



SVEA HOVRÄTT  
Patent- och  
marknadsöverdomstolen  
Rotel 020107

**DOM**  
2020-01-31  
Stockholm

Mål nr  
PMT 5945-18

## ÖVERKLAGAT AVGÖRANDE

Patent- och marknadsdomstolens dom 2018-05-18 i mål nr PMT 5690-15, se bilaga A

## PARTER

### Klagande

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim  
Tyskland

Ombud: Advokaterna P.S. och A.G.  
Sandart & Partners Advokatbyrå KB  
Box 7131  
103 87 Stockholm

### Motpart

Teva Sweden Aktiebolag, 556654-0653  
Box 1070  
251 10 Helsingborg

Ombud: Advokaterna M.L. och M.Y.  
Setterwalls Advokatbyrå Malmö AB  
Box 4501  
203 20 Malmö

## SAKEN

Partiell ogiltigförklaring av patent

---

## DOMSLUT

1. Patent- och marknadsöverdomstolen fastställer Patent- och marknadsdomstolens domslut.
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG ska ersätta Teva Sweden Aktiebolag för rättegångskostnad i Patent- och marknadsöverdomstolen med 3 105 057 kr, varav 2 283 960 kr avser ombudsarvode, och betala ränta enligt 6 §

Dok.Id 1540794

Postadress	Besöksadress	Telefon	Telefax	Expeditionstid
Box 2290 103 17 Stockholm	Birger Jarls Torg 16	08-561 670 00 08-561 675 00		måndag – fredag 09:00–16:30
		<b>E-post:</b> svea.avd2@dom.se www.patentochmarknadsoverdomstolen.se		

räntelagen på det först nämnda beloppet från dagen för Patent- och marknadsöverdomstolens dom till dess betalning sker.

---

Innehåll

<b>YRKANDEN</b> .....	<b>4</b>
<b>PARTERNAS TALAN OCH UTREDNINGEN</b> .....	<b>4</b>
<b>DOMSKÄL</b> .....	<b>5</b>
Utgångspunkterna för Patent- och marknadsöverdomstolens prövning .....	5
Omformuleringsyrkande A och B .....	7
Har patentkrav 8 i yrkande A och B stöd i grundhandlingarna vad gäller den specifika kombinationen av särdrag? .....	7
Uppfyller omformuleringsyrkande A och B övriga krav på begränsningsyrkanden? .....	9
Har uppfinningen enligt omformuleringsyrkande A och B uppfinningshöjd? .....	9
Omformuleringsyrkande 2 .....	25
Har omformuleringsyrkande 2 stöd i grundhandlingarna vad gäller särdraget avseende viss fukthalt? .....	26
Omformuleringsyrkande 3 .....	26
Har omformuleringsyrkande 3 stöd i grundhandlingarna vad gäller särdraget avseende viss fukthalt? .....	26
Omformuleringsyrkande 4 .....	27
Innebär omformuleringsyrkande 4 en otillåten utvidgning av skyddsomfånget? ..	28
Omformuleringsyrkande 5 .....	28
Innebär omformuleringsyrkande 5 en otillåten utvidgning av skyddsomfånget? ..	29
Sammanfattning .....	29
Rättegångskostnader .....	29
Överklagande .....	31

## YRKANDEN

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Boehringer) har yrkat att Patent- och marknadsöverdomstolen ska upprätthålla det europeiska patentet med publiceringsnummer EP 1 379 220 B1 med, utöver de omformulerade patentkraven 1–7 i enlighet med Patent- och marknadsdomstolens dom, patentkraven 8–13 i enlighet med omformuleringsyrkande A eller B (Patent- och marknadsdomstolens domsbilaga 1).

I andra till femte hand har Boehringer yrkat att Patent- och marknadsöverdomstolen, utöver de omformulerade patentkraven 1–7 i enlighet med Patent- och marknadsdomstolens dom, ska upprätthålla patentet med patentkraven 8–13 i enlighet med omformuleringsyrkandena 2–5 (Patent- och marknadsdomstolens domsbilaga 2–5) i nämnd ordning.

Boehringer har vidare yrkat att Patent- och marknadsöverdomstolen ska befria bolaget från skyldigheten att ersätta Teva Sweden Aktiebolags (Teva) rättegångskostnad vid Patent- och marknadsdomstolen och i stället förplikta Teva att ersätta Boehringer för dess rättegångskostnad där.

Teva har bestritt Boehringers ändringsyrkanden.

Parterna har yrkat ersättning för rättegångskostnader i Patent- och marknadsöverdomstolen.

## PARTERNAS TALAN OCH UTREDNINGEN

Parterna har åberopat samma omständigheter och utvecklat sin talan på i huvudsak samma sätt som i Patent- och marknadsdomstolen. Teva har justerat sin grund vad avser bristande uppfinningshöjd i förhållande till Casaburi i kombination med Nagata 2 och/eller Nagata 3 på så vis att bolaget nu åberopar Casaburi i kombination med Nagata 2, eller Casaburi i kombination med Nagata 2 och Nagata 3 (jfr Patent- och

marknadsdomstolens dom, s. 5). Teva har förtydligat att bolaget uppfattar Nagata 2 och 3 som samma dokument.

Parterna har i stort sett åberopat samma bevisning som i Patent- och marknadsdomstolen. Boehringer har frånfallit förhöret med professor R.G. och dennes sakkunnigutlåtanden. På Boehringers begäran har tilläggsförhör hållits med professor J.B..

## DOMSKÄL

### Utgångspunkterna för Patent- och marknadsöverdomstolens prövning

Genom Patent- och marknadsdomstolens dom förklarades patentet delvis ogiltigt såvitt avser Sverige. Patentet upprätthölls i begränsad lydelse enligt Boehringers där framställda omformuleringsyrkande i sjätte hand och de omformulerade patentkraven 1–7. Patent- och marknadsdomstolens dom har inte överklagats i dessa avseenden. Målet i Patent- och marknadsöverdomstolen gäller om patentet ska upprätthållas i begränsad lydelse enligt Boehringers omformuleringsyrkanden i första till femte hand.

En domstol som prövar ett yrkande om begränsning av ett beviljat patent enligt 52 § andra stycket patentlagen (1967:837) ska självant ta ställning till om förutsättningarna enligt 52 § första stycket 2–4 patentlagen är uppfyllda, dvs. att uppfinningen enligt de ändrade kraven är så tydligt beskriven att en fackman med ledning av beskrivningen kan utöva uppfinningen, om patentet i den omformulerade lydelsen omfattar något som inte framgick av ansökan på ingivningsdagen (grundhandlingarna) och om omformuleringen innebär att patentskyddets omfattning har utvidgats efter det att patentet meddelats.

Domstolen ska även pröva frågan om den yrkade ändringen faller inom ramen för den ogiltighet i patentet som ogiltighetskäranden påstår (prop. 2006/07:56 s. 73 och 153 f.).

I enlighet med vad Patent- och marknadsdomstolen har angett ska domstolen utöver de ovan angivna förutsättningarna pröva om den yrkade ändringen uppfyller kravet i 8 § andra stycket patentlagen angående bestämda uppgifter om vad som söks skyddat genom patentet (se domen, s. 9 och den däri gjorda hänvisningen till Svea hovrätts dom den 22 december 2014 i mål T 9345-13).

Om det dessutom är så att patenthavarens motpart påstår att det begränsade patentet brister i förhållande till kraven på nyhet eller uppfinningshöjd ska domstolen pröva även dessa invändningar.

I Patent- och marknadsöverdomstolen har Teva framställt samma invändningar mot Boehringers omformuleringsyrkanden som i Patent- och marknadsdomstolen. Teva har alltså gjort gällande att det självständiga patentkravet 8 i samtliga omformuleringsyrkanden brister i förhållande till vissa av de indispositiva kraven på patentbegränsningar och att den i patentkrav 8 angivna uppfinningen saknar uppfinningshöjd i förhållande till åberopad känd teknik.

I likhet med underinstansen kommer Patent- och marknadsöverdomstolen att pröva Boehringers omformuleringsyrkanden i den ordning yrkandena har framställts. Domstolen kommer först pröva om de indispositiva kraven på begränsningsyrkanden är uppfyllda vad gäller det självständiga patentkravet 8.

Som Patent- och marknadsdomstolen har angett faller de osjälvständiga patentkraven 9–13 om domstolen bedömer att patentkrav 8 är ogiltigt (se domen, s. 7 och Svea hovrätts dom den 27 juni 2012 i mål T 5531-11). Om Patent- och marknadsöverdomstolen däremot bedömer att patentkrav 8 i det aktuella omformuleringsyrkandet uppfyller de indispositiva kraven kommer domstolen att ta ställning till om de osjälvständiga patentkraven 9–13 uppfyller dessa krav. Om så är fallet kommer domstolen pröva om patentkrav 8 uppvisar uppfinningshöjd i förhållande till anförd teknik. Om domstolen bedömer att det aktuella omformuleringsyrkandet brister i något avseende kommer domstolen att pröva Boehringers närmast framställda yrkande.

### Omformuleringsyrkande A och B

Boehringers omformuleringsyrkande A har, vad gäller det självständiga patentkravet 8, följande lydelse.

Omformuleringsyrkande A:

Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är  $\leq 5\%$  och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.

Patentkrav 8 enligt omformuleringsyrkande B skiljer sig från lydelsen enligt yrkande A endast på så sätt att den reducerade fukthalten anges som ”mindre än 5 %”.

I likhet med Patent- och marknadsdomstolen kommer Patent- och marknadsöverdomstolen inledningsvis att pröva omformuleringsyrkande A och B i ett sammanhang.

Teva har gjort gällande att patentkrav 8 i omformuleringsyrkande A och B inte uppfyller kravet på stöd i grundhandlingarna vad gäller den specifika kombinationen av särdrag. Domstolen kommer först pröva denna fråga.

*Har patentkrav 8 i yrkande A och B stöd i grundhandlingarna vad gäller den specifika kombinationen av särdrag?*

Teva har gjort gällande att kombinationen av särdragen hydroxipropylmetylcellulosa (HPMC) som kapselmateriell och laktos som hjälpämne saknar stöd i grundhandlingarna.

Villkoret att en ändring måste ha stöd i grundhandlingarna innebär att patentkraven inte får tillföras information som fackmannen, med hänsyn till dennes allmänna kunskaper, inte direkt och otvetydigt – explicit eller implicit – kunde utläsa av ansökan när den gjordes (se t.ex. beslut den 30 augusti 2011 från Stora besvärskammaren vid

det Europeiska patentverket (EPO) i mål G 2/10, EP:BA:2011:G000210.20110830, punkterna 4.3–4.5 och Patent- och marknadsöverdomstolens dom den 21 juni 2018 i mål PMT 7239-17).

I fråga om en specifik kombination av särdrag har stöd i grundhandlingarna gäller att innehållet i grundhandlingarna inte ska förstås som en ”reservoar” varifrån särdrag som beskriver olika utföringsformer av uppfinningen kan hämtas och kombineras (se Case law of the Boards of Appeal, uppl. 9, 2019, s. 459). I enlighet med vad Patent- och marknadsdomstolen har angett kan två särdrag med ursprung i olika listor inte anses ha stöd i grundhandlingarna om fackmannen inte har något tydligt incitament att kombinera dessa särdrag (jfr Case Law of the Boards of Appeal, s. 460 f.). Om särdragen å andra sidan anges som särskilt föredragna finns en tydlig indikation på stöd i grundhandlingarna (se domen, s. 10 med där angivna hänvisningar).

Patent- och marknadsöverdomstolen instämmer i Patent- och marknadsdomstolens bedömning att det under de omständigheter som redovisats i underinstansens resonemang inte krävs att det valda alternativet av kapselmaterial – cellulosaderivat – ska vara betecknat som särskilt föredraget för att utgöra ett uppenbart val för fackmannen (se domen, s. 14–15). Vidare delar Patent- och marknadsöverdomstolen underinstansens bedömning att fackmannen, som valt cellulosaderivat som kapselmaterial, skulle varit tydligt anvisad att kombinera det särskilt föredragna cellulosa-derivatet HPMC innehållande en TEWS- eller halogentorkfukthalt uppgående till eller mindre än 5 procent med det särskilt föredragna hjälpämnet laktos. Därmed instämmer Patent- och marknadsöverdomstolen i underinstansens bedömning att ändringarna enligt omformuleringsyrkande A och B har stöd i grundhandlingarna såvitt gäller kombinationen av särdrag.

