



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
27. Oktober 2009

3 Ni 9/08 (EU)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitsache

...

betreffend das europäische Patent 1 131 051

(DE 699 29 358)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 27. Oktober 2009 unter Mitwirkung des Richters Engels als Vorsitzenden, des Richters Harrer, der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Proksch-Ledig, des Richters Dipl.-Chem. Dr. Gerster und der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Münzberg

für Recht erkannt:

1. Die Klage wird abgewiesen.
2. Die Klägerin trägt die Kosten des Verfahrens.
3. Das Urteil ist hinsichtlich der Kosten gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 23. November 1999 beim europäischen Patentamt angemeldeten, die Prioritäten der italienischen Anmeldungen MI982559 vom 25. November 1998 und MI991712 vom 30. Juli 1999 in Anspruch nehmenden mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 1 131 051 (Streitpatent), das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 699 29 358 geführt wird. Das Streitpatent betrifft „Druckdosierinhalatoren“ und umfasst 12 Patentansprüche. Die unabhängigen, nicht rückbezogenen Patentansprüche 1 und 12 gemäß EP 1 131 051 B1 lauten:

1. Mit Druck beaufschlagte Dosierinhalatoren, enthaltend eine Zusammensetzung für die Aerosolverabreichung, enthaltend

eine Lösung von Budesonid oder Epimeren davon, ein Fluorkohlenwasserstoff-Treibmittel und ein Cosolvens, wobei ein Teil der oder die gesamten Innenoberflächen der Inhalatoren aus Edelstahl oder anodisiertem Aluminium besteht/bestehen oder mit einer inerten organischen Beschichtung, ausgewählt aus einem Perfluoralkoxyalkan, einem Epoxy-Phenol-Harz oder einem fluorierten Ethylen-Propylen-Polyethersulfon, ausgekleidet ist/sind.

12. Verwendung der mit Druck beaufschlagten Dosierinhalatoren nach den Ansprüchen 1-11 zur Verhinderung des chemischen Abbaus des aktiven Ingredienz.

Die Patentansprüche 2 bis 11 betreffen besondere Ausgestaltungen der mit Druck beaufschlagten Dosierinhalatoren nach Patentanspruch 1.

Die Klägerin greift mit der vorliegenden Klage das Streitpatent uneingeschränkt an und begründet ihre Klage damit, der Gegenstand des Streitpatentes beruhe gemäß Artikel Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit. a EPÜ und Art. 56 EPÜ nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. In diesem Zusammenhang verweist sie auf die Druckschriften:

- TM1: EP 1 131 051 B1 (Streitpatent)
- TM2: Registerauszug zu EP 1 131 051 B1
- TM3: DE 699 29 358.8 T2 (Übersetzung des Streitpatents)
- TM4: Registerauszug zu DE 699 29 358.8 T2
- TM5: WO 95/17195 A1
- TM6: WO 98/24420 A1
- TM7: E. Mutschler, „Arzneimittelwirkungen“, 7. Auflage, 1996, S. 514
- TM8: WO 97/01329 A1
- TM9: WO 96/32345 A1 = EP 820 414 A1

- TM10: WO 98/13031 A2
- TM11: R. Voigt, Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf, Verlag Ullstein Mosby, 1993, S. 516 bis 517
- TM12: L.V. Sevenko et al., Khimiko-Farmat. Zhurnal, Vol. 10, No. 4, 1976, S. 94 bis 99 (Übersetzung)
- TM13: Erklärung von Herrn Dave Watson von der Firma Presspart
- TM14: G. Roth et al., Proc. of Symp. Anal. Steroids, 1981, S: 389 bis 394
- TM15: H. Bundgaard et al., Arch. Pharm. Chemi, Sci. Ed. 8, 1980, S: 995 bis 1014
- TM16: Einspruchsabteilung EPA, Entscheidung vom 25. Januar 2008
- TM17: Gebrauchmusterabteilung I DPMA, Bescheid vom 7. Dezember 2006
- TM18: Gebrauchmusterabteilung I DPMA, Beschluss vom 21. Januar 2008
- TM19: Landgericht Düsseldorf, Beschluss vom 13. Juni 2006
- TM20: Rücknahmeerklärung vom 6. Februar 2008 im Einspruchsverfahren vor dem EPA
- TM21: Prof. F. Bracher, Expertengutachten vom 23. Juni 2009
- TM22: R.O. Williams III et al., European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 44, 1997, S. 195 bis 203
- TM23: Prof. A. J. Hickey, Expertengutachten vom 30. Juni 2009

