

**Interner Verteilerschlüssel:**

- (A) [ - ] Veröffentlichung im ABl.
- (B) [ - ] An Vorsitzende und Mitglieder
- (C) [ - ] An Vorsitzende
- (D) [ X ] Keine Verteilung

**Datenblatt zur Entscheidung  
vom 18. März 2014**

**Beschwerde-Aktenzeichen:** T 1190/10 - 3.3.07

**Anmeldenummer:** 03745193.7

**Veröffentlichungsnummer:** 1492513

**IPC:** A61K9/72, A61K31/46

**Verfahrenssprache:** DE

**Bezeichnung der Erfindung:**

HFA-SUSPENSIONSFORMULIERUNGEN ENTHALTEND EIN ANTICHOLINERGİKUM

**Patentinhaber:**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

**Einsprechender:**

NORTON HEALTHCARE LIMITED

**Relevante Rechtsnormen:**

VOBK Art. 12(2), 12(4), 13(1), 13(3)

EPC Art. 114(2), 54, 56

**Schlagwort:**

Spät eingereichte Beweismittel

Neuheit - (ja)

Erfinderische Tätigkeit - nicht naheliegende Alternative



**Beschwerdekammern  
Boards of Appeal  
Chambres de recours**

European Patent Office  
D-80298 MUNICH  
GERMANY  
Tel. +49 (0) 89 2399-0  
Fax +49 (0) 89 2399-4465

**Beschwerde-Aktenzeichen: T 1190/10 - 3.3.07**

**E N T S C H E I D U N G  
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.07  
vom 18. März 2014**

**Beschwerdeführer:** NORTON HEALTHCARE LIMITED  
(Einsprechender) Regent House  
5-7 Broadhurst Gardens  
Swiss Cottage  
London NW6 3RZ (GB)

**Vertreter:** Gillard, Richard Edward  
Elkington and Fife LLP  
Thavies Inn House  
3-4 Holborn Circus  
London EC1N 2HA (GB)

**Beschwerdegegner:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
(Patentinhaber) Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein (DE)

**Vertreter:** HOFFMANN EITLE  
Patent- und Rechtsanwälte  
Arabellastrasse 4  
81925 München (DE)

**Angefochtene Entscheidung:** **Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts, die am 4. März 2010 zur Post gegeben wurde und mit der der Einspruch gegen das europäische Patent Nr. 1492513 aufgrund des Artikels 101 (2) EPÜ zurückgewiesen worden ist.**

**Zusammensetzung der Kammer:**

**Vorsitzender:** D. Semino  
**Mitglieder:** R. Hauss  
D. T. Keeling

## Sachverhalt und Anträge

I. Die vorliegende Beschwerde richtet sich gegen die in der mündlichen Verhandlung vom 2. Februar 2010 verkündete und am 4. März 2010 zur Post gegebene Entscheidung der Einspruchsabteilung, den Einspruch gegen das europäische Patent Nr. 1 492 513 zurückzuweisen.

II. Die erteilte Fassung des Streitpatents enthält neun Ansprüche.

Die unabhängigen Ansprüche 1 und 8 haben den folgenden Wortlaut:

"1. Suspensionen des kristallinen Tiotropiumbromid-Monohydrats in den Treibgasen HFA 227 und/oder HFA 134a, gegebenenfalls in Mischung mit einem oder mehreren weiteren Treibgasen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Propan, Butan, Pentan, Dimethylether,  $\text{CHClF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_3$ , Isobutan, Isopentan und Neopentan, wobei Tiotropiumbromid als einziger Wirkstoff enthalten ist."

"8. Verwendung einer Suspension gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, bevorzugt zur Herstellung eines Arzneimittels zur inhalativen oder nasalen Behandlung von Erkrankungen, in denen Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen entfalten können."

III. Gegen die Erteilung des Patents wurde ein Einspruch eingelegt. Als Einspruchsgründe wurden fehlende Neuheit und fehlende erfinderische Tätigkeit unter Artikel 100 a) EPÜ angeführt.

IV. Im Verlauf des Einspruchsverfahrens wurden unter anderem die folgenden Veröffentlichungen genannt:

**D1:** WO 02/36106 A2

**D4:** WO 02/38154 A1

**D7:** WO 02/30928 A1

**D10:** WO 03/078429 A1

**D15:** Pharmaceutical Research, 12(7), 945-954 (1995)

**D16:** WO 00/07567 A1

**D17:** US 6 475 467 B1

**D18:** Ethanolamine Oleate injection BP (UCB Pharma Ltd), updated on 15/09/2005, <http://www.emc.medicines.org.uk>

**D19:** Dermal Cream, Dermal Laboratories Limited, updated on 24/03/2009, <http://www.emc.medicines.org.uk>

**D20:** WO 00/69468 A1

**D21:** CA 2 368 583 A1

**D22:** L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea & Febiger, Philadelphia, 3. Aufl. 1986, Kapitel 8

**D23:** M.E. Aulton: Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, Churchill Livingstone, 1988, Kapitel 13

**D24:** Acta Pharm. Jugosl. 40, 71-94 (1990)

**D25:** FDA Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances, 44-49 (1989)

**D26:** The Rules governing Medicinal Products in the European Community, Band III, 11-20 (1989)

**D27:** Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5. Aufl. 1989, Pearson Education Ltd., 135-153

Die Entgegenhaltungen D1, D4, D7, D10 und D15 wurden zusammen mit der Einspruchsbegründung eingereicht.

Die Entgegenhaltungen D16 bis D27 wurden nach Ablauf der Einspruchsfrist, aber vor Ablauf der gemäß

Regel 116(1) EPÜ gesetzten Frist, zwei Monate vor der mündlichen Verhandlung im Einspruchsverfahren eingereicht. Daraufhin wurden D16 und D20 in das Verfahren aufgenommen, die Entgegenhaltungen D17 bis D19 und D21 bis D27 wurden dagegen von der Einspruchsabteilung nicht zugelassen.

- V. Während des Einspruchsverfahrens legte die Patentinhaberin mit Schreiben vom 28. März 2008 außerdem einen Versuchsbericht vor.
- VI. In der angefochtenen Entscheidung kam die Einspruchsabteilung zu dem Ergebnis, dass der Gegenstand der Patentansprüche in der erteilten Fassung neu sei gegenüber der Offenbarung der Entgegenhaltungen D1, D4, D7 und D10. Um zu den beanspruchten Suspensionen zu gelangen, sei es jeweils erforderlich, mehrere Merkmale aus der Lehre der Entgegenhaltungen D1 und D4 auszuwählen. Ebenso fehle in den Entgegenhaltungen D7 und D10 eine unmittelbare und eindeutige Offenbarung einer Suspension von Tiotropiumbromid-Monohydrat in den Treibgasen HFA 227 und/oder HFA 134a.
- Als nächstliegender Stand der Technik wurde die Entgegenhaltung D16 angesehen. Diese beschreibe inhalierbare Aerosol-Suspensionen mikronisierter pharmazeutischer Wirkstoffe, die mit einem Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil stabilisiert würden, darunter insbesondere in Beispiel 7 eine Formulierung enthaltend Tiotropiumbromid, HFA 227 und HFA 134a. Im Unterschied dazu werde gemäß Anspruch 1 des Streitpatents das Monohydrat von Tiotropiumbromid eingesetzt, das laut Streitpatent für die beabsichtigte Anwendung besonders geeignet sein solle. Die inhalative Anwendung erfordere kleine Partikelgrößen und stabile Partikel. Die von der Patentinhaberin mit Schreiben vom 28. März 2008 vorgelegten Versuche belegten

die Stabilität von mikronisiertem Tiotropiumbromid-Monohydrat. Ausgehend von D16 bestehe die technische Aufgabe darin, alternative Aerosolsuspensionen bereitzustellen. Die Verwendung von Tiotropiumbromid-Monohydrat zur Lösung dieser Aufgabe werde im vorliegenden Stand der Technik und insbesondere durch die Entgegenhaltungen D16 und D20 nicht nahegelegt.