Domstolen prövar härnäst om omformuleringsyrkande A och B uppfyller de övriga kraven på begränsningsyrkanden.



*Uppfyller omformuleringsyrkande A och B övriga krav på begränsningsyrkanden?*

Patent- och marknadsöverdomstolen instämmer i underinstansens bedömning att yrkande A och B även i övrigt uppfyller de krav som ställs på begränsningsyrkanden (domen, s. 13). Här noterar Patent- och marknadsöverdomstolen särskilt att de osjälvständiga patentkraven 9–13 överensstämmer med patentkrav 11–15 i patentet i dess tidigare beviljade lydelse och uppfyller de krav som ställs på begränsningsyrkanden.

Frågan är då om uppfinningen enligt omformuleringsyrkande A och B har uppfinningshöjd.

*Har uppfinningen enligt omformuleringsyrkande A och B uppfinningshöjd?*

Teva har gjort gällande att patentkrav 8 enligt yrkande A och B brister i uppfinningshöjd, dvs. att uppfinningen inte skiljer sig väsentligt från teknikens standpunkt på prioritetsdagen. Teva har i detta avseende åberopat fem mothåll och gjort gällande att uppfinningen enligt patentet var närliggande för fackmannen utifrån de anförda mothållen i vissa kombinationer.

I likhet med underinstansen inleder Patent- och marknadsöverdomstolen uppfinningshöjdsbedömningen med frågan om vem som är den i målet relevanta fackmannen. Därefter tar domstolen ställning till frågan om innehållet i fackmannens allmänna kunskaper på prioritetsdagen.

#### Fackmannen

I Patent- och marknadsdomstolens dom redovisas hur den i målet aktuella fackmannen ska bestämmas (domen, s. 16). I tillägg till vad som där har redovisats kan anmärkas att definitionen av fackmannen innefattar en normativ bedömning och därför utgör en

rättsfråga som domstolen har att ta ställning till utifrån det som har framkommit i målet (se Stora besvärskammarens beslut den 29 november 2016 i mål G 1/15, punkt 6.4, EP:BA:2016:G000115.20161129). Det finns däremot ingenting som hindrar att parterna lägger fram bevis för omständigheter av betydelse för bedömningen av denna fråga.

Boehringer har vidhållit den uppfattning om vem som är den aktuella fackmannen i målet som bolaget angav i Patent- och marknadsdomstolen (domen, s. 16). Boehringer har bl.a. anfört att all teknisk information som framkommer i patentet avser hur läkemedlet ska formuleras och tillämpas av en farmaceut samt att patentet inte riktar sig till en kliniker och att en kliniker därför inte ska ingå i bestämningen av fackmannen. Boehringer har invänt mot Patent- och marknadsdomstolens bedömning att en medlem i den grupp fackmannen ingår i är en specialist på regulatoriska frågor. Teva har i Patent- och marknadsöverdomstolen i allt väsentligt anslutit sig till Patent- och marknadsdomstolens definition av fackmannen.

Patent- och marknadsöverdomstolen instämmer i Patent- och marknadsdomstolens bedömning att fackmannen, utifrån de kunskaper och den erfarenhet som kan behövas för att lösa det problem som uppfinningen enligt patentet avser att lösa (som underinstansen har redogjort för i domen, s. 8), ska definieras som en farmaceut med erfarenhet av att utveckla läkemedelsberedningar för inhalationsbehandlingar som ingår i en grupp där det även ingår en läkare specialiserad på lungsjukdomar (domen, s. 16–17). En erfaren farmaceut får förutsättas besitta grundläggande kunskaper om regulatoriska frågor. Enligt Patent- och marknadsöverdomstolens bedömning är det därför inte nödvändigt att därutöver ha denna typ av specialistkunskap representerad i gruppen.

#### Fackmannens allmänna kunskaper

Patent- och marknadsdomstolen har redogjort för hur den allmänna kunskap som fackmannen anses ha haft på prioritetsdagen får betydelse bl.a. eftersom anförda dokument ska betraktas i ljuset av denna (domen, s. 17). Det kan tilläggas att om

parterna har olika uppfattningar i fråga om ett visst förhållande utgjorde del av fackmannens allmänna kunskaper eller inte ska den som påstår att förhållandet var allmänkunskap visa att så var fallet. (Se Case Law of the Boards of Appeal, 9 uppl., 2019, s. 210–211.)

Patent- och marknadsöverdomstolen ansluter sig till det som Patent- och marknadsdomstolen har funnit ingår i fackmannens allmänna kunskaper (se domen, s. 17). Härutöver gör Patent- och marknadsöverdomstolen följande överväganden.

Parterna är ense om att gelatin var det material som företrädesvis användes för inhalationskapslar på prioritetdagen. De har däremot olika uppfattningar om vilka nackdelar med gelatinkapslar som fackmannen kände till. Teva har gjort gällande att det var allmänt känt att gelatinkapslar blir spröda och riskerar att spricka vid fukthalter under 10 procent. Boehringer har gjort gällande att fukttinnehållet i gelatin inte ansågs vara ett problem. Teva har vidare påstått att det fanns andra allmänt kända nackdelar med gelatinkapslar till följd av deras animaliska ursprung. Boehringer har bestritt Tevas påståenden.

Patent- och marknadsöverdomstolen finner att utredningen visar att det var allmänt känt att gelatinkapslar lämpligen skulle hålla en fukthalt om mellan ca 13 och 15 procent. Utredningen visar vidare att det ingick i fackmannens allmänkunskaper att gelatin blir sprött vid låga fukthalter och att kapslarna då kan gå sönder (se bl.a. Ridgway, 1987). Med hänsyn till att gelatin ändå var det kapselmaterial som vanligen användes får det dock förutsättas att fackmannen i normalfallet hittade sätt att hantera dessa problem. Teva har inte visat att det ingick i fackmannens allmänkunskaper att det i övrigt förelåg problem med gelatinkapslar.

Parterna har olika uppfattningar i fråga om fackmannens kännedom om HPMC som kapselmaterial. Teva har påstått att HPMC var känt som material, att det var känt att HPMC hade använts som material i läkemedelsformuleringar och att det var känt att HPMC-kapslar användes för både orala beredningar och inhalationsberedningar. Teva

har vidare gjort gällande att fackmannen som arbetade med att ta fram torrpulverinhalationsprodukter hade tillgång till och använde HPMC-kapslar inom ramen för sitt utvecklingsarbete. Boehringer har bestritt att fackmannen kände till att HPMC-kapslar kunde användas för inhalationsläkemedel. Boehringer har gjort gällande att HPMC-kapslar inte var godkända eller användes för läkemedelsprodukter, inte ens för oralt bruk, utan att det var spekulativt att använda HPMC-kapslar för inhalation.

För att visa att HPMC var känt som kapselmaterial har Teva hänvisat till ett flertal dokument, t.ex. patentskrifter (bl.a. US '223 och EP '486), marknadsföringsmaterial från tillverkare av HPMC-kapslar (tillverkaren Capsugels material avseende kapslar av märket Vcaps som enligt Teva härrör från år 1999 och från juli 2001) samt till en artikel av Chiwele m.fl. som beskriver nackdelarna med gelatin och lovande resultat kring HPMC-kapslar.

Patent- och marknadsöverdomstolen konstaterar att det är fråga om informationskällor som normalt inte innefattas i fackmannens allmänna kunskaper. Med hänsyn till den omfattning i vilken HPMC förekommer i dessa källor samt till att HPMC användes som kapselmaterial för orala beredningar och för inhalationsberedningar i flera patentansökningar och i dessa bedömdes utgöra känd teknik bedömer domstolen att fackmannen måste anses ha känt till att HPMC existerade som kapselmaterial för läkemedel. Utredningen ger dock inte stöd för att fackmannen hade tillgång till och använde HPMC-kapslar i sitt formuleringsarbete eller hade någon närmare kännedom om materialets egenskaper.

Parterna är ense om att det ingick i fackmannens allmänna kunskaper att i formuleringsarbetet testa stabiliteten hos en aktiv substans såsom tiotropium. I fråga om stabilitet finns två aspekter att beakta: kemisk stabilitet, dvs. ett ämnes benägenhet att förändras kemiskt genom att det reagerar med ett annat ämne, t.ex. att det bryts ned i kontakt med fukt eller vatten (hydrolys), och fysikalisk stabilitet, dvs. ett ämnes benägenhet att ändra fysisk form eller beteende, t.ex. klibba ihop, utan att genomgå en kemisk förändring.

Teva har gjort gällande att stabilitet särskilt behövde beaktas i fråga om inhalationsprodukter och att fackmannen kände till att fukt generellt är ett problem vid framställning av formuleringar med inhalationspulver. Teva har anfört att fackmannen skulle studera hur fukt påverkar den aktiva ingrediensen i fråga om hydrolysenämighet och testa den aktiva substansen både i fast form och i en lösning.

Boehringer har gjort gällande att fackmannen under formuleringsarbetet visserligen skulle ta fram bl.a. stabilitetsdata avseende den aktiva substansen och att detta skulle innefatta test av om substansen är fuktkänslig, men att dessa tester endast utförs vid accelererade förhållanden (dvs. vid förhöjd temperatur och förhöjd relativ luftfuktighet) och en substans som ska användas i en torrpulverinhalator endast undersöks med avseende på stabilitet i fast form. Boehringer har vidare anfört att i fackmannens allmänna kunskaper ingick vetenskapen om att studier i utspädda lösningar ofta kan vara meningslösa och missledande.

I fråga om stabilitetstester konstaterar Patent- och marknadsöverdomstolen att i standardverket Aulton (1988) anges att för att bestämma den aktiva substansens egenskaper ska tester av bl.a. stabilitet i fast form och i lösning samt kompatibilitet med hjälpämnen utföras. Det får därför förutsättas att fackmannen ansåg att denna typ av preformuleringstester skulle utföras.

Vad gäller fackmannens allmänna kännedom om fuktpåverkan framkommer det av utdrag ur standardverk att fukt, dvs. hydrolys och fuktöverföring, ansågs vara den vanligaste orsaken till instabilitet vid framställning av pulverformuleringar (se t.ex. Aulton, 1988 och the Pharmaceutical Codex, 1994). Av utdragen framgår vidare att det var allmänt känt att kapslars fukthalt påverkas av de luftfuktighetsförhållanden som råder där kapslarna hanteras (se bl.a. Ridgway, 1987). Därtill framgår det att fackmannen kände till att det kan vara positivt att sänka fukthalten, men att en sådan sänkning kunde vara förenad med risker i form av elektrostatiska krafter (se Zeng, 2001) och i förhållande till gelatinkapslar var det, som ovan konstaterats, känt att sådana kapslar kan bli spröda vid låga fukthalter. Patent- och marknadsöverdomstolen bedömer att utredningen sammantaget ger stöd för att fackmannens allmänkunskaper

innefattade kännedom om att det var relevant att ta reda på om en substans är fukt-känslig eller inte, bl.a. genom sådana stabilitetstester som nämnts ovan.

När det gäller vad fackmannen kände till i fråga om de förhållanden under vilka ett ämne skulle hanteras, särskilt vid fyllning av inhalationskapslar, har parterna gjort gällande följande.

Enligt Boehringer tillhörde det fackmannens allmänna kunskaper att hantering och fyllning av kapslar skulle ske vid en temperatur om 20 grader C eller strax däröver och en relativ luftfuktighet om 40–60 procent. Boehringer har hänvisat till en lärobok av Zeng (2001) och benämnt detta intervall ”Zengs körfönster”. Enligt Boehringer var det allmänt känt att det uppstod problem med kapillärkrafter vid relativ luftfuktighet över 60 procent och problem med elektrostatiska krafter vid relativ luftfuktighet under 40 procent.

Teva har bestritt att fyllning inom detta intervall var allmän kunskap som tillämpades av fackmannen på prioritetdagen. Teva har pekat på bl.a. ett kapitel i läroboken Ridgway (1987) vari anges att gelatinkapslar kommer att prestera optimalt om de fylls i relativ luftfuktighet mellan 30–50 procent. Boehringer har gjort gällande att författaren av läroboken har skrivit fel vid angivandet av detta intervall.

Det framgår av utredningen att det var allmänt känt att det fanns risker i form av kapillära respektive elektrostatiska krafter vid hantering av ämnen vid för hög eller för låg relativ luftfuktighet. I Zeng anges att förhållanden bör optimeras eftersom olika material uppvisar olika benägenhet för problem med elektrostatiska eller kapillära krafter. Av Zeng framgår däremot inte att hantering, eller för den delen fyllning, av kapslar bör ske inom det intervall som Boehringer har benämnt ”Zengs körfönster”. Enligt domstolen får uttalandet i Zeng förstås som att de optimala förhållandena vid hantering av kapslar kan variera beroende på vilket ämne som ska hanteras.