Die Klägerin bestreitet die Patentfähigkeit im Hinblick auf die erfinderische Tätigkeit des Gegenstandes des Streitpatents, da der hier angesprochene Fachmann bei der angestrebten Problemlösung unter Vermeidung der Nachteile einer Suspension des Wirkstoffs Budesonid in mit Druck beaufschlagten Dosierinhalatoren und Beseitigung der mit einer Lösung verbundenen chemischen Stabilitätsprobleme von der Druckschrift der TM10 als nächstkommenden Stand ausgegangen sei, und zwangsläufig bei der Suche nach einer anderen Problemlösung auf die TM5 und die dort für den Wirkstoff Flunisolid gefundene Lösungsformulierung gestoßen sei, welche der Fachmann auf den Wirkstoff Budesonid übertragen habe und deren Erfolg er durch einfaches Ausprobieren habe feststellen können. Insbe-

sondere habe wegen der Ähnlichkeit der Wirkstoffe Budesonid und Flunisolid auch kein technisches Vorurteil dieser naheliegenden Vorgehensweise entgegenstanden.

Die Klägerin beantragt:

das europäische Patent EP 1 131 051 B1 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in vollem Umfang für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen.

Sie verteidigt ihr Patent in unverändertem Umfang und verweist auf die Druckschriften

KW1: Rote Liste 1998

KW2: Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 24. Oktober 2002

KW3: Rote Liste 2004

KW4: „Der Hausarzt“ 01/03, S. 2 und 3

KW5: M.J. Kontny, et al., Journal of Aerosol Medicine, Bd. 4, Nr. 3, 1991, S. 181 bis 187

KW6: E. Preisegger et al., Int. J. Refrig., 1992, Bd. 15, Nr. 6, S. 326 bis 331

KW7a: Fachinformation zu Forair®

KW7b: Fachinformation zu Foster®

KW8: Urteil des LG Düsseldorf vom 18. März 2008

KW9: EP 1 194 121 B1

KW10: Schriftsatz der Nichtigkeitsklägerin vom 7. Februar 2008 an das Landgericht Düsseldorf

KW11: Streitwieser/Heathcock, Organische Chemie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1980, S. 656 bis 667

KW12: EP 0 794 767 B1 (zitiert in TM21)

KW13: Expertengutachten von Herrn Dr. Karsten Cremer vom 14. Oktober 2009

Die Beklagte macht geltend, dass die Argumentation der Klägerin auf einer unzulässigen rückschauenden Betrachtungsweise in Kenntnis der dem Streitpatent zugrundeliegenden Erfindung beruhe. Zur Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe, eine chemisch stabile Aerosolformulierung für Budesonid oder Epimeren davon zur inhalativen Verabreichung unter Vermeidung der ozonschädigenden Chlorkohlenwasserstoff-Treibmittel bereitzustellen, sei es für den Durchschnittsfachmann nicht naheliegend gewesen, eine Fluorkohlenwasserstoff enthaltende Lösungs-Aerosolformulierung anstatt einer Suspensionsformulierung, Pulverformulierung oder treibmittelfreien Lösungs-Aerosolformulierung von Budesonid bereitzustellen, und auch nicht naheliegend gewesen, ein bestimmtes Behältermaterial bzw. Material auf den Innenoberflächen des mit Druck beaufschlagten Dosierinhalators zur Stabilisierung des Budesonid in der Lösungs-Aerosolformulierung, umfassend ein chlorfreies Fluorkohlenwasserstoff-Treibmittel und ein Cosolvens, auszuwählen.

Hinsichtlich des weiteren Vorbringens der Parteien sowie hinsichtlich der eingereichten Unterlagen wird auf den Akteninhalt verwiesen.

Entscheidungsgründe

Die gegen den deutschen Teil des Streitpatents gerichtete und auf den Nichtigkeitsgrund fehlender Patentfähigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit. a) EPÜ, Art. 56 EPÜ) gestützte Klage ist zulässig, aber unbegründet und deshalb abzuweisen.

