüche Bestand haben. Mit dem Anspruch 7 hat auch der auf den Anspruch 7 rückbezogene Anspruch 8 Bestand, der eine vorteilhafte Verwendung der Inhalationskapseln betrifft.

15. Der Senat hatte keine Veranlassung, entsprechend der Anregung der Parteien ein Sachverständigengutachten über Fragen der chemischen Eigenschaften von Inhalationskapseln, deren Zusammensetzung, Wirkstoffe und Hilfsstoffe einzuholen, da die von den Parteien für beweisenerheblich gehaltenen Fragen in erster Linie rechtliche Bewertungen betreffen und die Mitglieder des Senats außerdem fachkundig sind (vgl. dazu Thomas-Putzo, ZPO, 33. Aufl., § 402 Vorbem. Rn. 3; Schulte/Voit, Patentgesetz, 9. Aufl. § 81, Rn. 157; Benkard, Patentgesetz, 10. Aufl., § 88 Rn. 6; § 139, Rn. 125).

III.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 92 Abs. 1 ZPO.

Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit folgt aus § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 Satz 1 und Satz 2 ZPO.

Schramm

Guth

Dr. Gerster

Dr. Münzberg

Dr. Jäger

Ko