VII. Die Beschwerdeführerin (Einsprechende) legte gegen diese Entscheidung Beschwerde ein. Mit der Beschwerdebegründung nannte sie die folgenden Veröffentlichungen:

**D28:** Muscarinic Receptors in Airway Diseases, 236-243, Hrsg. J. Zaagsma et al., Birkhäuser Verlag, Basel 2001

**D29:** Biopharm. Drug Dispos. 22, 199-212 (2001)

Mit Schreiben vom 13. Dezember 2013 legte die Beschwerdeführerin außerdem die folgende Entgegenhaltung vor:

**D30:** EP 2 266 620 A2

VIII. Die Beschwerdegegnerin (Patentinhaberin) beantragte die Zurückweisung der Beschwerde und reichte mit Schreiben vom 11. Februar 2014 drei Hilfsanträge ein.

IX. In einer Mitteilung zur Vorbereitung der mündlichen Verhandlung erläuterte die Kammer ihre vorläufige Einschätzung bezüglich der Neuheit und der erfinderischen Tätigkeit. Unter anderem wies sie darauf hin, dass im Rahmen der Ermittlung der objektiven technischen Aufgabe zu entscheiden sein werde, ob der vorhandene Versuchsbericht als Beleg für eine unerwartete technische Wirkung dienen könne.

X. Mit Schreiben vom 11. März 2014 legte die Beschwerdegegnerin verschiedene Berechnungen sowie die folgenden Veröffentlichungen vor:

**D31:** Firmenbroschüre "Solkane" (undatiert)

**D32:** Chem. Pharm. Bull. 60, 593-597 (2012)

XI. Eine mündliche Verhandlung fand am 18. März 2014 statt.

XII. Die Argumente der Beschwerdeführerin können wie folgt zusammengefasst werden:

*Verspätetes Vorbringen*

Die US-Patentschrift D17, hervorgegangen aus der in deutscher Sprache abgefassten internationalen Anmeldung D16, solle als englischsprachiges Äquivalent von D16 lediglich als Übersetzungshilfe dienen. Daher gebe es keinen triftigen Grund, D17 nicht in das Verfahren zuzulassen. Die englischsprachige kanadische Anmeldung D21 sei in entsprechender Weise ergänzend zu der deutschsprachigen Entgegenhaltung D20 eingereicht worden.

Die Internet-Auszüge D18 und D19 stützten die Auffassung der Beschwerdeführerin zur Auslegung des Merkmals "als einziger Wirkstoff" im Streitpatent.

Da die Entgegenhaltung D16 nicht die Monohydrat-Form von Tiotropiumbromid offenbare, seien die Entgegenhaltungen D22 bis D27 erforderlich als Beleg für das allgemeine Wissen des Fachmanns, das ihn ausgehend von D16 zur Suche nach weiteren festen Formen von Tiotropiumbromid veranlassen und dabei zwangsläufig auch zum Monohydrat führen würde. Anders als in der angefochtenen Entscheidung behauptet, werde dieses allgemeine Fachwissen nicht irrelevant, nur weil Tiotropiumbromid-Monohydrat bereits aus der Entgegenhaltung D20 bekannt sei. Die Einspruchsabteilung habe daher ihr Ermessen in der Frage der Zulassung dieser Entgegenhaltungen nicht korrekt ausgeübt.

In der mündlichen Verhandlung vor der Einspruchsabteilung habe die Beschwerdegegnerin erstmals vorgetragen, in der Entgegenhaltung D20 sei Tiotropiumbromid-Monohydrat nicht offenbart. Für den Fall, dass sich die Beschwerdekammer dieser Auffassung anschließen sollte, habe die Beschwerdeführerin daher mit ihrer Beschwerdebegündung ergänzend die vorveröffentlichte Entgegenhaltung D29 eingereicht, welche eindeutig die Monohydrat-Form offenbare und damit *prima facie* relevant sei. Im Zusammenhang mit der Diskussion um den Offenbarungsgehalt von D20 belege die Veröffentlichung D28, dass die Struktur von Tiotropiumbromid zum Prioritätsdatum des Streitpatents bekannt war.

Die von der Entgegenhaltung D20 abgeleitete europäische Teilanmeldung D30, die in Anspruch 1 Tiotropiumbromid-Monohydrat beanspruche, müsse als *prima facie* relevant im Hinblick auf die Auslegung von D20 gelten.

Die mit Schreiben der Beschwerdegegnerin vom 11. März 2014 erfolgte Vorlage einiger Berechnungen sowie der Dokumente D31 und D32 sei nicht als unmittelbare Reaktion auf eine Mitteilung der Kammer zu werten, da sich die Sachlage durch die besagte Mitteilung nicht geändert habe. Es handle sich vielmehr um eine verspätete Reaktion der Beschwerdegegnerin auf einen längst bekannten Einwand. Die Beschwerdeführerin sehe sich durch das verspätete Vorbringen eine Woche vor der mündlichen Verhandlung im Nachteil, da es um einen technisch komplexen Zusammenhang gehe und ihr nicht genug Zeit zur Verfügung gestanden habe, um die vorgelegten Daten und Argumente im Hinblick auf deren wissenschaftliche Stichhaltigkeit zu prüfen. Die Dokumente D31 und D32 leisteten dabei keinen wesentlichen Beitrag zum Verständnis.

### *Neuheit*

Dem Gegenstand von Anspruch 1 des Streitpatents fehle die Neuheit gegenüber den Entgegenhaltungen D1, D4, D7 und D10, die Arzneimittelzubereitungen mit Tiotropiumbromid-Monohydrat offenbarten.

Zwar sehe die technische Lehre der Entgegenhaltung D1 die kombinierte Applikation von Tiotropiumsalz und einem weiteren Wirkstoff vor, die Wirkstoffe könnten dabei aber auch getrennt in zwei separaten Darreichungsformen vorliegen, so dass mit dieser Ausführungsform Zubereitungen mit Tiotropiumsalz als einzigem Wirkstoff offenbart seien. Die in Anspruch 1 des Streitpatents definierten weiteren Merkmale seien im übrigen sämtlich bevorzugte Merkmale gemäß der Lehre von D1, so dass ihre Kombination im Rahmen von D1 keine echte Mehrfachauswahl darstelle. Die gleiche Situation ergebe sich im Falle der inhaltlich ähnlichen Entgegenhaltung D4.