1. Das Streitpatent betrifft mit Druck beaufschlagte Dosierinhalatoren, die eine Zusammensetzung für die Aerosolverabreichung enthalten, und die Verwendung der mit Druck beaufschlagten Dosierinhalatoren. Im einzelnen enthält die Zusammensetzung für die Aerosolverabreichung eine Lösung von Budesonid oder Epimeren davon in einem Fluorkohlenwasserstoff-Treibmittel und einem Cosolvens, wobei ein Teil der oder die gesamte Innenoberfläche der Inhalatoren aus Edelstahl oder anodisiertem Aluminium besteht oder mit einer inerten organischen Beschichtung ausgekleidet ist, ausgewählt aus einem Perfluoralkoxyalkan, einem Epoxy-Phenol-Harz oder einem fluorierten Ethylen-Propylen-Polyethersulfon.

Mit Druck beaufschlagte Dosierinhalatoren (MDIs) sind gut bekannte Vorrichtungen zur Verabreichung pharmazeutischer Produkte in die Atemwege mittels Inhalation. Wirksame Materialien, die üblicherweise mittels Inhalation abgegeben werden, sind unter anderem Corticosteroide. Dabei werden Treibmittel verwendet, um Tröpfchen, die das pharmazeutische Produkt enthalten, als Aerosol in die Atemwege auszustoßen. Chlorfluorkohlenwasserstoffe (CFCs) waren die bevorzugten Treibmittel, die aber mit der Zerstörung der Ozonschicht in Verbindung gebracht wurden. Fluoralkane (HFAs) werden als weniger zerstörend erachtet und als Ersatzstoffe für CFCs vorgeschlagen, wobei insbesondere 1,1, 1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227) als beste Anwärter für CFC freie Treibmittel anerkannt sind. Es gibt eine Anzahl an medizinischen Aerosolformulierungen, in denen solche HFA-Treibmittelsysteme verwendet werden. Zusammensetzungen zur Aerosolverabreichung über MDIs können Lösungen oder Suspensionen sein. Lösungszusammensetzungen bieten mehrere Vorteile, da sie durch ihre vollständige Lösung in dem Treibmittelvehikel bequem herstellbar sind und physikalische Stabilitätsprobleme, die mit Suspensionszusammensetzungen verbunden sind, vermieden werden. Die verbreitete Verwendung von Lösungen ist aber durch ihre chemische Instabilität begrenzt, die zur Bildung von Abbauprodukten führt. Zur Vermeidung der Probleme wurde die Verwendung von Stabilisatoren, wie Säuren, vorgeschlagen. Für Wirkstoffe die als Suspension in dem Treibmittel vorliegen, wurden Dosierinhalatoren vorgeschlagen, die mit Fluorkohlenstoffpolymeren beschichtet, bzw. aus Aluminium oder Polyester hergestellt

sind, um die Haftung der mikronisierten Partikel der Suspensionen an den Behälterwandungen, Ventilen und Dichtungen zu vermeiden. Bei Aerosolzusammensetzungen mit Lösungen von Flunisolid kommt es unabhängig vom Werkstoff des Behälters zu keinen chemischen Stabilitätsproblemen. Beim Wirkstoff Budesonid handelt es sich aber um ein in Lösungs-Aerosolformulierungen chemisch instabiles Corticosteroid. Bisher wurden daher nur HFA/Budesonid-Zusammensetzungen beschrieben, in denen Budesonid in Suspension in dem Treibmittel vorliegt. (vgl. Abs. [0002] bis [0021], [0041] und [0042] der Streitpatentschrift TM3).

2. Vor diesem Hintergrund liegt dem Streitpatent die technische Aufgabe zugrunde, eine verbesserte chemisch stabile Aerosolformulierung für Budesonid oder Epimeren davon zur inhalativen Verabreichung unter Vermeidung der ozon-schädigenden CFC-Treibmittel bereitzustellen (vgl. Abs. [0022] der TM3).

3. Die Aufgabe wird durch die mit Druck beaufschlagten Dosierinhalatoren, enthaltend eine Zusammensetzung für die Aerosolverabreichung, enthaltend eine Lösung von Budesonid oder Epimeren davon, nach Patentanspruch 1 und die Verwendung der mit Druck beaufschlagten Dosierinhalatoren nach Anspruch 12 gelöst.