I den utredning som Boehringer i övrigt har presenterat i denna fråga återfinns en lärobok av Voigt (1987). I Voigt beskrivs att gelatinkapslar är mest hållbara i förslutna

behållare vid en relativ luftfuktighet om 40–50 procent och max 25 grader C. I Voigt anges inte att fyllning av gelatinkapslarna bör ske vid dessa förhållanden. Därutöver består den utredning som Boehringer har lagt fram i denna del av ett antal artiklar, dvs. sådant material vars innehåll typiskt sett inte ingår i fackmannens allmänna kunskaper. Patent- och marknadsöverdomstolen noterar dock att det inte heller i dessa källor finns ett tydligt stöd för att fyllning ska ske inom det av Boehringer angivna intervallet (se bl.a. Hickey, Liebowitz m.fl. och Bond). Enligt domstolen visar den utredning som Boehringer har lagt fram inte att fackmannen, på grund av sina allmänna kunskaper, ansåg att fyllning av kapslar skulle ske under de förhållanden som har beskrivits som ”Zengs körfönster”.

Med de ovan redovisade förhållandena som utgångspunkt för vad som ingick i fackmannens allmänna kunskaper på prioritetssdagen går domstolen vidare till frågan om närmast liggande känd teknik.

#### Närmast liggande känd teknik

I Patent- och marknadsöverdomstolen har Boehringer vidhållit att EP ’716 beskriver närmast liggande känd teknik och förtydligat att bolaget anser att detta är det enda dokument som behandlar hur tiotropium kan formuleras. Teva har vidhållit att Casaburi eller i andra hand Ogura beskriver närmast liggande känd teknik.

Såsom Patent- och marknadsdomstolen har redogjort för är syftet med den studie som beskrivs i Casaburi att åstadkomma en verksam behandling av KOL med tiotropium (domen, s. 18–19). EP ’716 är ett patent som avser ett flertal föreningar, bl.a. tiotropium, vilka beskrivs som ”utmärkta centralt verkande antikolinergika” och ”framför allt långvarigt bronkolytiskt verkande”. I EP ’716 beskrivs vidare att föreningarna för applicering upparbetas ”med kända hjälp- och/eller bärarsubstanser till sedvanliga galeniska beredningar, t.ex. för inhalationslösningar, suspensioner i kondenserade drivgaser, beredningar som innehåller liposomer resp. proliposomer, injektionslösningar, tabletter, dragéer, kapslar, inhalationspulver för användning i sedvanliga inhalationsanordningar”.

En förutsättning för den studie som beskrivs i Casaburi är att den aktiva substansen levereras på ett sätt som ger effekt. Detta ska uppnås även genom uppfinningen enligt patentet. Det kan konstateras att Casaburi beskriver en torrpulverformulering med samma aktiva substans, med samma hjälpämne i en inhalationskapsel och, liksom patentet, använder en torrpulverinhalator. Den formulering som Casaburi anvisar utgör bara ett av flera möjliga val i EP '716. Utifrån dessa överväganden instämmer Patent- och marknadsöverdomstolen i Patent- och marknadsdomstolens bedömning att uppfinningen enligt patentet, av de ovan redovisade dokumenten, är mest lik den teknik som visas i Casaburi. Casaburi utgör därför en mer realistisk utgångspunkt för bedömningen av uppfinningshöjd än EP '716.

Med utgångspunkt i Casaburi övergår domstolen till att formulera det objektiva tekniska problemet.

#### Det objektiva tekniska problemet

För att definiera det objektiva tekniska problemet ska skillnaden mellan uppfinningen och den närmast kända tekniken först bestämmas. Därefter ska domstolen fastslå vilken teknisk effekt som uppnås genom denna skillnad.

Den tekniska effekt som uppnås genom uppfinningen och som skiljer sig från närmast liggande känd teknik ska ha gjorts sannolik ("plausible") vid patentansökans inlämnande. Den tekniska effekten måste kunna härledas ur grundhandlingen, antingen direkt eller via fackmannens allmänna kunskaper. Endast om den tekniska effekten har gjorts sannolik tas den i beaktande när det objektiva tekniska problemet formuleras. Om det ifrågasätts att den påstådda tekniska effekten uppkommer kan, om effekten har gjorts sannolik genom grundhandlingen men inte visats genom denna, påståendet underbyggs genom efterpublicerade data. (Se Case Law of the Boards of Appeal, 9 uppl., 2019, s. 195 f.) Ett bakomliggande syfte med denna ordning är att en spekulativ ansökan inte ska kunna bekräftas i efterhand. Om skillnaden mellan uppfinningen och närmast liggande känd teknik inte visats medföra någon effekt utöver vad som redan



uppnås med känd teknik, får problemet formuleras som att tillhandahålla ett alternativ (Case Law of the Boards of Appeal, 9 uppl., 2019, s. 189).

Teva har gjort gällande att den påstådda tekniska effekten inte har gjorts sannolik genom grundhandlingen. Boehringer har bestritt att så är fallet.

Casaburi beskriver en studie som har utförts under tre månader i syfte att jämföra den bronkdialekterande effekten och säkerheten hos tiotropium jämfört med placebo. Som nämnts ovan beskriver Casaburi en formulering med samma aktiva ingrediens, samma hjälpmedel och samma administrationssätt som patentet. I likhet med uppfinningen enligt patentet används i Casaburi en inhalationskapsel samt en inhalator av märket HandiHaler. I Casaburi anges inte vilket kapselmateriale som använts, men med utgångspunkt i vad som då var allmänt vedertaget i fråga om kapselmateriale för inhalationskapslar, framstår det som klart att man använde gelatinkapslar. I Casaburi behandlas inte problem med stabilitet eller fukthalten hos läkemedlet.

Skillnaden mellan uppfinningen enligt patentkrav 8 och vad som är förut känt genom Casaburi är att HPMC används som kapselmateriale och att kapselmaterialet uppvisar en reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt om mindre än eller lika med 5 procent. Frågan är då vilken teknisk effekt som uppnås genom denna skillnad.

Den tekniska effekt som enligt patentbeskrivningen uppnås genom användningen av ett kapselmateriale med reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt är att man säkerställer ett tillräckligt mått av stabilitet hos det verksamma ämnet samt att man, tack vare stabiliteten, säkerställer frisättning och hög doseringsnoggrannhet av det verksamma ämnet. Av beskrivningen framgår inte direkt varför dessa effekter uppnås genom uppfinningen. Grundhandlingen innehåller inte heller några data eller redovisar resultat från några studier som visar att de påstådda effekterna uppnås.

Som Patent- och marknadsöverdomstolen ovan har funnit hade fackmannen genom sina allmänna kunskaper kännedom om att det kan vara positivt att sänka fukthalterna vid formulering av ett läkemedel för inhalation. På prioritetsdagen skulle fackmannen

därför anse det sannolikt att förbättrad stabilitet kunde uppnås genom en reducerad fukthalt. Fackmannen skulle inte ha något skäl att betvivla att dessa fördelar skulle uppstå genom användningen av HPMC-kapslar med en fukthalt om mindre än eller lika med 5 procent. Fackmannen skulle i stället genom sina allmänna kunskaper ha förstått att uppfinningen skulle kunna fungera. Eftersom den tekniska effekten enligt grundhandlingen således har gjorts sannolik ("plausible") får Boehringer förlita sig på senare tillkomna data för att visa att effekten verkligen inträder.

Patent- och marknadsöverdomstolen bedömer att de senare utförda studier som Boehringer har åberopat visar en förbättring i stabilitetshänseende vid en fukthalt om mindre än eller lika med 5 procent jämfört med högre fukthalter (se t.ex. Studie 3). Det kan noteras att inte heller professor G.B., som har hörts på Tevas begäran, har ifrågasatt att studierna visar denna effekt. Vad Patent- och marknadsöverdomstolen kommit fram till i dessa avseenden leder även till slutsatsen att patentkravets fukthaltsgräns om mindre än eller lika med 5 procent inte kan anses godtyckligt satt.

Utifrån den tekniska effekt som uppnås genom skillnaden mellan uppfinningen enligt patentkrav 8 och vad som var förut känt genom Casaburi formulerar Patent- och marknadsöverdomstolen det objektiva tekniska problemet som "tillhandahållande av en inhalationskapsel för tiotropium som inhalationspulver som säkerställer en tillräcklig stabilitet vilket i sin tur säkerställer frisättning av det verksamma ämnet med hög doseringsnoggrannhet".

Frågan är då om uppfinningen var närliggande för fackmannen utifrån Casaburi eller någon av de kombinationer av känd teknik som Teva har åberopat.

#### Var uppfinningen närliggande utifrån Casaburi?

Teva har i första hand gjort gällande att uppfinningen var närliggande för fackmannen utifrån Casaburi.

Med utgångspunkt i vad Patent- och marknadsöverdomstolen har funnit ovan hade fackmannen som utgick från Casaburi inte sådana allmänna kunskaper om HPMC som material för inhalationskapslar som skulle ha motiverat denne att som kapselmaterial välja HPMC med en reducerad fukthalt om mindre än eller lika med 5 procent för att lösa det objektiva tekniska problemet. Patentkrav 8 har således uppfinningshöjd i förhållande till Casaburi.

Var uppfinningen närliggande utifrån Casaburi i kombination med Ogura?

Teva har i andra hand gjort gällande att uppfinningen var närliggande utifrån Casaburi i kombination med Ogura.

Ogura är en artikel med rubriken ”HPMC Capsules – An Alternative to Gelatin”. I artikelns ingress beskrivs flera fördelar med HPMC-kapslar i förhållande till gelatin, bl.a. vad gäller HPMC-kapslarnas naturligt låga fukthalt samt att de bibehåller sina mekaniska egenskaper under förhållanden med extremt låg fukthalt och att de därför är idealiskt lämpade för användning vid framställning av formuleringar av substanser som är känsliga för vatten.

Patent- och marknadsöverdomstolen instämmer i Patent- och marknadsdomstolens bedömning att Ogura var en artikel som fackmannen skulle beakta (domen, s. 33). Frågan är dock om fackmannen hade ett incitament att utifrån Casaburi söka sig vidare till Ogura. I denna del är frågan om tiotropiums fukt känslighet relevant.

Som fastslagits ovan ingick det i fackmannens allmänna kunskaper på prioritetsdagen att utföra preformulerings tester avseende en substans stabilitet. Även relevanta myndighetsföreskrifter föreskrev stabilitetstester vid utvecklandet av nya läkemedel, inbegripet tester av om den verksamma substansen hydrolyserar och, om substansen användes i mikroniserad form (vilket t.ex. gäller för den verksamma substansen i en inhalationskapsel), föreskrevs att fuktinnehållet skulle kontrolleras särskilt för substanser som var fysiskt eller kemiskt känsliga för fukt (FDA:s stabilitetsriktlinjer och FDA:s Riktlinjer gällande bl.a. DPI-läkemedelsprodukter).

Parterna är oense om resultatet av de stabilitetstester som fackmannen skulle utföra hade utvisat att tiotropium var fuktkänsligt eller inte. Boehringer har i detta avseende pekat på resultat från senare utförda tester som utvisar att tiotropium ensamt inte bröts ned vid ett test under två veckors accelererade förhållanden. Enligt samma tester skedde en nedbrytning när mikroniserat tiotropium hade blandats med nermalda gelatin- respektive HPMC-kapslar (Study 2). Boehringer har dessutom anfört att fackmannen skulle inhämta kunskap om att tiotropium hade formulerats i en vattenlösning (Maesen m.fl., 1993) och därmed hade förväntat sig att ämnet inte var fuktkänsligt.

Att substansen tiotropium är fuktkänslig beskrivs i patentet WO '979 (Keller, prioritet från år 1998, publicerad år 2000). Teva har pekat på ett utdrag från en utvärdering ("public assessment report" från College Ter Beoordeling Van Geneesmiddelen Medicines Evaluation Board) avseende läkemedlet Spiriva (innehållande tiotropium bromide monohydrat formulerat som inhalationspulver i hårda kapslar) daterad den 21 maj 2002. I utdraget anges bl.a. att den aktiva substansen (dvs. tiotropium) kan hydrolyseras genom närvaron av en esterbindning och att nedbrytning av den aktiva substansen begränsar hållbarhetstiden efter sex månaders förvaring. Vidare har Teva åberopat en utvärdering från Center for Drug Evaluation and Research avseende produkten Spiriva innehållande tiotropiumbromid som inhalationspulver, daterad den 20 november 2002. Enligt utvärderingen genomgår formuleringen betydande försämringar av levererad dos när den utsätts för kontakt med luft under 24 timmar och tillverkaren ombads därför att inhämta data gällande användning av alternativa kapselmaterial.