Die Entgegenhaltung D7 offenbare Tiotropiumbromid-Monohydrat als eine für Arzneimittelzubereitungen geeignete stabile Kristallform von Tiotropiumbromid. Durch Hinweis auf die bekannte Applikation von Tiotropiumbromid als Inhalationsaerosol mit HFA 227 und/oder HFA 134a als Treibgas (vgl. D7: Seite 1, Absatz 4) sei in D7 somit auch die Verwendung des Monohydrats in solchen Zubereitungen als mögliche Ausführungsform offenbart, da die Offenbarung der Eignung als Anwendungsempfehlung zu verstehen sei. Der gleiche Sachverhalt liege bei der Entgegenhaltung D10 vor.

### *Erfinderische Tätigkeit*

Nächstliegender Stand der Technik sei die in Beispiel 7 der Entgegenhaltung D16 beschriebene Zubereitung, von welcher sich die in Anspruch 1 des Streitpatents definierten Suspensionen nur durch die Anwesenheit von

Tiotropiumbromid-Monohydrat anstelle einer nicht näher spezifizierten Form vom Tiotropiumbromid unterschieden.

Der im Einspruchsverfahren vorgelegte Versuchsbericht stelle keinen korrekten Vergleich mit dem nächstliegenden Stand der Technik D16 dar und sei nicht relevant für den beanspruchten Gegenstand, weil er lediglich den Einfluss der Luftfeuchtigkeit auf das trockene Wirkstoffpulver zeige. Die Stabilität der Partikel in einer Treibgas-Suspension sei dagegen nicht untersucht worden. Im übrigen werde die Stabilität als technische Aufgabe in der dem Streitpatent zugrundeliegenden Anmeldung gar nicht erwähnt. Schon deshalb könnten Stabilitätseffekte nicht zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit herangezogen werden.

Da kein Beleg für eine überraschende technische Wirkung vorliege, bestehe die technische Aufgabe ausgehend von D16 in der Bereitstellung weiterer Suspensionen von Tiotropiumbromid.

Tiotropiumbromid-Monohydrat sei als eine kristalline Form von Tiotropiumbromid aus den Entgegenhaltungen D20 und D29 bekannt gewesen. Sein Einsatz in Suspensionsformulierungen sei für den Fachmann zur Lösung der technischen Aufgabe daher naheliegend gewesen.

XIII. Die Argumente der Beschwerdegegnerin können wie folgt zusammengefasst werden:

*Verspätetes Vorbringen*

Die Dokumente D17 bis D19 und D21 bis D27 seien bereits im Einspruchsverfahren mangels Relevanz nicht zugelassen worden. Die Beschwerdeführerin beziehe sich auch im Beschwerdeverfahren noch auf diese Veröffentlichungen, habe jedoch in ihrer Beschwerdebegründung und auch im weiteren Verlauf des Verfahrens versäumt zu erläutern, weshalb die Ermessensentscheidung der

Einspruchsabteilung, diese Dokumente nicht zuzulassen, fehlerhaft gewesen sein sollte. Da den betreffenden Dokumenten nach wie vor die Relevanz fehle, seien sie nicht zu berücksichtigen.

Die in der Beschwerdebegründung erstmals genannten Entgegnungen D28 und D29 und die mit Schreiben der Beschwerdeführerin vom 13. Dezember 2013 vorgelegte Entgegnung D30 besäßen ebenfalls keine besondere Relevanz. Die Beschwerdeführerin habe auch nicht stichhaltig begründet, warum diese Entgegnungen nicht schon früher hätten eingereicht werden können.

Die von der Beschwerdegegnerin mit Schreiben vom 11. März 2014 vorgelegten Berechnungen und die unterstützend eingereichten Dokumente D31 und D32 stellten dagegen eine unmittelbare Reaktion auf die Mitteilung der Beschwerdekammer dar, wonach sich die Frage stelle, ob im Rahmen des Aufgabe-Lösungs-Ansatzes der vorhandene Versuchsbericht als Beleg für eine unerwartete technische Wirkung geeignet sei. Die Beschwerdeführerin habe zuvor im gesamten Verfahren keine detaillierte technisch fundierte Argumentation präsentiert, die die Relevanz dieses Versuchsberichts ernsthaft hätte in Zweifel ziehen können. Zur näheren Erläuterung der bereits bekannten Argumentation der Beschwerdegegnerin werde in dem besagten Schreiben vom 11. März 2014 ausgehend von der inhärenten Offenbarung des Streitpatents und unter Berücksichtigung von allgemeinem Fachwissen eine leicht nachvollziehbare rechnerische Abschätzung vorgelegt. Es gehe dabei weder um neue Daten noch um einen neuen Faktenvortrag.

#### *Neuheit*

Die obligatorischen Merkmale der in Anspruch 1 des Streitpatents definierten Suspensionen seien in keiner der Entgegnungen D1, D4, D7 und D10 eindeutig und

unmittelbar als Kombination offenbart. Insbesondere sei Tiotropiumbromid-Monohydrat in diesen Entgegenhaltungen nur im Zusammenhang mit Inhalationspulver-Zubereitungen offenbart, aber nicht als Suspension.

#### *Erfinderische Tätigkeit*

Die beanspruchten Suspensionen unterschieden sich von der in Beispiel 7 der Entgegenhaltung D16 offenbarten Suspension dadurch, dass erstens neben Tiotropiumbromid kein weiterer Wirkstoff enthalten sei und dass zweitens das Tiotropiumbromid in der Form des kristallinen Tiotropiumbromid-Monohydrats eingesetzt werde.

Die Abwesenheit weiterer Wirkstoffe biete den Vorteil, dass der Organismus des Anwenders nicht unnötig mit pharmakologisch aktiven Substanzen belastet werde.

Die Verwendung der Monohydrat-Form biete gegenüber dem gemäß D16 verwendeten Tiotropiumbromid den Vorteil einer besseren Stabilität der Wirkstoffpartikel gegen Feuchtigkeit. Diese technische Wirkung sei durch den mit Schreiben vom 28. März 2008 vorgelegten Versuchsbericht glaubhaft belegt worden.

Somit sei die technische Aufgabe in der Bereitstellung verbesserter HFA-Suspensionen von Tiotropiumbromid zu sehen. Die Aufgabe werde durch die beanspruchten Suspensionen gelöst, die als einzigen Wirkstoff Tiotropiumbromid in Form des Monohydrats enthielten.

Diese Lösung sei im Lichte der Entgegenhaltungen D16, D20 und D29 nicht naheliegend.

Da gemäß der technischen Lehre von D16 Nedocromil eine wesentliche Komponente zur Stabilisierung der Suspension sei, würde es der Fachmann nicht in Erwägung ziehen, diesen weiteren Wirkstoff aus der Formulierung gemäß Beispiel 7 von D16 wegzulassen. Die Entgegen-

haltung D16 enthalte auch keinen Hinweis auf das Monohydrat von Tiotropiumbromid.

Die Entgegenhaltung D20 enthalte keine eindeutige Offenbarung von Tiotropiumbromid-Monohydrat und könne daher dem Fachmann keinen Hinweis auf die Monohydrat-Form oder deren Vorteile liefern.