Der Patentanspruch 1 weist folgende Merkmale auf:

- 1) Mit Druck beaufschlagte Dosierinhalatoren,
 - 2) enthaltend eine Zusammensetzung für die Aerosolverabreichung,
 - 3) enthaltend eine Lösung,
 - 4) von Budesonid oder Epimeren davon,
 - 5) ein Fluorkohlenwasserstofftreibmittel und
 - 6) ein Cosolvens, wobei
 - 7) ein Teil oder die gesamten Innenoberflächen der Inhalatoren aus
- 7.1) Edelstahl oder

- 7.2) anodisiertem Aluminium besteht/bestehen oder
- 7.3) mit einer inerten organischen Beschichtung ausgekleidet sind, ausgewählt aus
- 7.4) einem Perfluoralkoxyalkan,
- 7.5) einem Epoxy-Phenol-Harz oder
- 7.6) einem fluorierten Ethylen-Propylen-Polyethersulfon

4. Zuständiger Fachmann ist ein Pharmazeut, der sich auf das Gebiet der pharmazeutischen Technologie spezialisiert hat, mit mehrjähriger Erfahrung in der Entwicklung von pharmazeutischen Formulierungen, insbesondere von Inhalationspräparaten, der mit einem organischen Chemiker und einem Fachmann für Arzneimittelverpackungen zusammenarbeitet.

II.

1. Die Gegenstände der geltenden Patentansprüchen 1 bis 12 des Streitpatents sind neu, da keines der vorliegenden Dokumente eine pharmazeutische Zusammensetzung mit sämtlichen Merkmalen gemäß geltendem Patentanspruch 1 beschreibt. Dies wurde von der Klägerin auch nicht in Frage gestellt.

2. Die Lehre des Streitpatents nach Patentanspruch 1 ist auch erfinderisch, da sie unter Berücksichtigung der vorliegenden Dokumente für den hier angesprochenen Fachmann im Prioritätszeitpunkt des Streitpatents entgegen der Rechtsansicht der Klägerin nicht nahegelegt war, Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit. a) EPÜ und Art. 56 EPÜ. Dies gilt auch unter Berücksichtigung der Dokumente TM5 und TM10 als von der Klägerin herangezogenen nächstliegendem Stand der Technik.

Für die Frage der Bewertung der erfinderischen Tätigkeit ist allerdings zunächst hervorzuheben, dass insoweit entscheidend ist, um welche Leistung der Stand der Technik bereichert ist, was die Erfindung also gegenüber diesem tatsächlich leistet (BGH GRUR 2003, 693 - Hochdruckreiniger), wobei verschiedene Ausgangs-

punkte in Betracht zu ziehen sein können und zu fragen ist, ob der Fachmann Veranlassung hatte, diesen Stand der Technik zu ändern. Es ist deshalb grundsätzlich nicht von einem bestimmten nächstliegenden Stand der Technik als Beurteilungsgrundlage auszugehen, da bereits die Wahl dieses Ausgangspunkts der Rechtfertigung bedarf, die in der Regel in dem Bemühen des Fachmanns liegt, für einen bestimmten Zweck eine bessere Lösung zu finden, als sie der bekannte Stand der Technik zur Verfügung stellt (BPatG GRUR 2004, 317 - Programmartmitteilung; BGH GRUR 2009, 382 Olanzapin).

Zur Lösung der Aufgabe, nämlich eine verbesserte chemisch stabile Aerosolformulierung für den Wirkstoff Budesonid oder Epimeren davon zur inhalativen Verabreichung unter Vermeidung der ozonschädigenden CFC-Treibgase bereitzustellen, geht der Fachmann von bekannten Aerosolformulierungen zur inhalativen Verabreichung von Budesonid aus. Nach der zum Anmeldezeitpunkt des Streitpatents geltenden roten Liste (KW1) waren ausschließlich Dosieraerosole von Budesonidsuspensionen mit Chlorfluorkohlenwasserstoffen (CFCs) als Treibgasen, Budesonidsuspensionen zur Inhalation mit einem Vernebler oder Budesonidpulver zur Inhalation, jedoch keine Budesonidlösungen zur Druckgasinhalation mit Chlorfluorkohlenwasserstoffen im Handel.

Ausgehend davon lag es dann für den Fachmann zur Lösung der Aufgabe auf der Hand sich mit der TM10 zu befassen, die sich bereits speziell mit der Bereitstellung einer Dosieraerosolformulierung für mit Druck beaufschlagte Dosierinhalatoren (MDIs) mit Budesonid und einem Fluorkohlenwasserstofftreibmittel anstelle der ozonschädigenden CFC-Treibmittel zur inhalativen Verabreichung beschäftigt. Budesonidsuspensionen neigen nach TM10 zur Flockenbildung und Redispersion, was sich negativ auf die Reproduzierbarkeit der Dosierung auswirkt. Außerdem lagert sich Budesonid tendenziell aus der Suspension auf Behälterwandungen ab. Um diese Probleme zu vermeiden und stabile Suspensionen von teilchenförmigen Budesonid zu erhalten, wird bei TM10 eine Zusammensetzung verwendet, die ein Gemisch aus Fluorkohlenwasserstofftreibmitteln, insbesondere HFA 134a und HFA 227, ein Adjuvans mit einem Kauri-Butanol-Wert von mindestens 10, insbe-