Boehringers sakkunnige vittne J.B. har i sina utlåtanden angett att fackmannen som skulle utveckla en formulering skulle utföra kemiska nedbrytnings-tester på substansen. Testerna skulle enligt J.B. utföras med kapsel-materialet gelatin och substansen med hjälpämne och syfta till att få en tidig indikation på potentiella kemiska stabilitetsproblem. J.B. har vidare angett att fackmannen i ett senare steg, när denne ekvibrerat och fyllt en gelatinkapsel, skulle utföra hållbarhetstester ("storage tests"), bl.a. för att se om det över tid uppstod kemisk nedbrytning. Enligt J.B. skulle fackmannen troligtvis ha provat att byta

hjälpämne om det uppstod problem med den kemiska nedbrytningen. Om fackmannen inte skulle lyckats lösa nedbrytningsproblemen genom val av ett annat hjälpämne, skulle denne, enligt J.B., ha funderat över fuktöverföring från gelatin-kapseln. J.B. har uttalat att fackmannen i detta läge skulle vidtagit andra åtgärder än att prova att använda HPMC-kapslar.

Patent- och marknadsöverdomstolen gör följande bedömning.

En fackman som försöker lösa det objektiva tekniska problemet med utgångspunkt i Casaburi skulle förutsätta att gelatin hade använts som kapselmateriäl. Till skillnad från Casaburi, som beskriver en studie som pågick under tre månader, skulle fackmannen vid sina preformuleringsstudier och med beaktande av FDA:s riktlinjer ha identifierat problem med den kemiska stabiliteten hos inhalationskapseln i fråga om hållbarhet över tid ("shelf life"). I enlighet med vad J.B. har angett skulle fackmannen härvid ha funderat över fuktöverföring från gelatinkapseln. Fackmannen skulle då ha dragit slutsatsen att tiotropium är fuktkänsligt, i vart fall i en formulering med ett hjälpämne. Denna slutsats stöds av patentet WO '979 och de utvärderingar av läkemedlet Spiriva som daterades året efter prioritetsdagen. En senare utförd studie som Boehringer har hänvisat till för att visa motsatsen (Study 2) ger ingen information om tiotropiums egenskaper formulerat i en kapsel tillsammans med ett hjälpämne. Det kan tilläggas att patentbeskrivningen anger att även andra hjälpämnen än laktos kan användas men effekten – förbättrad stabilitet – uppnås i samtliga fall genom att fukthalten hos kapseln reduceras. Av patentbeskrivningen framgår inte varför denna effekt uppstår. En fackman som tog del av uppfinningen enligt patentet skulle mot denna bakgrund förutsätta att tiotropium var fuktkänsligt.

På prioritetsdagen hade fackmannen, som framgått ovan, kännedom om att det fanns andra kapselmateriäl än gelatin, såsom HPMC. Fackmannen hade därför ett incitament att söka information om alternativa kapselmateriäl för att se om det fanns andra materiäl att tillgå som kunde lösa problemet med den kemiska stabiliteten. Härigenom skulle fackmannen ha påträffat Ogura.

I Ogura beskrivs ett antal relevanta fördelar med att använda HPMC som kapselmaterial jämfört med gelatin. Det beskrivs t.ex. att HPMC-kapslar har mycket lägre fukthalt än gelatinkapslar vilket bl.a. ger förbättrad stabilitet hos lätt hydrolyserbara läkemedel. Den information som anges i Ogura avser HPMC-kapslar generellt, men även HPMC-kapslar specifikt för inhalationsbruk. Ogura redogör bl.a. för att man genom att använda HPMC-kapslar i inhalatorer kan undvika problem med statisk elektricitet och sprödhet vid lagring under mycket låg luftfuktighet ("very low humidity"). Patent- och marknadsöverdomstolen bedömer att fackmannen genom Ogura får information som gör att denne skulle prova HPMC som kapselmaterial.

Frågan är då om fackmannen genom Ogura skulle få incitament att reducera fukthalten hos HPMC-kapseln till mindre än eller lika med 5 procent.

Enligt patentbeskrivningen definieras begreppet "reducerad fukthalt" inom ramen för den föreliggande uppfinningen såsom ekvivalent med beteckningen en TEWS-fukthalt om mindre än 15 procent (s. 2). I beskrivningen anges tre metoder för att uppnå en reducerad fukthalt enligt uppfinningen, varav en är att den tomma kapseln innan fyllning med inhalationspulvret redan kan stå till förfogande med tillräckligt reducerad fukthalt på grund av lagring eller tillverkning (s. 4). Om så inte är fallet kan de tomma kapslarna torkas innan fyllning till dess att en fukthalt uppnås som motsvarar specifikationen enligt uppfinningen om maximalt 15 procent TEWS- eller halogentorkfukthalt (s. 4.). En tredje metod som beskrivs i patentet är att torkning sker efter att inhalationskapslarna har fyllts med inhalationspulvret då de underkastas en torkningsprocess (s. 8).

Av beskrivningen framgår således att den tekniska effekten enligt uppfinningen kan erhållas genom att man använder kapslar direkt från tillverkaren vilka redan har en tillräckligt reducerad fukthalt. En "reducerad fukthalt" behöver alltså inte innebära en fukthalt lägre än den som kapseln har vid tillverkningen. Det kan anmärkas att beskrivningen inte innehåller någon information om hur sådana kapslar därefter ska hanteras för att den tekniska effekten ska uppnås. Beskrivningen innehåller inte heller någon information om hur tomma kapslar som har torkats före fyllning ska hanteras

vid fyllningsförfarandet. Det anges endast att efter torkning till dess att den maximalt tillåtna graden av TEWS- eller halogentorkfukthalt har uppnåtts följer framställning av de pulverhaltiga inhalationskapslarna under användning av förfaranden som är kända enligt teknikens ståndpunkt (s. 7).

Som ovan angetts har Boehringer inte visat att fackmannens allmänna kunskaper innebar att fyllning av inhalationskapslar alltid skulle ske inom ett visst intervall av temperatur och relativ luftfuktighet. Enligt domstolen skulle fackmannen – med sina begränsade kunskaper om HPMC-kapslar – i vart fall inte ha haft en förutfattad uppfattning om att sådana kapslar alltid ska hanteras i relativ luftfuktighet inom ett intervall om 40–60 procent.

Fackmannen som tog del av Ogura skulle få information om att HPMC-kapslar innehåller absorberat vatten som lätt kan frigöras. Fackmannen skulle därmed få ett incitament till att hantera HPMC-kapslar i en lägre relativ luftfuktighet och att försöka bibehålla kapselns låga fukthalt. Genom Ogura skulle fackmannen dessutom få kännedom om att HPMC-kapslar, till skillnad från gelatin, inte blir spröda under låga fuktförhållanden.

Med vetskapen om att tiotropium, i vart fall i förening med det använda hjälpämnet laktos, är fuktkänsligt skulle fackmannen vara motiverad att minska fuktexponeringen för att undvika fuktrelaterade problem med formuleringen. Att fuktöverföring kan ske och bör undvikas utgjorde, som redan konstaterats, del av fackmannens allmänna kunskaper på prioritetdagen. Eftersom patentet inte beskriver hur fyllningsförfarandet ska gå till utan hänvisar till att det ska ske enligt kända metoder bedömer Patent- och marknadsöverdomstolen att fackmannen skulle ha hanterat kapseln i en låg relativ luftfuktighet varvid den fukthalt HPMC-kapseln hade vid tillverkningen skulle bevaras.

Frågan är då om tillverkare på prioritetdagen tillhandahöll HPMC-kapslar som hade en fukthalt om mindre än eller lika med 5 procent.

I Ogura anges på flera ställen att HPMC-kapslar har ett fuktinnehåll om 2–5 procent. Det framgår dock inte vilken mätmetod som har använts.

I fråga om HPMC-kapslars fukthalt på prioritetdagen har Teva åberopat bl.a. patentskriften US '223 (publicerad den 23 november 1993) i vilken anges att HPMC-kapslar vanligen har en fukthalt om 4–6 procent. I US '223 anges vidare att HPMC-kapslar hade en fukthalt om 4,3 procent uppmätt med en LOD-metod efter 10 dagars lagring vid 25 grader C och en relativ luftfuktighet om 43 procent. Teva har vidare åberopat två patentskrifter som anger fukthalter om mellan 3–6 procent (EP '656 och EP '130) samt de mothåll som i målet benämns Nagata 1–2, som beskriver att HPMC-kapslar har en fukthalt motsvarande 1/3 av gelatinkapselns (Nagata 1) och att HPMC-kapslar har en fukthalt om 2–5 procent (Nagata 2). Teva har därtill åberopat data från kapseltillverkaren Shinogi Qualicaps som anger att HPMC-kapslar under åren 1998–2002 haft initiala fukthalter efter tillverkning om mellan 3,6–6,8 procent.

Boehringer har ifrågasatt de ovan redovisade fukthalterna samt anfört att det är oklart vilka mätmetoder som de är baserade på och att värden uppmätta med olika metoder inte kan jämföras. Boehringer har i sammanhanget anfört att de uppmätta fukthalterna inte beaktar andelen hårt bundet vatten i kapslarna. Boehringer har angett att HPMC-kapslar har en absolut fukthalt, dvs. den totala fukthalten i materialet när hårt bundet vatten har avlägsnats, om över 5 procent, uppgående till mellan 7,5–12 procent vid relativa luftfuktigheter om 40–60 procent och temperaturer om 25 eller 20 grader C.

Enligt Patent- och marknadsöverdomstolens bedömning har Boehringer inte åberopat något som förringar värdet av de mätningar av HPMC-kapslars fukthalt som anges i samtliga de källor som Teva har åberopat. Inte heller har framkommit att kapslarna som beskrivs i dessa källor innehåller ytterligare fukt som måste beaktas vid formuleringen av en fylld inhalationskapsel. Enligt domstolens bedömning visar utredningen således att HPMC-kapslar som erhöles från tillverkaren på prioritetdagen vid normala förhållanden efter tillverkning kunde uppvisa ett fuktinnehåll om mindre än eller lika med 5 procent.



Eftersom fackmannen alltså skulle kunna använda en kapsel direkt från tillverkaren som hade ett fuktinnehåll om mindre än eller lika med 5 procent skulle den tekniska effekt som uppfinningen åstadkommer uppnås. Genom att hantera HPMC-kapseln i en låg relativ luftfuktighet skulle fackmannen bibehålla en fuktnivå om mindre än eller lika med 5 procent vid och efter fyllningen av inhalationskapseln. Därmed skulle fackmannen ha fått en inhalationskapsel innehållande tiotropium med laktos som hjälpämne och HPMC som kapselmateriäl vilken uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än eller lika med 5 procent. Härigenom skulle fackmannen ha löst det objektiva problemet på det sätt som uppfinningen i patentet anvisar.

Av det ovan anförda framgår att uppfinningen alltså är närliggande för fackmannen genom en kombination av Casaburi och Ogura och att Patentkrav 8 enligt omformuleringsyrkande A och B därför saknar uppfinningshöjd. Boehringsers i första hand framställda omformuleringsyrkande ska därför avslås.

## **Omformuleringsyrkande 2**

Boehringsers omformuleringsyrkande 2 har, såvitt gäller det självständiga patentkravet 8, följande lydelse:

Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, kännetecknade av att kapselmaterialet är cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 4 % och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.

Skillnaden mellan patentkrav 8 enligt detta omformuleringsyrkande och de i första hand framställda omformuleringsyrkandena A och B är att den reducerade fukthalten anges vara mindre än 4 procent.

Patent- och marknadsöverdomstolen prövar inledningsvis Tevas invändning om att särdraget ”mindre än 4 %” saknar stöd i grundhandlingarna.

*Har omformuleringsyrkande 2 stöd i grundhandlingarna vad gäller särdraget avseende viss fukthalt?*

Patent- och marknadsöverdomstolen instämmer i Patent- och marknadsdomstolens bedömning i fråga om att omformuleringsyrkande 2 saknar stöd i grundhandlingarna avseende en reducerad fukthalt om 4 procent (domen, s. 40–42). Boehrings i andra hand framställda yrkande kan därför inte bifallas.