Die Entgegenhaltung D29 offenbare zwar Tiotropiumbromid-Monohydrat, jedoch nicht im Zusammenhang mit Suspensions-Aerosolen. Vielmehr werde der Wirkstoff gemäß D29 in einem wässrigen Medium gelöst. Vorteilhaftige Wirkungen von Tiotropiumbromid-Monohydrat im Vergleich mit Tiotropiumbromid, insbesondere im Hinblick auf die Lagerstabilität, ließen sich jedenfalls der technischen Lehre von D29 nicht entnehmen.

- XIV. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des europäischen Patents Nr. 1 492 513.
- XV. Die Beschwerdegegnerin beantragte die Zurückweisung der Beschwerde und hilfsweise die Aufrechterhaltung des Streitpatents auf der Grundlage eines der mit Schreiben vom 11. Februar 2014 vorgelegten Hilfsanträge 1 bis 3.

## **Entscheidungsgründe**

- 1. Verspätetes Vorbringen
  - 1.1 D17 bis D19 und D21 bis D27
    - 1.1.1 Die von der Einspruchsabteilung nicht zugelassenen Entgegenhaltungen D17 bis D19 und D21 bis D27 wurden in der Beschwerdebegründung erneut zitiert. Daher muss über ihre Zulassung in das Beschwerdeverfahren entschieden werden. Artikel 12(4) der Verfahrensordnung

der Beschwerdekammern (VOBK; ABl. EPA 2007, 536) stellt es in das Ermessen der Kammer, Beweismittel nicht zuzulassen, die bereits im erstinstanzlichen Verfahren nicht zugelassen worden sind.

- 1.1.2 Aus den Unterlagen des Einspruchsverfahrens lässt sich nicht entnehmen, dass die Beschwerdeführerin einen besonderen Grund für die verspätete Vorlage der Entgegnungen D16 bis D27 angegeben hätte. Die Einspruchsabteilung sah die Entgegnungen D17 bis D19 und D21 bis D27 als nicht *prima facie* relevant für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit an und ließ sie deshalb nach Artikel 114(2) EPÜ nicht zum Verfahren zu.

Somit hat die Einspruchsabteilung wie in den Prüfungsrichtlinien vorgesehen das Kriterium der Relevanz auf die verspätet vorgelegten Dokumente angewendet (siehe die Richtlinien für die Prüfung im Europäischen Patentamt, E-VI,2 in der Fassung vom Dezember 2007). Sie hat damit ihr Ermessen nach Maßgabe der richtigen Kriterien ausgeübt.

- 1.1.3 Die Kammer ist aus den folgenden Gründen ebenfalls der Auffassung, dass den genannten Entgegnungen die unmittelbare Relevanz fehlt:

- Die Dokumente D17 und D21 sollten nach Aussage der Beschwerdeführerin ihr lediglich als Übersetzungshilfe für die Entgegnungen D16 bzw. D20 dienen. D17 und D21 liefern demzufolge keinen eigenständigen Beitrag, der über den Inhalt von D16 und D20 hinausginge, und sind damit als redundant anzusehen. Zu D17 ist weiterhin festzustellen, dass es sich um ein US-Patent handelt, das nach dem Prioritätsdatum der dem Streitpatent zugrundeliegenden Anmeldung veröffentlicht wurde und damit nicht zum für das Streitpatent relevanten Stand der Technik gehört.

- Die Internet-Fundstellen D18 und D19 sollten das Argument der Beschwerdeführerin stützen, dass auch das Streitpatent ebenso wie D16 den Zusatz von Hilfsstoffen vorsieht, die in anderem Kontext auch Wirkstoffe sein könnten, beispielsweise Ölsäure oder Isopropylmyristat (vgl. Absatz [0014] und Beispielformulierungen in der Patentschrift). Da die genannten Internet-Fundstellen sich einerseits auf Ethanolaminoleat für die intravenöse Anwendung und andererseits auf eine Hautsalbe enthaltend gleiche Mengen von Isopropylmyristat und Paraffin beziehen, lässt sich kein eindeutiger Bezug zu der Verwendung speziell von Ölsäure oder Isopropylmyristat als Arzneiwirkstoff, geschweige denn auf dem Gebiet der inhalativen Anwendungen, erkennen. D18 und D19, die ohnehin nachveröffentlicht sind, sind daher auch in gutachterlicher Funktion nicht *prima facie* relevant.

- Die Entgegenhaltungen D22 bis D27 beziehen sich nicht auf die Monohydrat-Form des Tiotropiumbromids, also das Unterscheidungsmerkmal des beanspruchten Gegenstands gegenüber D16, sondern enthalten lediglich sehr allgemeines, nicht unmittelbar relevantes Fachwissen. Wie bereits aus der Entgegenhaltung D15, die mit der Einspruchs begründung vorgelegt wurde, soll auch aus den nachträglich eingereichten Entgegenhaltungen D22 bis D26 nach Angabe der Beschwerdeführerin hervorgehen, dass der Fachmann vor der Formulierung eines Arzneimittels die unterschiedlichen festen Formen eines Wirkstoffs charakterisieren würde und daher routinemäßig die Existenz von Polymorphen sowie Hydraten prüfen würde. Diese Entgegenhaltungen steuern daher im Vergleich mit D15 nichts Neues bei und sind jedenfalls nicht relevanter als die Entgegenhaltung D29, die zeigt, dass Tiotropiumbromid-Monohydrat zum Prioritätsdatum des Streitpatents bekannt war. Die Entgegen-

haltungen D23 und D27 sollen belegen, dass Wasser ein gängiges Lösungsmittel für die Kristallisation ist. Diese Tatsache ist allgemein bekannt, und ihr fehlt ebenfalls die unmittelbare Relevanz.

1.1.4 Aus diesen Gründen werden die Entgegenhaltungen D17 bis D19 und D21 bis D27 in Anwendung des Ermessens der Kammer unter Artikel 12(4) VOBK nicht in das Verfahren zugelassen.

1.2 D28 und D29

1.2.1 Die Veröffentlichungen D28 und D29 wurden von der Beschwerdeführerin mit der Beschwerdebegründung erstmals genannt, wobei D28 nicht zusammen mit der Beschwerdebegründung vorgelegt, aber auf Nachfrage später mit Schreiben vom 4. März 2014 nachgereicht wurde (Artikel 12(2) und 12(2)b) VOBK).

1.2.2 Die Entgegenhaltung D20 wurde von der Beschwerdeführerin zwei Monate vor der Verhandlung im Einspruchsverfahren eingereicht, um zu belegen, dass Tiotropium-Monohydrat im Stand der Technik für die inhalative Anwendung bekannt war. D20 wurde von der Einspruchsabteilung als relevant für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit angesehen und in das Verfahren zugelassen. Nachdem in der Einspruchsverhandlung Zweifel an der Eindeutigkeit der Offenbarung von Tiotropium-Monohydrat in D20 diskutiert wurden (vgl. die angefochtene Entscheidung, Punkt 5.4 der Entscheidungsgründe), war davon auszugehen, dass diese Thematik auch im Beschwerdeverfahren zur Sprache kommen würde.