sondere Ethanol, und ein Tensid enthält. Das Gemisch aus Fluorkohlenwasserstofftreibmitteln muss dabei so gewählt werden, dass die Dichte des Treibmittelmisches im Wesentlichen mit der Dichte von Budesonid übereinstimmt (Ansprüche 1, 2, 3, 4, 12 und 19 i. V. m. S 1 Z. 3 bis 16, S: 2 Z. 12 bis 17, S: 3 Z. 13 bis 17 und Z. 23 bis S: 4 Z. 13). Budesonid liegt hier als Suspension und nicht, wie gemäß Merkmal 3) des Patentanspruchs 1 des Streitpatents erforderlich, als Lösung vor. Auch die Beschaffenheit der Innenoberflächen der Inhalatoren spielt bei TM10 keine Rolle, sodass auch das Merkmal 7 in TM10 nicht vorbeschrieben ist. Gemäß TM10 wurden also die bei Suspensionsformulierungen auftretenden Probleme nicht dadurch gelöst, eine Lösung von Budesonid bereitzustellen, sondern durch Dichteanpassung des Treibmittels an die Dichte des Budesonid. Nach TM10 wurde nämlich gefunden, dass stabile Suspensionen nur bei Verwendung von bis zu 3 %, insbesondere bis 1 % eines Zusatzes mit einem Kauri-Butanol-Wert von mindestens 10, wie Ethanol, erhalten werden, wogegen höhere Konzentrationen, wie 5 %, des Zusatzes eine Solubilisierung von Budesonid bewirken, was zum chemischen Abbau und zur Partikelvergrößerung bei der Lagerung führt (S. 2 Z. 12 bis 17, Z. 25 bis S. 3 Z. 2, S. 5 Z. 1 bis 5 und S. 7 Z. 13 bis 16 i. V. m. Beispielen 12 bis 22). Es wird also in TM10 von der Bereitstellung von mit Druck beaufschlagten Dosierinhalatoren, die zur Aerosolverabreichung eine Lösung von Budesonid enthalten, wegen der mangelnden chemischen Stabilität des Budesonid in der Lösung, abgeraten. TM10 kann also den Fachmann nicht dazu veranlassen, eine Aerosolformulierung für mit Druck beaufschlagte Dosierinhalatoren auf Basis einer Budesonidlösung gemäß dem Gegenstand des Patentanspruchs 1 bereitzustellen.

TM5 betrifft gleich dem Streitpatent eine spezielle Dosieraerosolformulierung für MDIs mit dem Budesonid ähnlichen Glucocorticoid Flunisolid als Wirkstoff, Fluorkohlenwasserstofftreibmitteln (HFA 134a und HFA 227) und Ethanol in einer Menge zur Lösung des Flunisolid in der Formulierung (Ansprüche 1 und 18). TM5 unterscheidet sich also vom Gegenstand des Anspruchs 1 durch den Wirkstoff Flunisolid anstelle Budesonid (Merkmal 4 des Patentanspruchs 1 des Streitpatents). Als Inhalationsbehälter können bei TM5 konventionelle Aerosolbehälter