### **Omformuleringsyrkande 3**

Boehrings omformuleringsyrkande 3 har, såvitt gäller det självständiga patentkravet 8, följande lydelse:

Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, kännetecknade av att kapselmaterialet är cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 2 % och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.

Skillnaden mellan patentkrav 8 enligt omformuleringsyrkande 3 och omformuleringsyrkande 2 är att den reducerade fukthalten anges vara mindre än 2 procent.

Patent- och marknadsöverdomstolen prövar inledningsvis Tevas invändning om att omformuleringsyrkande 3 saknar stöd i grundhandlingarna i fråga om särdraget ”mindre än 2 %”.

*Har omformuleringsyrkande 3 stöd i grundhandlingarna vad gäller särdraget avseende viss fukthalt?*

Boehringer har i Patent- och marknadsöverdomstolen utvecklat sin argumentation kring att Exempel 4 i grundhandlingen uttryckligen beskriver fyllda kapslar där kapselmaterialet har en reducerad fukthalt som är mindre än 2 procent. Enligt Patent- och marknadsöverdomstolen kan Boehringer dock inte med framgång åberopa

Exempel 4 för att visa att det finns stöd i grundhandlingarna för särdraget avseende en reducerad fukthalt som är mindre än 2 procent eftersom omformuleringsyrkande 3 inte innefattar samtliga preciseringar som anges i utföringsexemplet.

Vid denna bedömning har det ingen betydelse om Exempel 4 beskriver en kapsel före eller efter fyllning med inhalationspulver. I övrigt gör Patent- och marknadsöverdomstolen ingen annan bedömning än underinstansen i fråga om att omformuleringsyrkande 3 saknar stöd i grundhandlingarna vad gäller en fukthalt om mindre än 2 procent (se domen, s. 40–42). Boehrings i tredje hand framställda yrkande kan därför inte bifallas.

#### **Omformuleringsyrkande 4**

Boehrings omformuleringsyrkande 4 har, såvitt gäller det självständiga patentkravet 8, följande lydelse:

Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, kännetecknade av att kapselmaterialet är cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 2 % när det är tomt och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.

Omformuleringsyrkande 4 skiljer sig alltså från omformuleringsyrkande 3 i det att kapselmaterialet ska uppvisa den reducerade fukthalten om mindre än 2 procent när det är tomt.

I likhet med underinstansen väljer Patent- och marknadsöverdomstolen att först pröva frågan om omformuleringsyrkandet innebär en otillåten utvidgning av skyddsomfånget.

*Innebär omformuleringsyrkande 4 en otillåten utvidgning av skyddsomfånget?*

I enlighet med vad Patent- och marknadsdomstolen har konstaterat avser bestämmningen som anger kapselmaterialets fukthalt till mindre än 15 procent i patentkravet 1 i dess beviljade lydelse fukthalten hos kapselmaterialet i inhalationskapseln som innehåller inhalationspulver (domen, s. 45). Omformuleringsyrkande 4 anger dock kapselmaterialets fukthalt när inhalationskapseln är tom. I enlighet med vad Teva har anfört i målet kan inhalationskapslar ha en viss fukthalt och vara tomma vid ett flertal olika tillfällen, bl.a. innan de fylls och när de har tömts. I likhet med underinstansen bedömer Patent- och marknadsöverdomstolen att patentkrav 8 enligt omformuleringsyrkande 4 omfattar fyllda inhalationskapslar oavsett vilken fukthalt kapselmaterialet har i den fyllda kapseln. Patent- och marknadsöverdomstolen instämmer således med Patent- och marknadsdomstolens slutsats att omformuleringsyrkande 4 innebär en utvidgning av omfattningen av patentkrav 8 (domen, s. 45–46). Boehringers fjärdehandsyrkande ska därför avslås.

### **Omformuleringsyrkande 5**

Boehringers omformuleringsyrkande 5 har, såvitt gäller det självständiga patentkravet 8, följande lydelse:

Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, kännetecknade av att kapselmaterialet är cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 2 % före fyllning med det inhalerbara pulvret som innehåller tiotropium och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.

Skillnaden mellan omformuleringsyrkande 5 och omformuleringsyrkande 4 är att det förstnämnda yrkandet anger att kapselmaterialet ska uppvisa den reducerade fukthalten som är mindre än 2 procent före fyllning.

På samma sätt som i fråga om omformuleringsyrkande 4 väljer Patent- och marknadsöverdomstolen att först pröva frågan om yrkandet innebär en otillåten utvidgning av skyddsomfånget.

*Innebär omformuleringsyrkande 5 en otillåten utvidgning av skyddsomfånget?*

Patent- och marknadsöverdomstolen konstaterar att omformuleringsyrkande 5, till skillnad från omformuleringsyrkande 4, innebär en viss begränsning i fråga om när kapselmaterialet ska ha den reducerade fukthalten. Oaktat detta instämmer Patent- och marknadsöverdomstolen i underinstansens bedömning att omformuleringsyrkande 5 innebär en otillåten utvidgning av patentets skyddsomfång (domen, s. 45–46). Boehringsers i femte hand framställda yrkande kan därför inte bifallas.

### **Sammanfattning**

Patent- och marknadsöverdomstolen finner, i likhet med Patent- och marknadsdomstolen, att Boehringsers omformuleringsyrkanden framställda i första till femte hand ska avslås. Detta innebär att Boehringsers överklagande ska lämnas utan bifall. Patent- och marknadsdomstolens dom har inte överklagats såvitt avser upphävandet av patentet i beviljad lydelse eller det omformuleringsyrkande som Patent- och marknadsdomstolen godtagit, Boehringsers där framställda yrkande i sjätte hand. Punkten 1 i Patent- och marknadsdomstolens domslut står därför fast.

### **Rättegångskostnader**

Utgången av målet innebär att Teva är vinnande part i båda instanserna och har rätt till ersättning för sin rättegångskostnad. Patent- och marknadsdomstolens beslut avseende rättegångskostnad ska därför stå fast (punkten 2 i domslutet).

Teva har yrkat ersättning för sin rättegångskostnad i Patent- och marknadsöverdomstolen med 3 105 057 kr, varav 2 283 960 kr avser ombudsarvode, 520 760 kr avser tekniskt biträde, 4 984 kr avser arvode till Tevas sakkunnige vittne professor G.B., 84 364 kr avser utlägg för resor och logi, 92 078 kr avser översättningar, 35 412 kr avser utlägg för tryck av bevispärmar, bud m.m. och 83 499 kr avser arvode till utländskt ombud.

Boehringer har överlämnat till rätten att bedöma skäligheten av det kostnadsyrkande som Teva framställt i Patent- och marknadsöverdomstolen. Boehringer har riktat vissa anmärkningar mot Tevas anspråk i fråga om begärd ersättning avseende arvoden för utländskt ombud och G.B. samt översättningskostnader.

Teva har gjort gällande att kostnaden för det utländska ombudet avser arbete med koordinering av parallella rättsprocesser i olika länder. Med hänsyn till att det finns pågående och avslutade parallella ogiltighetsprocesser i flera länder bedömer Patent- och marknadsöverdomstolen att det inte finns skäl att ifrågasätta att det funnits behov av koordinering av processerna. Det yrkade beloppet i denna del framstår som skäligt.

I fråga om begärd ersättning för G.B.:s arbete har Teva anfört att bolaget haft kontakter med G.B. avseende frågan om ett eventuellt tilläggsförhör med honom, mot bakgrund av det skulle hållas tilläggsförhör med J.B.. Enligt Patent- och marknadsöverdomstolen måste denna kostnad anses påkallad och skälig.

När det gäller den begärda ersättningen för översättningskostnader har Teva angett att kostnaden avsett översättning av inlagorna i målet till Tevas patentavdelning. Patent- och marknadsöverdomstolen bedömer att kostnaden varit skälig för tillvaratagande av Tevas rätt.

Vad gäller den ersättning som Teva har begärt för ombudsarvode hänförligt till de svenska ombuden och för tekniskt biträde så bedömer Patent- och marknadsöverdomstolen att den – mot bakgrund av målets beskaffenhet och omfattning – får anses skäligen påkallad för att tillvarata Tevas rätt. Vidare bedömer Patent- och marknadsöverdomstolen att Tevas ersättningsyrkande i förhållande till övriga kostnadsposter är skäligt.

Teva har därmed rätt till ersättning för sin rättegångskostnad i enlighet med sitt yrkande, dvs. med ett sammantaget belopp om 3 105 057 kr.

### **Överklagande**

Det saknas skäl att göra undantag från huvudregeln att Patent- och marknadsöverdomstolens domar inte får överklagas (se 1 kap. 3 § tredje stycket lagen, 2016:188, om patent- och marknadsdomstolar). Denna dom får därför inte överklagas.

I avgörandet har deltagit hovrättslagmannen Per Carlson (skiljaktig), f.d. hovrättslagmannen Peter Strömberg, hovrättsassessorn Clara Cederberg, referent, samt de tekniska ledamöterna f.d. patentrådet Marianne Bratsberg och civilingenjören Birgitta Larsson.

**Skiljaktig mening**, se nästa sida.

### **Skiljaktig mening**

Hovrättslagmannen Per Carlson är skiljaktig såvitt avser ramen för prövningen av frågan om rättegångskostnad samt anför följande.

Båda parter fordrade i Patent- och marknadsdomstolen ersättning för sina rättegångskostnader. Boehringer vitsordade den av Teva fordrade ersättningen som skälig i och för sig, utom såvitt avsåg ett belopp om 259 410 kr avseende ett utlägg för arvode till K.M. för medverkan i rättegången och för arbete med att samordna olika processer i Europa. Patent- och marknadsdomstolen anförde med hänvisning till tvistens komplexitet att det fick anses ha varit påkallat att Teva anlidade K.M. och att den fordrade ersättningen i denna del framstod som skälig (se domen s. 48).

Boehringer har, redan i sitt överklagande, yrkat att domstolen ska befria bolaget från skyldigheten att ersätta Teva för rättegångskostnad i Patent- och marknadsdomstolen och i stället förplikta Teva att ersätta Boehringer för dess rättegångskostnad där. Boehringer har därmed överklagat Patent- och marknadsdomstolens dom såvitt avser rättegångskostnad i hela dess vidd. Det innebär att Boehringer yrkat befrielse från skyldigheten att ersätta Teva för utlägget avseende arvode till K.M.; ett yrkande som inte är beroende av utgången i själva saken.

Så som Patent- och marknadsdomstolen funnit får det anses ha varit påkallat för Teva att anlita K.M. där och den fordrade ersättningen får anses ha varit skälig för att tillvarata bolagets rätt.





STOCKHOLMS TINGSRÄTT  
Patent- och marknadsdomstolen

**DOM**  
2018-05-18  
Meddelad i  
Stockholm

Mål nr  
PMT 5690-15

## PARTER

### Kärande

Teva Sweden Aktiebolag, 556654-0653  
Box 1070  
251 10 Helsingborg

Ombud: Advokaterna M.L. och M.Y.  
Setterwalls Advokatbyrå i Malmö AB  
Box 4501  
203 20 Malmö

### Svarande

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim  
Tyskland

Ombud: Advokaten P.S. och jur. kand. A.G.  
Sandart & Partners Advokatbyrå KB  
Box 7131  
103 87 Stockholm

---

## DOMSLUT

1. Patent- och marknadsdomstolen förklarar det europeiska patentet med publiceringsnummer EP 1 379 220 B1 delvis ogiltigt såvitt avser Sverige och beslutar att det ska upprätthållas i begränsad omfattning genom att patentkraven ska ha den lydelse som framgår av bilaga 6.

2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG ska ersätta Teva Sweden Aktiebolag för dess rättegångskostnad med 11 360 602 kr, varav 7 312 929 kr för ombudsarvode, jämte ränta enligt 6 § räntelagen (1975:635) från denna dag till dess betalning sker.

---

Dok.Id 1859190

Postadress	Besöksadress	Telefon	Telefax	Expeditionstid
Box 8307 104 20 Stockholm	Rådhuset, Scheelegatan 7	08- 561 654 70 <b>E-post:</b> stockholm.s.tingsratt@dom.se www.stockholmstingsratt.se	08- 561 650 05	måndag – fredag 08:00–16:00

**SAKEN**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Boehringer) innehar det europeiska patentet med publiceringsnummer EP 1 379 220 B1 som har verkan i Sverige. Ansökan om patentet gjordes genom den vid Europeiska patentverket (EPO) fullföljda internationella PCT-ansökan PCT/EP02/05600, med publiceringsnummer WO 02098874 A2 (grundhandlingen). PCT-ansökan ingavs den 27 maj 2002 med återopad prioritet från den 1 juni 2001. Patentet meddelades på tyska den 29 december 2004. Patentkraven och patentbeskrivningen finns i översättning till svenska.