Diese neue Entwicklung zu Ende des Einspruchsverfahrens veranlasste die Beschwerdeführerin zu dem Versuch, mit Hilfe der zusätzlichen Dokumente D28 und D29 ihre Position weiter zu untermauern. D28 soll im Rahmen der

Auslegung von D20 als Beleg dafür dienen, dass die Strukturformel von Tiotropiumbromid zum Prioritätsdatum des Streitpatents bekannt war. Bei D29 handelt es sich um eine weitere vorveröffentlichte Entgegenhaltung, die die medizinische Verwendung von Tiotropiumbromid-Monohydrat betrifft.

- 1.2.3 Vor der Einspruchsverhandlung war für die Beschwerdeführerin nicht unbedingt abzusehen, dass es erforderlich sein könnte, zusätzliche Dokumente ergänzend zu D20 oder als Ersatz für D20 einzureichen. Es lag also ein konkreter Anlass im Verfahrensablauf für die Vorlage der Veröffentlichungen D28 und D29 zu dem gewählten Zeitpunkt vor. Im übrigen sind die Erfordernisse nach Absatz 12(2) VOBK erfüllt.

Somit sind die Veröffentlichungen D28 und D29 gemäß Artikel 12 VOBK im Beschwerdeverfahren zu berücksichtigen.

- 1.3 Dokumente D30 bis D32 und Vorbringen der Beschwerdegegnerin vom 11. März 2014

- 1.3.1 Die von einer aus der Entgegenhaltung D20 hervorgegangenen europäischen Anmeldung abgeleitete Teilanmeldung D30, die 2010 veröffentlicht wurde, wurde von der Beschwerdeführerin mit Schreiben vom 13. Dezember 2013 vorgelegt. Ein Grund für das späte Vorbringen erst kurz vor der mündlichen Verhandlung im Beschwerdeverfahren wurde nicht genannt.

Anmelderin für die Entgegenhaltungen D20 und D30 ist die Beschwerdegegnerin. Anspruch 1 von D30, der auf "Tiotropium BR" gerichtet ist, soll nach Meinung der Beschwerdeführerin belegen, dass die Beschwerdegegnerin, im Gegensatz zu ihrem Vorbringen im aktuellen Beschwerdeverfahren, tatsächlich der Auffassung war, in

D20 sei Tiotropiumbromid-Monohydrat als eigenständige Substanz offenbart.

Eine möglicherweise aus taktischen Gründen in einem anderen Verfahren eingereichte Anmeldung der Beschwerdegegnerin kann zur Auslegung des Wortlauts in D20 aber nichts beitragen. Im übrigen ließe sich aus dem in den Ansprüchen 1 und 2 von D30 gewählten Wortlaut, weil dieser mit dem in D20 verwendeten Wortlaut völlig identisch ist, ohnehin keine neue Information ableiten (D20: Seite 7, Zeilen 20 bis 22; Seite 10: dritte Zeile von unten).

Da von der Entgegenhaltung D30 aus den genannten Gründen keine zusätzlichen Erkenntnisse zu erwarten waren, hat die Kammer entschieden, ihr Ermessen gemäß Artikel 13(1) VOBK und Artikel 114(2) EPÜ dahingehend auszuüben, die Entgegenhaltung D30 nicht in das Verfahren zuzulassen.

- 1.3.2 Mit Schreiben vom 11. März 2014 legte die Beschwerdegegnerin als ergänzende Beweismittel zu dem vorhandenen Vergleichsversuch verschiedene Berechnungen sowie die Entgegenhaltungen D31 und D32 vor.

Sie machte geltend, für eine Suspension in druckverflüssigtem Treibgas lasse sich ausgehend vom typischen Wassergehalt der Treibgase ein Partialdruck von Wasser berechnen, der in der gleichen Größenordnung liege wie der Wasserdampf-Partialdruck in dem vorgelegten Vergleichsversuch, welcher mit unter kontrollierten atmosphärischen Bedingungen gelagerten Pulvern durchgeführt worden war. Somit wirke in der Suspension Feuchtigkeit in gleicher Weise auf die Partikel ein. Das Dokument D31 solle dabei den typischen Wassergehalt der Treibgase belegen; das nachveröffentlichte Dokument D32 solle zeigen, dass der Wassergehalt einen Einfluss auf treibgashaltige Suspensions-Aerosole habe.

Die Eingabe der Beschwerdegegnerin kann nicht als Reaktion auf den zur Vorbereitung auf die mündliche Verhandlung ergangenen Bescheid der Kammer angesehen werden, da die Beschwerdeführerin bereits im Einspruchsverfahren und in der Beschwerdebegründung vorgetragen hatte, der vorhandene Versuchsbericht könne nicht als Beleg für eine unerwartete technische Wirkung dienen. Die Kammer stellte in ihrem Bescheid lediglich fest, dass über diese Frage zu entscheiden sei, was nicht als Veränderung der Sachlage aufgefasst werden kann. Somit war das verspätete Vorbringen der Beschwerdegegnerin nicht vom Ablauf des Verfahrens diktiert. Die Beschwerdeführerin machte geltend, ohne Verlegung der mündlichen Verhandlung könne ihr nicht zugemutet werden, den im Schreiben der Beschwerdegegnerin erstmals dargestellten Sachverhalt betreffend den Partialdruck zu bewerten und insbesondere die technische Relevanz der vorgelegten Berechnungen und Parameter für die Vorgänge in Suspensionsformulierungen zu analysieren.

In Anbetracht der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit sowie des Fehlens eines konkreten Anlasses für das späte Vorbringen hält die Kammer diesen Einwand für berechtigt und hat deshalb in Anwendung von Artikel 13(1) und (3) VOBK sowie Artikel 114(2) EPÜ entschieden, die mit dem Schreiben der Beschwerdegegnerin vom 11. März 2014 vorgelegten Daten und die Dokumente D31 und D32 nicht in das Verfahren zuzulassen.

## 2. Neuheit

2.1 Die Entgegenhaltungen D1, D4, D7 und D10, die zum Stand der Technik gemäß Artikel 54(3) EPÜ gehören, wurden von der Beschwerdeführerin als neuheitsschädlich für den Gegenstand von Anspruch 1 des Streitpatents angesehen.

2.2 Die Entgegenhaltungen D1 und D4 beschreiben Kombinationspräparate aus einem Tiotropiumsalz, insbesondere Tiotropiumbromid, mit weiteren Wirkstoffen in Form von Steroiden (D1) oder Salmeterolsalzen (D4). Die zu kombinierenden Wirkstoffe können dabei gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in getrennten Darreichungsformen vorliegen (D1: Ansprüche 1 bis 4 und Seite 3, Zeilen 4 bis 9; D4: Ansprüche 1 bis 3 und Seite 6, Zeilen 3 bis 5).