verwendet werden, wie Glas, Aluminium sowie mit Harz, z. B. Epoxy-Phenol-Harz, beschichtete Aluminiumbehälter, wobei die genannten Behälter die chemische Stabilität bestimmter Formulierungen verbessern und die Absorption des Flunisolid an den Behälterinnenwänden verringern (S. 7 Z. 3 bis 17, Ansprüche 19 bis 21 und Beispiele 1 bis 29). Bei den Beispielen 1 bis 28 werden Glas oder Aluminiumbehälter eingesetzt. Im Beispiel 29 neben Glas und Aluminium auch mit Epoxy-Phenol-Formaldehydharz beschichtete Aluminiumbehälter und Plastikbehälter (Polyethylenterephthalatbehälter), die als einzige wegen ihrer schlechten Wirkstoffrückgewinnung als Behälter für die Flunisolidformulierungen ungeeignet erscheinen, wogegen bei Aluminium-, Glas und beschichtetem Behälter im Rahmen der Fehlergrenze die Rückgewinnung vollständig ist. Beim mit Epoxy-Phenol-Formaldehydharz beschichteten Behälter wurden zwar die geringsten Mengen an Verunreinigungen durch chemischen Abbau ermittelt, was aber im Rahmen der Fehlergrenzen nicht signifikant ist, wie z. B. die Messfehler bei den Rückgewinnungswerten von über 100 % beim Beispiel 29 (Tabelle 8), oder die unterschiedlichen Werte für Verunreinigungen durch Flunisolidabbau bei den Beispielen 5 (Tabelle 2) und 19 (Tabelle 5), die identische Formulierungen in identischen Behältern betreffen, zeigen. Aus TM5 kann jedenfalls der Fachmann nicht ableiten, dass die Aerosolformulierungen mit Flunisolidlösungen in den üblichen Glas- und Aluminiumbehältern instabil sind, was bei den Budesonidlösungsformulierungen des Streitpatents der Fall ist (vgl. TM3 Tabellen 1 und 2). Flunisolidlösungen sind nach TM5 also in Zusammensetzungen für die Aerosolverabreichung in mit Druck beaufschlagten Dosierinhalatoren chemisch stabil.

Die Frage, ob der Fachmann in Kenntnis der ihm bekannten und auch in der TM10 angesprochenen Nachteile einer Suspensionsformulierung und Stabilitätsprobleme, insbesondere bei einer Lösungsformulierung, welche mit dem Wirkstoff Budesonid einhergehen, sich weitere Anregungen aus der TM5 geholt hätte und die dort für den Wirkstoff Flunisolid realisierte Lösungsformulierung auf seine Problemstellung übertragen hätte, ist nach Überzeugung des Senats zu verneinen. Denn der Fachmann hatte entgegen der Ansicht der Klägerin überhaupt keine Veranlassung für die von ihm angestrebte Problemlösung einer auf den Wirkstoff

Budesonid bezogenen Verbesserung die Lehre der TM5 als relevant zu betrachten und die dort im Einzelnen erläuterten Erkenntnisse in Bezug auf eine - für Budesonid nicht existierende und für einen anderen, nicht als instabil geltenden Wirkstoff vorgeschlagene - Lösungsformulierung heranzuziehen. In diesem Zusammenhang kann auch das auf die Gutachten TM21 und TM23 und die Ausführungen im Lehrbuch TM7 gestützte Vorbringen der Klägerin nicht durch greifen, dass Budesonid und Flunisolid sich chemisch gleich verhalten würden und daher Flunisolid ohne weiteres durch Budesonid in den Formulierungen der TM5 ersetzt werden könne. TM7 beschreibt nämlich lediglich, dass Flunisolid, Beclometason und Budesonid die bevorzugten inhalativ angewandten Glucocorticoide sind. Budesonid und Flunisolid weisen eine 1,3-Dioxolangeruppe auf, die beim Budesonid eine Acetal- und beim Flunisolid eine Ketalgruppe enthält, wobei Flunisolid außerdem an der Position 6 des Ringsystems mit einem Fluoratom substituiert ist (vgl. TM21 S. 2 bis 3). Daraus ergeben sich zwar strukturelle Ähnlichkeiten. Die Dosierung der beiden Wirkstoffen zeigt aber nach TM7 bereits deutliche Unterschiede. Denn beim Budesonid ist eine Dosis von 0,4 bis 0,8 mg pro Tag und beim Flunisolid von 1 bis 2 mg pro Tag üblich. Auch ist kein identisches Verhalten in der Lösung zu erwarten. Denn ein Vergleich von TM5 mit dem Streitpatent zeigt, dass Flunisolidlösungen in den meisten Behältermaterialien stabil sind, wogegen dies bei Budesonidlösungen, die nach TM10 instabil sind, nur bei den im Anspruch 1 gemäß Merkmal 7.1 bis 7.6 angegebenen Behältermaterialien der Fall ist. Auch in den Gutachten TM21 und TM23 wird lediglich behauptet aber nicht experimentell belegt, dass sich Budesonid und Flunisolid chemisch identisch verhalten.