Patentet benämns Inhalationskapseln (Inhalationskapslar). Uppfinningen enligt patentet avser dels ett alster, dels användning av alstret. Enligt patentbeskrivningen avser uppfinningen inhalationskapslar (inhaletter) av specifika kapselmaterial med reducerad fukthalt, som innehåller det verksamma ämnet tiotropium i form av pulverformiga beredningar och som kännetecknas av en förhöjd stabilitet. Med tiotropium förstås den fria ammoniumkatjonen. Tiotropium var känd från den europeiska patentansökan EP 418 716 A1 (EP '716) som en verksamt substans mot andningsvägssjukdomar, däribland KOL.

Patentet upptar 16 patentkrav. Uppfinningen definieras enligt det självständiga patentkravet 1, uppdelat i bestämmingar, på följande sätt:

1. Inhalationskapseln,
2. die als Inhalationspulver Tiotropium
3. im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten dadurch gekennzeichnet
4. dass das Kapselmaterial einen reduzierten Feuchtegehalt als TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15 % aufweist.

I översättning:

1. Inhalationskapslar
2. som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium
3. i en blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne kännetecknade av

4. att kapselmaterialat uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt om mindre än 15 %.

Patentskriften i översättning finns som bilaga 7.

Boehringer marknadsför bl.a. tiotropiumprodukter mot KOL.

Teva Sweden Aktiebolag (Teva) – som ingår i Teva-koncernen – är verksamt inom bl.a. området för respiratoriska läkemedelsprodukter.

Teva har väckt talan mot Boehringer och har yrkat att patentet ska förklaras ogiltigt.

Boehringer har svarat på ogiltighetstalan med att yrka ändringar av patentkraven för att begränsa patentskyddets omfattning. Bolagets inställning innebär att Patent- och marknadsdomstolen har att utgå från att patentet är delvis ogiltigt.

Tevas inställning till ett begränsat patent är att det, såvitt avser ändringsyrkandena i första – femte hand, dels inte uppfyller villkoren för att en patentbegränsning ska tillåtas dels att det är ogiltigt eftersom en sådan uppfinning inte väsentligen skiljer sig från känd teknik.

## **YRKANDEN OCH INSTÄLLNING**

**Teva** har yrkat att Patent- och marknadsdomstolen ska ogiltigförklara patentet såvitt avser Sverige.

**Boehringer** har medgett att patentet är delvis ogiltigt och har yrkat att det ska begränsas genom ändringar av patentkraven

- i första hand enligt bilaga 1 (2 sidor; huvudyrkande A och B),
- i andra till femte hand enligt bilagorna 2-5 eller
- i sjätte hand enligt bilaga 6.

**Teva** har bestritt de yrkade ändringarna i första till femte hand, såvitt avser patentkrav 8-13. Bolaget har däremot inte motsatt sig att patentet upprätthålls enligt ändringsyrkandet i sjätte hand.

**Parterna** har yrkat ersättning för rättegångskostnader.

## GRUNDER

### **Teva**

#### *Patentet i dess beviljade lydelse*

Uppfinningen enligt patentet var inte ny i förhållande till vad som var känt på prioritetdagen, den 1 juni 2001. Den skiljde sig i vart fall inte väsentligen från teknikens ståndpunkt på prioritetdagen.

Teva lider förfång av patentet, eftersom bolaget på den svenska marknaden lanserat ett generiskt läkemedel som eventuellt skulle kunna omfattas av patentets skyddsomfång.

#### *Boehringers ändringsyrkanden i första till femte hand*

Boehringers ändringsyrkanden är otillåtna eftersom de omfattar något som inte framgick av grundhandlingen för den specifika kombination av särdrag (HPMC, laktos och viss fukthalt) som ingår i krav 8 enligt huvudyrkandena A och B samt ändringsyrkandena i andra - femte hand.

Boehringers ändringsyrkanden i andra - fjärde hand är dessutom otillåtna p.g.a. bristande stöd i grundhandlingen för särdragen gällande viss fukthalt.

Boehringers ändringsyrkanden i fjärde och femte hand är dessutom otillåtna eftersom de medför en otillåten utvidgning av skyddsomfånget jämfört med de beviljade kraven

genom att särdragen gällande fukthalt i de ändrade kraven, till skillnad från motsvarande särdrag i de beviljade kraven, inte längre avser kapslar som innehåller tiotropium.

En uppfinning enligt huvudyrkandena A och B samt ändringsyrkandena i andra - femte hand saknar vidare uppfinningshöjd. En sådan uppfinning skiljer sig inte väsentligen från vad som var känt före prioritetdagen genom skrifterna eller följande kombinationer därav

- Casaburi m.fl., The Spirometric Efficacy of Once-Daily Dosing With Tiotropium in Stable COPD\*, A 13-Week Multicenter Trial (Casaburi),
- Casaburi tillsammans med Ogura m.fl., HPMC Capsules – An Alternative to Gelatin (Ogura),
- Casaburi tillsammans med Nagata, Cellulose Capsules – An Alternative to Gelatin, Program & Abstracts Symposium on Frontiers in Biomedical Polymers Including Polymer Therapeutics, 23-27 juni 1999 (Nagata 2) och/eller Nagata, Cellulose Capsules – An Alternative to Gelatin Structural, Functional and Community Aspects i Biomedical Polymers and Polymer Therapeutics, 2002 (Nagata 3),
- Casaburi tillsammans med Nagata, Characteristics of HPMC Capsules, Symposium Strategies for Optimizing Oral Drug Delivery; Scientific to Regulatory Approches, 19-21 april 1999 (Nagata 1),
- Ogura eller
- Ogura tillsammans med Casaburi.

*Boehringers ändringsyrkande i sjätte hand*

Teva har inte motsatt sig att patentet upprätthålls med enbart de ändrade kraven 1-7.

**Boehringer**

De ändrade kraven innebär inte något annat eller mer än en begränsning av de beviljade kravens skyddsomfång. Vidare har de ändrade kraven stöd i grundhandlingen. Bestämningarna i de ändrade kraven är otvetydiga och uppfinningen är i samtliga fall så tydligt beskriven att en fackman med ledning av patentet kan utöva densamma.

Eftersom Teva, när talan väcktes, gjorde gällande att patentet i dess helhet (d.v.s. samtliga ursprungligen beviljade krav) skulle ogiltigförklaras står det klart att Boehringers begränsningsyrkanden föranletts av Tevas ogiltighetspåstående.

Uppfinningen enligt de ändrade kraven 8-13 skiljer sig väsentligen från vad som var känt på prioritetsdagen den 1 juni 2001.

Teva har inte gjort gällande att uppfinningen enligt de ändrade kraven 1-7 skulle sakna nyhet eller uppfinningshöjd.

**UTVECKLING AV TALAN M.M.**

Parterna har utvecklat talan i enlighet med tillhandahållna skriftliga sakframställningar.

Parterna har åberopat skriftlig bevisning.

På Tevas begäran har G.B., D.G. och P.S. hörts.

På Boehringers begäran har J.B., H-J. D., R.G. och M.W. hörts.

**DOMSKÄL**

Teva för talan om ogiltighet av Boehringers patent. Boehringer bemöter denna talan genom att framställa flera yrkanden om patentbegränsning. Patent- och marknadsdomstolen har således att utgå från att det meddelade patentet är delvis ogiltigt. Mot de begärda patentbegränsningarna har Teva, såvitt avser de i första till femte hand yrkade patentbegränsningarna, anfört att de är otillåtna och i vart fall innebär en uppfinning som saknar uppfinningshöjd.

Patent- och marknadsdomstolen kommer inledningsvis att pröva frågan om ett begränsat patent enligt ändringsyrkandet benämnt huvudyrkande A och B, såvitt avser krav 8, är giltigt. Prövningen omfattar huruvida ändringarna faktiskt innebär en begränsning av patentskyddets omfattning, uppfyller villkoren i 52 § första stycket 2–4 patentlagen, uppfyller kravet i 8 § andra stycket patentlagen om bestämda uppgifter samt anger en uppfinning som har uppfinningshöjd. Om patentets krav 8 enligt huvudyrkande A och B skulle anses ogiltigt kommer domstolen att ta ställning till om ändringsyrkandena i andra - femte hand är tillåtna och, om så skulle vara fallet, om de avser en uppfinning som har uppfinningshöjd. De osjälvständiga kraven 9-13 omfattas inte av några egna yrkanden. För det fall krav 8 inte skulle anses giltigt enligt något av ändringsyrkandena kan domstolen därför inte ta ställning till dessa krav (se Svea hovrätts dom den 26 juni 2012 i mål T 5331-11 s. 5-10).

Avslutningsvis har domstolen att pröva om patentet kan upprätthållas i enlighet med Boehringers sjättehandsyrkande, dvs. patentkraven 1-7. Prövningen härav omfattar huruvida ändringarna faktiskt innebär en begränsning av patentskyddets omfattning och uppfyller villkoren i 52 § första stycket 2–4 patentlagen samt uppfyller kravet i 8 § andra stycket patentlagen om bestämda uppgifter.

**Något om patentet**

Som angetts ovan gjordes ansökan om patentet genom att den internationella patentansökan (PCT/EP02/05600) fullföljdes hos EPO. Ansökan gjordes på tyska. Patentet

avser inhalationskapslar som innehåller tiotropium i form av pulverhaltiga beredningar. I patentets beskrivning (i översättning) anges under rubriken ”Bakgrund till uppfinningen” att tiotropiumbromid utgör ett högeffektivt antikolinergikum med långvarig verkan som kan finna användning vid terapi för andningsvägssjukdomar, i synnerhet COPD (kronisk obstruktiv pulmonär sjukdom, KOL) och vid astma. Vid behandling av nämnda sjukdomar lämpar sig inhalativ applicering av det verksamma ämnet. Förutom inhalativ applicering av bronkolytiskt verksamma föreningar i form av dosaerosol och lösningar har inhalativ applicering av dessa läkemedel i form av pulver som innehåller det verksamma ämnet särskild betydelse.

I beskrivningen anges vidare att vid verksamma ämnen som uppvisar särskilt hög effekt krävs det endast små mängder av det verksamma ämnet för varje enkel dos för uppnående av den terapeutiskt önskvärda effekten. Vid verksamma ämnen som kännetecknas av en hög effektivitet är det särskilt väsentligt för uppnående av en vid appliceringen alltid reproducerbar och likadan andel att läkemedlet bereds i en form som kännetecknas av ett stort mått av stabilitet. Om detta mått av stabilitet inte uppnås kan man inte säkerställa en oförändrad dosering av det verksamma ämnet.

Enligt beskrivningen är uppgiften för uppfinningen att åstadkomma en inhalationskapsel som innehåller ett tiotropiumhaltigt inhalationspulver, vilken säkerställer ett tillräckligt mått av stabilitet hos det verksamma ämnet. Vidare är det en uppgift för uppfinningen att åstadkomma en inhalationskapsel som tack vare sin stabilitet säkerställer frisättning av det verksamma ämnet med hög doseringsnoggrannhet och som möjliggör applicering av det verksamma ämnet vid bra tömningsbeteende hos inhalationskapseln. Ytterligare en uppgift består i att åstadkomma inhalationskapslar som vid hög stabilitet och ringa sprödhet uppvisar ett bra perforeringsbeteende och därigenom utan problem kan komma till användning i inhalationsapparater lämpade för applicering av inhaletter.

I patentbeskrivningen anges också att man nu överraskande har funnit att uppgifterna ovan löses genom kapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium ibland-



ning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, som kännetecknas av att kapselmaterialet uppvisar en reducerad fukthalt.

### **Allmänt om ändring av patentkrav**

Ändringar av patentkrav kan bestå i att patenthavaren begär en sammanslagning av ett självständigt patentkrav med ett eller flera osjälvständiga patentkrav eller med delar av sådana krav. Det kan också innebära att bestämmingar hämtas från patentbeskrivningen.