Bei den in D1 und D4 vorgeschlagenen Präparaten handelt es sich um Inhalationspulver, treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen oder um treibgashaltige Inhalationsaerosole mit gelösten oder dispergierten Wirkstoffen (D1: Ansprüche 10, 11, 15, 20 und Seite 2, Zeilen 29 bis 37; D4: Ansprüche 9, 10, 14, 19 und Seite 5, Zeilen 35 bis 36). Tiotropiumbromid-Monohydrat wird jedoch in beiden Entgegenhaltungen nur in Kombination mit der Ausführungsform als Inhalationspulver offenbart:

- In beiden Entgegenhaltungen wird festgestellt, dass kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat zur Herstellung der jeweiligen erfindungsgemäßen Inhalationspulver eingesetzt werden kann (D1: Seite 17: Zeilen 16 bis 19; D4: Seite 16: Zeilen 28 bis 31).

- Beide Entgegenhaltungen beschreiben mehrere Formulierungsbeispiele, darunter aber jeweils nur eines, bei welchem Tiotropiumbromid-Monohydrat eingesetzt wird. Dabei handelt es sich in beiden Fällen um ein Inhalationspulver, das Tiotropiumbromid-Monohydrat zusammen mit einem zweiten Wirkstoff enthält (D1: Seite 18: Beispiel A.3; D4: Seite 18: Beispiel A.3).

- Weiterhin werden bevorzugte Wirkstoffmengen von Tiotropiumbromid-Monohydrat und dem zweiten Wirkstoff angegeben, die pro Einmalgabe zu applizieren sind, dies

jedoch ohne Bezug auf eine bestimmte Darreichungsform (D1: Seite 5, Zeile 34 bis Seite 6, Zeile 8; D4: Seite 5, Zeilen 19 bis 30).

Daraus ergibt sich, dass eine Suspension von kristallinem Tiotropiumbromid-Monohydrat in den Treibgasen HFA 227 und/oder HFA 134a, oder in einer Mischung dieser Treibgase mit weiteren Treibgasen, in den Entgegenhaltungen D1 und D4 nicht unmittelbar und eindeutig offenbart ist.

2.3 Die Entgegenhaltung D7 betrifft kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat, dessen Herstellung und dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels.

In der Einleitung von D7 wird lediglich im Zusammenhang mit dem Hintergrund der Erfindung erwähnt, dass die Applikation des Wirkstoffs Tiotropiumbromid vorzugsweise auf inhalativem Wege erfolgt, wobei alternativ zur Verwendung von Inhalationspulvern mittels Pulverinhalatoren die Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen kann. Dazu zählen auch pulverförmige Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA 134a, HFA 227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten (D7: Seite 1, Zeilen 22 bis 28).

In dem die Beschreibung der Erfindung betreffenden Teil von D7 und in den Ansprüchen ist dagegen nur von Arzneimitteln im allgemeinen oder aber speziell von Inhalationspulvern die Rede (D7: Ansprüche 7 bis 10 und Seite 10: Zeilen 10 bis 26). Weder Suspensionen noch bestimmte Treibgase werden im Zusammenhang mit der Formulierung und Verabreichung von Tiotropiumbromid-Monohydrat erwähnt. Somit fehlt in D7 eine unmittelbare und eindeutige Offenbarung dieser Merkmalskombination.

2.4 Die Entgegenhaltung D10 betrifft kristalline Mikronisate von Tiotropiumbromid, insbesondere von Tiotropiumbromid-Monohydrat (D10: Seite 2, Zeilen 31 bis 35; Seite 4, Zeilen 9 bis 10).

Im einleitenden Teil von D10 findet sich zum Stand der Technik der gleiche Hinweis wie in D7 auf die bekannte Verabreichung von Tiotropiumbromid als Inhalationspulver oder als treibgashaltiges Inhalationsaerosol (D10: Seite 1, Absatz 3), ohne Erwähnung der Monohydrat-Form.

In der Beschreibung der Erfindung und in den Ansprüchen werden aber auch in der Entgegenhaltung D10 nur Arzneimittel und inhalierbare Zubereitungen im allgemeinen oder aber Inhalationspulver als spezielle Ausführungsform offenbart (D10: Ansprüche 6 bis 26; Seite 6, Zeile 23 bis Seite 10, Zeile 16; Seite 20: Beispiele E.2, E.3). Dagegen wird nicht erwähnt, dass die Mikronisate gemäß D10 in Treibgas suspendiert werden sollen.

2.5 Infolgedessen kommt die Kammer zu dem Ergebnis, dass keine der Entgegenhaltungen D1, D4, D7 und D10 unmittelbar und eindeutig die Kombination aller obligatorischen technischen Merkmale von Anspruch 1 des Streitpatents offenbart.

2.6 Somit ist der Gegenstand von Anspruch 1 neu gegenüber den genannten Entgegenhaltungen.

Das gleiche gilt für den Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 8, der die Verwendung einer Suspension gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels betrifft.

Alle anderen Ansprüche sind abhängige Ansprüche, deren Gegenstand infolgedessen ebenfalls als neu anzusehen ist.

### 3. Erfinderische Tätigkeit

#### *Streitpatent*

- 3.1 Das Streitpatent hat sich zum Ziel gesetzt, Suspensionen des Wirkstoffs Tiotropiumbromid zur Verfügung zu stellen, die in medizinischen HFA-Dosieraerosolen zur Anwendung kommen sollen. Um dies zu erreichen, wird kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat als einziger Wirkstoff in einem HFA-haltigen Treibgas suspendiert.

#### *Nächstliegender Stand der Technik*

- 3.2 Die Entgegenhaltung D16 wurde im Einspruchsverfahren als nächstliegender Stand der Technik betrachtet, da sie sich wie das Streitpatent mit Suspensionsformulierungen für medizinische Dosieraerosole befasst und in Beispiel 7 mikronisiertes Tiotropiumbromid in einem Suspensionsaerosol mit einem Treibgasgemisch aus HFA 227 und HFA 134a offenbart. Die Kammer sieht keinen Anlass, für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit einen anderen Ausgangspunkt zu wählen.
- 3.3 Gemäß der technischen Lehre von D16 werden in den dort beschriebenen Suspensionsformulierungen Salze von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge, insbesondere in subtherapeutischen Konzentrationen von 5 bis 100 µg pro Hub, als Hilfsstoffe zur Stabilisierung des eigentlichen Wirkstoffs bzw. der Suspension eingesetzt, um eine hohe Dosiergenauigkeit zu gewährleisten (D16: Ansprüche 1 und 18; Seite 7, Zeilen 1 bis 6; Seite 9, Zeilen 3 bis 26). Die Feuchtigkeitsempfindlichkeit der Wirkstoffe wird reduziert, und ihre Dispergierungseigenschaften werden verbessert. Dementsprechend können stabile Suspensionen bereitgestellt werden.

### *Unterscheidungsmerkmale*

3.4 Die in Beispiel 7 der Entgegenhaltung D16 beschriebene Suspension enthält 70 kg eines Treibgasgemischs von HFA 227 und HFA 134a, das mit 0,5 Gew.-% Ethanol versetzt wurde. Darin sind 20 g mikronisiertes Tiotropiumbromid und 10 g mikronisiertes Nedocromil-Natrium suspendiert. Diese Suspension wurde nach Homogenisieren in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

3.4.1 Auch wenn Anspruch 1 des Streitpatents breit formuliert und auf Suspensionen im allgemeinen gerichtet ist, so ergibt doch der gewählte Wortlaut "als Wirkstoff enthalten" im Kontext des Streitpatents nur dann einen Sinn, wenn man davon ausgeht, dass eine "als Wirkstoff enthaltene" Substanz erstens ein Arzneiwirkstoff ist und zweitens in der beanspruchten Suspension in ausreichender Konzentration enthalten ist, um bei der vorgesehenen Anwendungsart die betreffende arzneiliche Wirkung zu entfalten.