Für die Frage der Veranlassung zur Problemlösung ist nämlich zu beachten, dass erfahrungsgemäß die technische Entwicklung nicht notwendigerweise diejenigen Wege geht, die sich bei nachträglicher Analyse der Ausgangsposition als sachlich plausibel oder gar mehr oder weniger zwangsläufig darstellen. Um das Begehen eines von den bisher beschrittenen Wegen abweichenden Lösungswegs - hier die Formulierung einer Lösung für einen Wirkstoff, der bekanntermaßen in dieser Formulierung Stabilitätsprobleme aufwies und bis dahin auch in dieser Form nicht existierte - nicht nur als möglich, sondern dem Fachmann nahegelegt anzusehen,

bedarf es - abgesehen von dem hier nicht vorliegenden Fall, in dem es für den Fachmann auf der Hand liegt, was zu tun ist - in der Regel zusätzlicher, über die Erkennbarkeit des technischen Problems hinausreichender Anstöße, Anregungen, Hinweise oder sonstiger Anlässe dafür, die Lösung des technischen Problems auf dem Weg der Erfindung zu suchen (BGH GRUR 2009, 746 - Betrieb einer Sicherheitseinrichtung). Der Fachmann hatte angesichts der vorliegenden Sachlage gerade keine Veranlassung, hier trotz der zu erwartenden Stabilitätsprobleme statt einer Suspensionsformulierung eine Lösungsformulierung zu suchen, obwohl Anregungen und Hinweise nur in Bezug auf einen anderen, nicht als instabil geltenden Wirkstoff existierten und nicht stattdessen den naheliegenden und erfolgversprechenden Weg einer Verbesserung der Suspension einzuschlagen.

Zu berücksichtigen ist ferner, dass der Durchschnittsfachmann auch weitere Formulierungen gemäß der Roten Liste KW1 in Betracht gezogen hätte, z. B. Pulverformulierungen des Wirkstoffs, oder Suspensionsformulierungen bzw. Lösungsformulierungen mit stabilisierenden Zusätzen zur Verabreichung mit Verneblern, und deshalb um so weniger Veranlassung hatte, die Formulierung als Lösung trotz der zu erwartenden Schwierigkeiten vorzuziehen, sondern nach Lösungsmöglichkeiten zu suchen, bei denen diese Schwierigkeiten nicht in dem Maß zu erwarten waren.

Auch der von der Klägerin in der mündlichen Verhandlung vertretene Auffassung, dass die Druckschrift TM6 zur streitpatentgemäßen Lösung der Aufgabe anrege, kann der Senat sich nicht anschließen. TM6 betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend einen pharmazeutischen Wirkstoff in einer Lösung von verflüssigtem HFA 134a oder HFA 227 als Treibmittel und einem Träger zur Verabreichung in Aerosolform in einem Dosierbehälter, der zumindest zum Teil aus Polyester besteht. Als Träger für den Wirkstoff kann dabei bevorzugt Ethanol eingesetzt werden. Dabei wurde gefunden, dass HFA 134a und HFA 227 in Kombination mit vielen pharmazeutischen Wirkstoffen verwendet werden können, ohne diese zu zersetzen oder deren physiologische Wirksamkeit zu verringern. TM6 umfasst neben Lösungen der Wirkstoffe auch Zusammensetzungen, bei denen

der Wirkstoff nur in teilweise gelöster Form vorliegt. Unter einer Vielzahl der Wirkstoffe wird auch Budesonid aufgelistet. Eine spezielle Zusammensetzung mit einer Budesonidlösung wird in TM6 jedoch nicht beschrieben und deren Stabilität folglich auch nicht untersucht. Die Ausführungsbeispiele betreffen nämlich Lösungen von Beclometason-Dipropionat (BDP), Mupirocin, Isosorbid-Dinitrat, Cromoglycat, Domperidon, Salbutamol, Xylometazolin, Miconazol und Benzocain. Ausgehend von TM6 hat der Fachmann auch deshalb keine Veranlassung nach anderen Materialien für Druckgasbehälter als Polyester zu suchen, denn TM6 befasst sich mit dem Problem, dass Aerosolzusammensetzungen mit Wirkstoffen, Lösungsmitteln und HFA 134a oder HFA 227 ein Quellen von Plastikmaterialien bewirken und löst dieses Problem durch den Einsatz von Polyester (Ansprüche 1, 3, 17, Beispiele 1 bis 11, S. 1 Z. 22 bis 24, S. 2 Z. 12 bis 20, S. 8 Z. 12 bis S. 9 Z. 22). Der Druckschrift TM6 kann also der Fachmann nicht entnehmen, gerade die in TM10 angesprochenen Stabilitätsprobleme von Budesonidlösungen in MDIs durch den Einsatz bestimmter ausgewählter Behältermaterialien zu lösen. Ausgehend von der Lehre der TM10, dass Budesonidlösungen in Aerosolformulierungen für MDIs instabil sind, würde der Fachmann vielmehr keine Budesonidlösungen sondern Budesonidsuspensionen unter den Ausführungsformen der TM6 subsumieren.