För att en yrkad ändring ska tillåtas krävs att den begärda ändringen faktiskt innebär en begränsning av patentskyddets omfattning. Domstolen ska alltid pröva om ändringen är förenlig med bestämmelserna i 52 § första stycket 2-4 patentlagen (1967:837). Det innebär att uppfinningen enligt det begränsade patentet måste avse en uppfinning som är så tydligt beskriven att en fackman med ledning av beskrivningen kan utöva den, att uppfinningen framgick av ansökan på ingivningsdagen och att patentskyddets omfattning inte har utvidgats efter det att patentet meddelats.

Vid prövningen av ett begränsningsyrkande ska domstolen även pröva om den yrkade ändringen i sig uppfyller det grundläggande kravet i 8 § andra stycket patentlagen om bestämda uppgifter om vad som söks skyddat genom patentet (se om det nu sagda Svea hovrätts dom den 22 december 2014 i mål nr T 9345–13, s. 7–8 med där gjorda hänvisningar).

Frågan om förutsättningarna för om en patentbegränsning är uppfyllda är av indispositiv natur, dvs. domstolen ska pröva om förutsättningarna är uppfyllda oberoende av vad parterna anfört. Detta gäller även prövningen av kravet på bestämda uppgifter om vad som söks skyddat (se den ovan angivna hovrättsdomen).

Om villkoren för en patentbegränsning är uppfyllda ska domstolen i den fortsatta prövningen utgå från de ändrade patentkraven. Påstår patenthavarens motpart även att ett begränsat patent är ogiltigt enligt 1–2 §§ patentlagen prövas det begränsade patentet i detta hänseende (se om vad nu sagts prop. 2006/07:56 s. 73 och s. 153 f.)

Av praxis framgår att ändringar är tillåtna inom ramen för vad fackmannen, med utnyttjande av sina allmänna kunskaper, direkt och otvetydigt skulle härleda från grundhandlingen. Vid bedömningen av om en ändring som består i en kombination av särdrag är tillåten, är den relevanta frågan om fackmannen allvarligt skulle överväga att kombinera särdragen ifråga (se bl.a. T 667/08 och T 296/96). Om två särdrag har sina ursprung i olika listor anses kravet på stöd i grundhandlingen inte uppfyllt med mindre än att grundhandlingen tydligt anvisar just den valda kombinationen. Om emellertid särdragen är särskilt föredragna ger det en tydlig indikation på att stöd finns i grundhandlingen, såvida det inte finns något i den som antyder att kombinationen inte kan göras (T 727/00 och T 1511/07).

### **Ändringsyrkandet i första hand, krav 8 i huvudyrkandet A och B**

#### *Ändring av patentkraven*

Domstolen kommer inledningsvis att ta ställning till om krav 8, huvudyrkande A och B, framgick av grundhandlingen.

**Teva** har härvid anfört i huvudsak följande. Endast ett av valen (nämligen valet av laktos som hjälpämne) beskrivs som föredraget i grundhandlingen (s. 7 rad 20-29). Grundhandlingen lämnar emellertid ingen förklaring till varför laktos är föredraget.

Grundhandlingen beskriver inte valet av cellulosaderivat som kapselmateriell som föredraget, utan endast som ett av många alternativ. Grundhandlingen beskriver de olika kapselmaterialet gelatiner, cellulosaderivat, stärkelse, stärkelsederivat, chitosan och syntetiska material som likvärdiga och sidoordnade (s. 3 rad 29-33). Det anges inte att gruppen cellulosaderivat har några tekniska fördelar jämfört med, eller annars är att

föredra, framför övriga kapselmaterial. Valet av celluloserivat som kapselmaterial – framför övriga kapselmaterial – kan därmed inte direkt och otvetydigt härledas från grundhandlingen, särskilt inte när detta val kombineras med andra val (som valet av laktos som hjälpämne).

På s. 4, rad 10-14, i grundhandlingen framgår tydligt att valet av HPMC endast är föredraget för det fall fackmannen redan har bestämt sig för att välja celluloserivat som kapselmaterial:

”Werden Cellulosederivate als Kapselmaterial verwendet, so ist die Verwendung von Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose bevorzugt. Besonders bevorzugt wird in diesem Fall Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), besonders bevorzugt HPMC 2910 als Kapselmaterial eingesetzt.”

Motsvarande avsnitt finns även i patentets beskrivning (s. 3, femte stycket):

”Om celluloserivat används såsom kapselmaterial föredras användning av hydroxietylcellulosa, hydroxietylcellulosa, metylcellulosa, hydroxietylcellulosa och hydroxietylcellulosa. Särskilt föredraget är i detta fall hydroxietylcellulosa (HPMC), särskilt föredraget HPMC 2910, såsom kapselmaterial.”

Grundhandlingen beskriver således inte celluloserivat som ett föredraget kapselmaterial, utan anger endast att *om* celluloserivat väljs som kapselmaterial så är HPMC särskilt föredraget framför andra celluloserivat. Inte heller patentkraven antyder att valet av celluloserivat (eller HPMC specifikt) skulle vara föredraget framför t.ex. gelatin eller polyetylen.

Grundhandlingens exempel ger inte heller stöd för att välja celluloserivat (och än mindre HPMC) framför andra kapselmaterial. Exemplet anger endast tillverkningsanvisningar och ingrediensförteckningar; de berör inte alls frågor om kapslarnas egenskaper. Exempel 4 redovisar en kortfattad beskrivning av en HPMC-kapsel med en fukthalt om mindre än 2 procent före fyllning, vilken ska fyllas med specifika mängder

tiotropiumbromid-monohydrat samt laktosmonohydrat med viss partikelstorlek. Särdragen i de yrkade ändringarna av krav 8 är väsentligt mer generella än de specifika anvisningarna i exempel 4. Patentet redovisar inget stöd för några generaliseringar av anvisningarna.

Det finns därmed ingen anvisning – än mindre en direkt och otvetydig anvisning – i grundhandlingen som avser en kombination av de särdrag som krav 8 enligt ändringarna är baserat på. Kombinationen är inte tekniskt motiverad med utgångspunkt i grundhandlingens anvisningar.

**Boehringer** har häremot anfört i huvudsak följande. Det ändrade kravet 8 baseras på det ursprungliga kravet 7, vilket i sin tur beror av de ursprungliga kraven 6, 2 och 1.

Det ursprungliga kravet 7 anger att en TEWS- eller halogentorkfukthalt om  $\leq 5\%$  är särskilt föredragen och omfattar (genom hänvisningen till det ursprungliga kravet 6) en grupp om följande cellulosaderivat:

- HPMC,
- hydroxietylcellulosa,
- metylcellulosa,
- hydroximetylcellulosa och
- hydroxietylcellulosa.

Det ändrade kravet 8 är begränsat till endast ett av dessa fem cellulosaderivat, nämligen HPMC. Detta är i linje med att grundhandlingen (s. 4, rad 10-13) identifierar HPMC som det mest föredragna cellulosaderivatet. Med hänvisning till huvudyrkande B ska det noteras att det i samma stycke anges att det är särskilt föredraget att cellulosaderivatets fukthalt är mindre än 5 procent.

Det ursprungliga kravet 7 specificerar (genom hänvisningen till det ursprungliga kravet 1) att inhalationspulvret ska innehålla ett hjälpämne med vilket tiotropium är blandat. Vidare framhålls det i grundhandlingens beskrivning att laktos är ett

särskilt föredraget sådant hjälpämne (s. 7, rad 28 och 29). Det är också just laktos som används som hjälpämne i samtliga sju utföringsexempel i grundhandlingen.

Boehringer gör inte gällande att det ändrade kravet 8 skulle ha stöd i exempel 4 i grundhandlingen. Tvärtom ger redan beskrivningens allmänna del, där laktos och HMPC beskrivs som särskilt föredragna, fullgott stöd för krav 8 i ändrad lydelse. Exempel 4 används bara för att understryka att grundhandlingen inte innehåller något som skulle få fackmannen att tveka inför att kombinera de föredragna särdragen laktos och HPMC med en fukthalt understigande 5 procent. Genom exempel 4 ger grundhandlingen tvärtom positivt stöd för att just en sådan kombination kan göras.

#### *Domstolens bedömning*

Det ändrade kravet 8, huvudyrkande A och B, innebär att Boehringer har tillfört vissa bestämmingar i förhållande till det meddelade patentkravet 1;

- kapselmaterialet har specificerats till celluloserivatet HPMC,
- TEWS- eller halogentorkfukthalten har specificerats till  $\leq 5$  % / mindre än 5 %, och
- det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet har specificerats till laktos.

Enligt domstolen medför bestämmingarna att patentskyddets omfattning begränsas och att det inte är fråga om en utvidgning av patentskyddets omfattning. Kravet på beskrivningens tydlighet får även anses vara uppfyllt i förhållande till de ändrade kraven. De ändrade kraven ger även bestämda uppgifter om vad som skyddas och uppfyller således kravet i 8 § andra stycket patentlagen.

Ifråga om det ändrade kravet har stöd i grundhandlingen baseras det ändrade kravet 8 på det ursprungliga kravet 7. Detta krav anger att kapselmaterialet uppvisar en TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 8 procent särskilt föredraget  $\leq 5$  %. Det ursprungliga kravet 7 baseras i sin tur på det ursprungliga kravet 6, i vilket anges att kapselmaterialet är valt ur celluloserivatgruppen HPMC, hydroxi-

propylcellulosa, metylcellulosa, hydroximetylcellulosa och hydroxietylcellulosa. Det ursprungliga kravet 6 baseras på det ursprungliga kravet 2, i vilket anges att kapselmaterialet är valt ur gruppen bestående av gelatin, cellulosaderivat, stärkelse, stärkelsederivat, chitosan och syntetiska material.

I grundhandlingen (s. 3 rad 29-33) anges vidare att kapselmaterial väljs enligt uppfinningen ur den grupp som består av gelatiner, cellulosaderivat, stärkelse, stärkelsederivat, chitosan och syntetiska material. Fackmannen ges således sex alternativa val av kapselmaterial eller grupper av kapselmaterial, och inser att dessa är användbara enligt uppfinningen, medan de sinsemellan uppvisar olika kemiska och fysikaliska egenskaper. Begränsningen enligt huvudyrkandet och yrkandena i andra till femte hand innebär att fyra av dessa alternativ har strukits medan två (gelatin och cellulosaderivat) har behållits. Enligt domstolen krävs inte att de sålunda behållna alternativen anges vara föredragna för att de ska utgöra uppenbara val för fackmannen och därmed anses framgå av grundhandlingen.

Om cellulosaderivat används som kapselmaterial, anges i grundhandlingen HPMC såsom föredraget. Vidare anges att graden av TEWS- eller halogentorkfukthalt för HPMC företrädesvis ligger vid mindre än 8 procent, särskilt föredraget vid mindre än 5 procent (s. 4, rad 10-17). I den grupp som anger användning av hjälpämnen anges laktos såsom särskilt föredraget (s. 7 rad 28 och 29).

Enligt domstolen skulle således fackmannen, som valt cellulosaderivat som kapselmaterial, varit tydligt anvisad att kombinera det föredragna cellulosaderivatet HPMC innehållande en TEWS- eller halogentorkfukthalt uppgående till lika med eller mindre än 5 procent med det särskilt föredragna hjälpämnet laktos. Fackmannen skulle således direkt och otvetydigt härleda krav 8 enligt huvudyrkande A och B från grundhandlingen. De yrkade ändringarna, såvitt avser krav 8, huvudyrkande A och B, är således tillåtna.

*Uppfinningshöjd*

Patent- och marknadsdomstolen har ovan funnit att ändringarna av patentet, såvitt avser krav 8, huvudyrkande A och B, är tillåtna. Nästa fråga som domstolen har att ta ställning till är om en uppfinning enligt ifrågavarande krav skiljer sig väsentligen från teknikens ståndpunkt vid den relevanta tidpunkten, vilket i detta fall är prioritetdagen den 1 juni 2001.

Enligt Boehringers ändringsyrkande, huvudyrkande A, lyder patentkrav 8:

”Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är  $\leq 5\%$  och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.”

Huvudyrkande B är likalydande med undantag av att uppgiften ” $\leq 5\%$ ” är ersatt med ”mindre än”. Då fukthalten är en kontinuerlig variabel, som enligt A kan understiga eller uppnå värdet 5 medan den enligt B kan anta vilket som helst decimalvärde under 5, finner domstolen inte anledning att i sin bedömning göra skillnad mellan versionerna A och B.