Bei Berücksichtigung der oben beschriebenen technischen Lehre der Entgegenhaltung D16 (vgl. Punkt 3.3) ist die Kammer der Auffassung, dass Nedocromil-Natrium in der Zubereitung gemäß Beispiel 7 von D16 nicht als Wirkstoff enthalten ist.

Dass Nedocromil-Natrium bekanntermaßen in höherer Konzentration auch als antiallergischer Wirkstoff eingesetzt werden kann (D16: Seite 7, Zeilen 6 bis 9, 28 bis 31; Seite 8, Zeilen 7 bis 9) ändert nichts an der obenstehenden Bewertung im Kontext der technischen Lehre von D16. Der Hinweis der Beschwerdegegnerin, die offenbarte absolute Menge von 10 g Nedocromil-Natrium sei jedenfalls eine therapeutisch wirksame Menge, lässt außer Acht, dass bei der Beurteilung der Frage, ob die

Substanz in der Suspension gemäß D16 "als Wirkstoff" enthalten ist, die mit einer Anwendung zu verabreichende Menge zu betrachten ist und nicht die in der gesamten hergestellten Charge enthaltene Menge. In der Entgegenhaltung D16 ist nirgends offenbart, dass eine Menge zu verabreichen sei, bei welcher eine therapeutische oder prophylaktische Wirkung von Nedocromil-Natrium auftritt. Diese Möglichkeit wird durch die technische Lehre von D16 vielmehr ausgeschlossen, da die Verabreichungsmenge obligatorisch im subtherapeutischen Bereich liegen muss. Gemäß Beispiel 7 von D16 wurde die Suspension außerdem in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt. Kleinere Teilmengen der Suspension, die einem Sprühstoß mit subtherapeutischer Menge von Nedocromil-Natrium entsprechen, sind damit über die beabsichtigte Anwendung mit Dosierventil im Kontext der technischen Lehre von D16 implizit offenbart.

- 3.4.2 Tiotropiumbromid wird dagegen laut D16 als niedrig dosierter Wirkstoff verwendet (D16: Anspruch 8; Seite 10: Zeilen 3 bis 7, 20; Seite 11, Absatz 2) und ist in der in Beispiel 7 beschriebenen Suspension in einer Konzentration von etwa 0,03 Gew.-% enthalten. Sie liegt damit innerhalb des im Streitpatent bevorzugten Bereichs, welcher mit 0,001 bis 0,8% Tiotropium angegeben wird (Streitpatent: Anspruch 2; Absätze [0009] und [0011]).
- 3.4.3 Die Suspensionen gemäß dem vorliegenden Anspruch 1 unterscheiden sich von der in Beispiel 7 von D16 beschriebenen Suspension somit allein dadurch, dass als Wirkstoff kristallines Tiotropiumbromid in der Form seines Monohydrats enthalten ist.

*Technische Aufgabe und Lösung*

- 3.5 Im Streitpatent wird nicht näher ausgeführt, worauf die Wahl des kristallinen Monohydrats beruht. Es wird lediglich angegeben (vgl. Absatz [0006] und [0010] der Patentschrift), dieses sei besonders gut für die Verwendung in den erfindungsgemäßen Treibgas-Suspensionen geeignet.
- 3.6 Als Beleg für eine überraschende technische Wirkung wurde der während des Einspruchsverfahrens mit Schreiben vom 28. März 2008 vorgelegte Versuchsbericht angeführt.
- Aus dem darin beschriebenen Versuch geht hervor, dass bei dreitägiger Lagerung von mikronisiertem Wirkstoff bei 40°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 75% die Partikelgröße von Tiotropiumbromid-Monohydrat nur geringfügig zunimmt, während bei Tiotropiumbromid eine deutliche Vergrößerung der Partikel zu beobachten ist. Hieraus ist zu schließen, dass bei den gewählten Bedingungen die Monohydrat-Form bezüglich der Partikelgröße eine verbesserte Stabilität gegenüber der Einwirkung von Feuchtigkeit aufweist.
- 3.7 Das Streitpatent will Suspensionsformulierungen zur Verfügung stellen, die zur inhalativen Anwendung geeignet sind. Im Hinblick darauf ist es erforderlich, den Wirkstoff in feinteiliger Form bereitzustellen, beispielsweise durch Mikronisierung (vgl. die Patentschrift, Absatz [0018]). Des Weiteren ist bekanntermaßen zu fordern, dass die Partikelgröße möglichst stabil bleiben muss, um eine gleichbleibende Arzneimittelqualität und reproduzierbare Dosierung zu erreichen. Da es sich um ein generell zu erfüllendes, für alle derartigen Formulierungen geltendes Kriterium handelt, das dem Fachmann wohlbekannt ist, ist im

vorliegenden Fall eine Aufgabenstellung, die auf der Partikelgrößenstabilität beruht, im Prinzip akzeptabel, auch wenn dieses Kriterium nicht explizit im Streitpatent und in der ihm zugrunde liegenden Anmeldung genannt wird, wo stattdessen nur allgemein von einer besonderen Eignung von Tiotropiumbromid-Monohydrat für die erfindungsgemäßen Formulierungen die Rede ist.

- 3.8 Während die Entgegenhaltung D16 in Beispiel 7 Nedocromil-Natrium zur Stabilisierung von suspendiertem Tiotropiumbromid-Wirkstoff einsetzt, schlägt das Streitpatent den Einsatz des Wirkstoffs in seiner Monohydrat-Form vor. Ausgehend von Beispiel 7 in D16 kann die technische Aufgabe daher in der Bereitstellung alternativer stabiler HFA-Suspensionen von Tiotropiumbromid gesehen werden.
- 3.9 Die Beschwerdeführerin vertrat die Auffassung, der von der Beschwerdegegnerin vorgelegte Versuchsbericht beschreibe keinen korrekten Vergleich mit dem nächstliegenden Stand der Technik D16, weil lediglich den Einfluss der Luftfeuchtigkeit auf das trockene Wirkstoffpulver untersucht worden sei, jedoch nicht die Stabilität der Partikel in einer Treibgas-Suspension. Es sei zu bezweifeln, dass der Vergleichsversuch, wie von der Beschwerdegegnerin behauptet, dennoch als ein taugliches Modell für die Bedingungen in einer HFA-Suspension in Gegenwart von Feuchte dienen könne. Deshalb könne das Versuchsergebnis nicht als Beleg für die behauptete technische Wirkung einer Stabilisierung der Partikelgröße dienen.
- 3.10 Daher ist zu entscheiden, ob der vorgelegte Vergleichsversuch als Modell ausreicht, um eine Verbesserung der Stabilität der Partikel in der beanspruchten Suspension glaubhaft zu machen.