TM22 beschäftigt sich mit MDIs (metered-dose inhalators) für die Anwendung mit Hydrofluoralkantreibmitteln, die mit einer inerten organischen Beschichtung, wie einem Phenol-Epoxy-Harz beschichtet sind, und befasst sich hauptsächlich mit der Adsorption von Wirkstoffen insbesondere aus Suspensionen an den Behälterwandungen (vgl. S. 195 re. Sp. bis S. 196 li. Sp. Abs. 1 und S. 198 li. Sp. Abs. 1). Aus TM13 geht lediglich hervor, dass im Anspruch 1 des Streitpatent verwendete MDIs zum Prioritätszeitpunkt lieferbar waren. Diese wird auch im Streitpatent eingeräumt (TM3 Abs. [0031, 0033]). Ein Bezug zu Budesonidlösungen wird von diesen Entgegenhaltungen im Gegensatz zur Auffassung der Klägerin nicht hergestellt.

Die in der mündlichen Verhandlung nicht mehr in Betracht gezogene Druckschrift TM8 liefert ebenfalls keine Anregung zur streitpatentgemäßen Lösung der Auf-

gabe. Diese Druckschrift führt vielmehr vom Gegenstand des Streitpatents weg, da nach der Lehre von TM8 treibgasfreie Aerosole treibgashaltige Dosieraerosole ersetzen sollen. Die TM8 beschreibt nämlich Arzneimittelzubereitungen in Form von stabilen ethanolischen Wirkstofflösungen zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole, die mit Verneblern verabreicht werden. Gemäß TM8 können durch die Verwendung von ethanolischen Wirkstofflösungen in Kombination mit Verneblern wesentlich bessere inhalierfähige Teilchenspektren generiert werden, als dies bei treibgashaltigen Dosieraerosolen der Fall ist. Unter den in Betracht gezogenen Wirkstoffgruppen werden auch Steroide und dabei unter anderem Budesonid genannt. Die Lagerstabilität gerade ethanolischer Flunisolid- oder Budesonidlösungen wird durch Zusatz einer organischen oder anorganischen Säure vorzugsweise in Kombination mit einem Komplexbildner verbessert. Über die Stabilität von treibgashaltigen Dosieraerosolen mit Budesonid als Wirkstoff findet sich in TM8 jedoch keine Aussage (Ansprüche 1, 10, 15, i. V. m. S 1 Abs. 4, S: 2 Abs. 5 bis S: 4 Abs. 1 und Abs. 6 bis S: 5 unten).

Die weiteren Entgegenhaltungen liegen vom Gegenstand des Streitpatents weiter entfernt und wurden in der mündlichen Verhandlung auch nicht mehr in Betracht gezogen.

Nach alledem wird also der Gegenstand des Patentanspruchs 1 des Streitpatents vom Stand der Technik nicht nahegelegt. Die Auffassung des Senats wird bestätigt durch die übereinstimmende Bewertung, welche auch das LG Düsseldorf im Urteil des vom 18. März 2008 (KW8) und die Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts im Beschluss vom 25. Januar 2008 (TM16) geäußert haben.

3. Der Gegenstand des Patentanspruchs 12 betrifft die Verwendung der mit Druck beaufschlagten Dosierinhalatoren nach den Patentansprüchen 1 bis 11 zur Verhinderung des chemischen Abbaus des aktiven Ingredienz. Diese Verwendung wird ebenfalls aus den vorstehenden Gründen vom Stand der Technik nicht nahegelegt und erfüllt alle Patentierungsvoraussetzungen.

4. Die verteidigten veröffentlichten Patentansprüche 1 und 12 haben daher Bestand. Mit ihnen haben die auf den Patentanspruch 1 rückbezogenen, vorteilhafte Ausführungsformen betreffenden Patentansprüche 2 bis 11 ebenfalls Bestand.

III.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 Satz 2 1. Halbs. PatG i. V. m. § 91 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.

Engels

Harrer

Dr. Proksch-Ledig

Dr. Gerster

Dr. Münzberg

Pr