3.10.1 Zwar wurden keine HFA-Treibgassuspensionen untersucht; die anspruchsgemäße Form des Wirkstoffs, Tiotropiumbromid-Monohydrat, wurde aber mit Tiotropiumbromid, wie in der Entgegenhaltung D16 genannt, verglichen.

3.10.2 Die Beschwerdeführerin bestritt nicht das festgestellte Ergebnis, wonach die Monohydrat-Form unter den gewählten Testbedingungen eine stabilere Partikelgröße zeigte.

Sie wandte allerdings ein, weder aus D16 noch aus dem Versuchsbericht der Beschwerdegegnerin gehe hervor, welche Form von Tiotropiumbromid dort jeweils eingesetzt worden sei. Somit könne auch aus diesem Grund nicht davon ausgegangen werden, dass ein korrekter Vergleich mit dem Stand der Technik erfolgt sei.

Da mangels entsprechender Belege nicht festgestellt werden konnte, ob tatsächlich verschiedene Formen von Tiotropiumbromid-Anhydrat existieren, die bei dem beschriebenen Versuch unterschiedliche Ergebnisse erzielen würden, kann dieser Einwand der Beschwerdeführerin jedoch bei der bestehenden Beweislage nicht berücksichtigt werden.

3.10.3 Es ist bekannt, dass HFA-Treibgase wie HFA 227 und HFA 134a einen gewissen Anteil an Feuchtigkeit enthalten können, was ebenfalls von der Beschwerdeführerin nicht bestritten wurde.

3.10.4 Somit ist das Argument der Beschwerdegegnerin, dass sich auch in der Suspension durch die Wahl der Monohydrat-Form von Tiotropiumbromid eine stabilere Partikelgröße erreichen lässt, an sich plausibel, da auch in der beanspruchten Suspension eine Einwirkung von Feuchtigkeit auf die Partikel möglich ist.

- 3.10.5 Die Beschwerdeführerin hat keine technisch begründete Argumentation vorgelegt, die gegen die Übertragbarkeit des erzielten Versuchsergebnisses auf Suspensionen sprechen würde. Sie hat auch keine Gegenversuche vorgelegt, in denen das tatsächliche Verhalten der Partikel in einer Suspension untersucht wurde.
- 3.10.6 Bei dieser Beweislage kommt die Kammer zu dem Ergebnis, dass die behauptete technische Wirkung (Bereitstellung einer stabilen Suspension durch konstante Partikelgrößen) durch den vorgelegten Versuchsbericht hinreichend glaubhaft gemacht wurde. Somit kann anerkannt werden, dass die oben formulierte technische Aufgabe durch die in Anspruch 1 definierten Suspensionen gelöst wird.

#### *Naheliegen der Lösung*

- 3.11 In der Entgegenhaltung D16 selbst wird das Monohydrat von Tiotropiumbromid nicht erwähnt. Die Beschwerdeführerin vertrat die Auffassung, der beanspruchte Gegenstand sei durch Kombination der technischen Lehre von D16 mit dem Inhalt von D20 oder D29 nahegelegt.
- 3.11.1 Die Entgegenhaltung D20 betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend ein langwirksames Anticholinergikum und ein langwirksames  $\beta$ -Mimetikum, wobei als Anticholinergikum Thiotropiumbromid eingesetzt werden kann (D20: Ansprüche 1, 5, 6). Insbesondere geht es um inhalativ anwendbare Zubereitungen (D20: Anspruch 12; Seite 8: Zeilen 22 bis 29).

Auf Seite 7 von D20 findet sich folgende Angabe:

"Besonders bevorzugt wird Tiotropium-Salz - insbesondere das Tiotropiumbromid  $[(1\alpha, 2\beta, 4\beta, 5\alpha, 7\beta) - 7 - [(Hydroxy-2-thienylacetyl)oxy] - 9, 9 - dimethyl - 3 - oxa - 9 - azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan - bromid Monohydrat -$

*abgekürzt Tiotropium BR]- als Anticholinergikum eingesetzt."*

Laut Beschwerdegegnerin stellt diese Passage keine Offenbarung von Tiotropiumbromid-Monohydrat dar, weil die korrekte Formel von Tiotropiumbromid zwei Thienyl-Substituenten enthält und daher die chemische Bezeichnung "(Hydroxy**di**-2-thienylacetyl)oxy" statt "(Hydroxy-2-thienylacetyl)oxy" lauten müsste.

Allerdings wird in dem oben zitierten Satz mehrfach erwähnt, dass es sich um Tiotropiumsalz bzw. Tiotropiumbromid handelt, so dass der Fachmann trotz der Unstimmigkeit in der chemischen Bezeichnung den Schluss ziehen würde, dass Tiotropiumbromid gemeint ist und dass die Bezeichnung in eckigen Klammern, die zur Erläuterung dienen soll, fehlerhaft ist. Die korrekte Formel von Tiotropiumbromid war zum Prioritätszeitpunkt des Streitpatents bekannt, wie beispielsweise aus der Entgegenhaltung D28 (Abbildung 4) zu entnehmen ist.

Jedoch kann bezweifelt werden, dass die Monohydrat-Form eindeutig offenbart ist, denn Tiotropiumbromid an sich ist kein Monohydrat. Die Bezeichnung "Monohydrat" gehört daher nicht zur Formel von Tiotropiumbromid und wurde offenbar irrtümlich in die in der eckigen Klammer angegebene Formel eingefügt.

Im übrigen erwähnt die Entgegenhaltung D20 sonst an keiner Stelle die Monohydrat-Form. Sie befasst sich somit auch nicht mit möglichen Unterschieden zwischen Tiotropiumbromid und dessen Monohydrat-Form.

In einer Beispielformulierung für Inhalationspulver auf Seite 10 von D20 wird "Tiotropiumbromid Hydrat" eingesetzt, wobei jedoch nicht erwähnt wird, ob es sich um kristallines Monohydrat handelt.

Infolgedessen kommt die Kammer zu dem Ergebnis, dass die Entgegenhaltung D20 nicht eindeutig eine Offenbarung von Tiotropiumbromid-Monohydrat enthält.

3.11.2 Die Entgegenhaltung D29 betrifft eine Studie mit Tierversuchen, in welcher Tiotropiumbromid-Monohydrat nach Auflösen als wässrige Lösung eingesetzt wurde.

3.12 Insgesamt geht aus dem für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit in Betracht zu ziehenden Stand der Technik nicht hervor, dass Tiotropiumbromid-Monohydrat Vorteile gegenüber Tiotropiumbromid aufweist wie insbesondere eine bessere Stabilität der kristallinen Wirkstoffpartikel. Somit wurde die in Anspruch 1 definierte Lösung der technischen Aufgabe durch den Stand der Technik nicht nahegelegt.

3.13 Damit beruht der Gegenstand von Anspruch 1 des Streitpatents auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 56 EPÜ.

Das gleiche gilt für den Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 8, der die Verwendung einer Suspension gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels betrifft, sowie für den Gegenstand der abhängigen Ansprüche 2 bis 7 und 9.

## Entscheidungsformel

### Aus diesen Gründen wird entschieden:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:



V. Commare

D. Semino

Entscheidung elektronisch als authentisch bestätigt