Den tekniska effekt som uppnås med de särdrag som utgör skillnaden mellan uppfinningen och den närmast liggande kända tekniken utgör bas för att formulera det objektiva problemet, som uppfinningen syftar till att lösa. En uppfinning anses ha uppfinningshöjd om den för fackmannen inte är närliggande i förhållande till teknikens ståndpunkt vid prioritetdagen för patentansökan. Fackmannen använder sitt allmänna kunnande för att försöka lösa det uppställda problemet. Fackmannen kan även tänkas kombinera uppgifter från vad som utgör känd teknik.

Om en fackman, utan en insats som går utöver den kunskap och färdighet som fackmannen normalt kan förväntas ha, skulle ha nått fram till ett resultat som faller inom patentets skyddsomfång, saknas uppfinningshöjd.

För att kunna gå vidare med bedömningen inleder domstolen med att definiera fackmannen och dennes allmänna kunskaper vid prioritetdagen.

#### *Fackmannen*

Fackmannen är en fiktiv person eller en grupp av personer som har praktisk erfarenhet och en genomsnittlig kunskap och förmåga. Som utgångspunkt känner fackmannen till allt det som utgör allmänt känd kunskap inom teknikområdet vid det relevanta datumet. Vidare har fackmannen tillgång till all information inom den kända tekniken.

Fackmannen disponerar normala hjälpmedel för och har normal förmåga att utföra rutinartat arbete och experiment av olika slag på det aktuella området, t.ex. i syfte att klarlägga otydligheter på redan kända teknikområden. Fackmannen har dock ingen uppfinningsförmåga och ifrågasätter inte etablerade uppfattningar (Se bl.a. Case Law of the Boards of Appeal, åttonde upplagan, s. 188-190).

Boehringer föreslår att fackmannen är en farmaceut med erfarenhet av att utveckla läkemedelsformuleringar, särskilt lämpliga doseringsformer för läkemedel för inhalationsbehandling. Teva föreslår att fackmannen är ett team som innehar den kompetens som krävs för att formulera läkemedel av aktuell typ, dvs. kunskap inom läkemedel/kemi/ farmakologi samt eventuellt också en läkare inom området för behandling av astma och KOL.

Utifrån de kunskaper och erfarenheter som kan behövas för att lösa det problem som uppfinningen anger, definierar domstolen fackmannen som en farmaceut med erfarenhet av att utveckla läkemedelsberedningar för inhalationsbehandling. Arbetet med utveckling av en läkemedelsberedning får förutsättas bedrivet i projektform, där farma-



ceuten ingår i en grupp och har tillgång till kunskaper från övriga deltagare, särskilt en specialist på regulatoriska frågor och en läkare specialiserad på lungsjukdomar.

*Fackmannens allmänna kunskaper*

Den allmänna kunskap som fackmannen anses ha haft på prioritetsdagen får betydelse bl.a. eftersom anförda dokument ska beaktas i ljuset av denna. I praxis har hänvisats till tre allmängiltiga aspekter att beakta vid bedömningen av vad som utgör allmän kunskap (se t.ex. T 890/02, OJ 2005, s. 497). För det första anses fackmannen, förutom grundläggande allmän kunskap, även ha förmåga att söka efter kunskap i uppslags- och handböcker. För det andra kan fackmannen inte förväntas utföra någon omfattande sökning på hela det aktuella området. I det avseendet får fackmannen förväntas lägga ned en rimlig, men inte alltför ansträngande, insats. För det tredje måste relevant information vara otvetydig och direkt användbar utan ytterligare efterforskningar.

Parterna har bl.a. gett in utdrag ur läroböcker, artiklar och utlåtanden från sakkunniga vittnen för att visa vad som utgjorde i målet relevant allmänt känd kunskap vid prioritetsdagen.

Fackmannens allmänkunskaper följer av dennes utbildningsbakgrund och yrkeserfarenhet. Någon utförlig och detaljerad redogörelse över allmänkunskaperna är inte erforderlig här, men enligt domstolens mening känner fackmannen till att läkemedels-substanser som är verksamma i mycket små mängder måste spädas för att uppnå en tillfredställande doseringsnoggrannhet, varvid spädningen vid torra beredningar uppnås med ett torrt hjälpämne. Vidare får det anses ingå i fackmannens allmänkunskaper att en alltför hög fukthalt hos inhalationsberedningar i pulverform är oönskad. Fackmannen inser också att inhalationsblandningens partikelstorlek har betydelse för läkemedlets förmåga att nå verkningsstället i lungorna. Däremot kan fackmannen inte anses ha sådana allmänkunskaper att han/hon utan vidare ledning skulle byta ut ett visst kapselmateriell mot HPMC.

*Närmast liggande känd teknik*

Det första steget i problem-lösningsmetoden är att definiera vad som är närmast liggande känd teknik. Denna utgörs enligt praxis av det mothåll som beskriver den kombination av särdrag som utgör den mest lovande startpunkten för en vidareutveckling som leder till uppfinningen.

Vid val av närmast kända teknik är det första övervägandet att den ska vara inriktad på ett liknande syfte eller den effekt som uppfinningen har. I praktiken utgörs närmast kända teknik av en teknik som har ett liknande användningsområde och kräver ett minimum av strukturella och funktionella modifieringar för att åstadkomma uppfinningen enligt patentkraven.

Parterna har delvis olika uppfattning om vad som utgör närmast liggande känd teknik. **Teva** har hänvisat till att förutom Casaburi kan även Ogura tas till utgångspunkt, medan Boehringer anser att EP '716 utgör närmast liggande känd teknik. **Boehringer** baserar dock sin analys enligt problem-lösningsmetoden på Casaburi som närmast liggande känd teknik. Att välja Ogura som den närmast liggande kända tekniken skulle, enligt bolagets mening, vara oförenligt med problem-lösningsmetoden.

*Domstolens bedömning*

Casaburi är en artikel från november 2000 med titeln "The Spirometric Efficacy of Once-Daily Dosing With Tiotropium in Stable COPD\*" i den medicinska tidskriften CHEST. Artikeln anger att ändamålet med den rapporterade studien är att jämföra den terapeutiska effektiviteten och säkerheten hos tiotropium och placebo. Artikeln beskriver en studie av bronkvidgande effekt av tiotropiumbromid hos patienter med KOL. Patienterna erhöll en daglig dos på 18 mikrogram tiotropium med laktos som bärarsubstans i kapselform (Spiriva, Boehringer Ingelheim) från en inhalator (Handi-Haler, dvs. samma anordning som föreslås enligt patentbeskrivningen) i vilken kaps-

larna punkterades före inhalation. Av artikeln framgår inte vilket kapselmateriale som användes eller någon uppgift om kapselmaterialets fukthalt.

Ett övergripande syfte enligt vad som kan utläsas i såväl patentet som Casaburi är att åstadkomma en verksam behandling av KOL med tiotropium. Enligt domstolens bedömning utgör Casaburi närmast liggande känd teknik, vilken genom sin inriktning på tiotropium och inhalationsbehandling är en bättre utgångspunkt än EP '716. En analys med Ogura som utgångspunkt är i och för sig möjlig, men enligt domstolen är kännetecknen om tiotropium och dess verkningar en mer realistisk utgångspunkt än kännetecknen om ett kapselmateriale enligt Ogura, där man i så fall skulle överväga vilken läkemedelssubstans som kapselmaterialet lämpar sig för.

*Det objektiva tekniska problemet utifrån Casaburi*

**Teva** har formulerat det objektiva tekniska problemet utifrån Casaburi som

”Tillhandahållande av ett alternativt kapselmateriale för tiotropium som inhalationspulver” eller

”Tillhandahållande av ett [alternativt] kapselmateriale för tiotropium som inhalationspulver [vilket säkerställer en tillräcklig stabilitet och bra tömnings-, perforerings- och frisättningssegenskaper].”

**Boehringer** har formulerat det objektiva tekniska problemet utifrån Casaburi som att

”Förbättra stabiliteten och den aerodynamiska prestandan hos ett pulver av tiotropium i blandning med laktos tillhandahållet i en kapsel för avgivning i en inhalator”.

*Domstolens bedömning*

Skillnaden mellan uppfinningen enligt det ändrade kravet 8 och vad som är förut känt genom Casaburi består i att HPMC används som kapselmaterial och att patentkravet anger en övre gräns för fukthalten hos detta material.

Av patentets beskrivning framgår inte att någon förbättring uppnås vid användning av HPMC som kapselmaterial jämfört med de övriga beskrivna materialen gelatin, celluloserivat utöver HPMC och syntetiska m.fl. material, eller jämfört med material enligt teknikens ståndpunkt. Boehrings föreslagna problemformulering kan därför inte tillämpas. Problemet får därför inriktas på att finna ett alternativ. Casaburi anger inte vilket kapselmaterial som används, varför man får formulera problemet som tillhandahållande av ett alternativ till Casaburis okända kapselmaterial. Domstolen finner att det objektiva tekniska problemet mot den ovan angivna bakgrunden ska formuleras som ”tillhandahållande av ett alternativt kapselmaterial för inhalationspulver innehållande tiotropium med laktos som hjälpämne”.

*Är uppfinningen närliggande utifrån Casaburi?*

**Teva** har i huvudsak gjort gällande att fackmannen stod inför uppgiften att välja ett kapselmaterial för en inhalationsformulering med tiotropium som inhalationspulver. Fackmannen kände till att fukt generellt sett var ett problem vid framställning av formuleringar med inhalationspulver och att kapslarnas fukthalt påverkades av de luftfuktighetsförhållanden som rådde där kapslarna hanterades. Med vetskapen om att tiotropium var fukt känsligt, skulle fackmannen ha varit motiverad att minska fuktexponeringen för att undvika fuktrelaterade problem med formuleringen.

I detta sammanhang skulle det amerikanska läkemedelsverkets (FDA) riktlinjer *Guidance for Industry – Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products* från 1998 ha gett fackmannen starka incitament att kontrollera och begränsa fukten vid framställning av inhalationsformuleringar. FDA:s DPI-riktlinjer och

innehållet i dessa utgjorde allmän fackkunskap. En fackman som ställts inför uppgiften att framställa en inhalationsformulering med tiotropium skulle ha haft kännedom om och beaktat riktlinjerna. Avvikelse från riktlinjerna skulle påtagligt försvåra och kanske förhindra regulatoriskt godkännande för läkemedlet.

För en fuktkänslig substans som tiotropium innebar FDA:s DPI-riktlinjer att fackmannen skulle ha måst undersöka hur substansen påverkades vid både hög och låg relativ luftfuktighet och vid accelererade förhållanden. Fackmannen skulle, baserat på resultaten från sådana undersökningar, ha identifierat lämpliga gränsvärden för vatteninnehåll, dvs. gränsvärden som medförde en adekvat kemisk och fysisk stabilitet. Fackmannen skulle därefter ha valt kapslar som lämpade sig för användning vid dessa förhållanden.

I praktiken skulle fackmannen överväga de alternativa kapselmaterier som fanns tillgängliga vid den aktuella tiden, dvs. gelatin och HPMC. Fackmannen kände dock till att det fanns vissa nackdelar med gelatin, bl.a. att gelatinkapslar blir spröda vid lägre fukthalter. Fackmannen kände också till att fördelarna med HPMC bl.a. var att HPMC-kapslar hade lägre fuktinnehåll och bibehöll sina egenskaper vid lägre luftfuktigheter. Med beaktande av fackmannens intresse av att minska fuktexponeringen, var det uppenbart närliggande för fackmannen att välja HPMC-kapslar.

Om fackmannen ändå skulle ha startat med gelatinkapslar (vid sidan av eller istället för HPMC-kapslar), skulle fackmannen ha utfört kompatibilitetstester på gelatinkapslar. Resultaten av dessa tester skulle ha inskräpft betydelsen av att begränsa fukten i formuleringen. I och med att gelatinkapslars egenskaper försämras vid låga fukthalter, vilket fackmannen var väl medveten om, skulle resultaten av testerna ha förstärkt fackmannens incitament att istället välja ett kapselmaterier som bättre tålde låga fukthalter. Här kan noteras att Boehringers åberopade försöksresultat, figur 8 i studie 2, tydligt visar att den nedbrytning av tiotropium blandat med HPMC som observerades vid accelererade förhållanden (75 procent relative humidity (RH)) inte observerades vid låg luftfuktighet (5 procent RH). Detta är givetvis en tydlig indikation på att problemet med

nedbrytning beror på fukt och kan undvikas genom en reduktion av fukten. Att Boehringers tester inte omfattar tiotropium blandat med gelatin vid låg luftfuktighet (5 procent RH) beror givetvis på att gelatin inte fungerar vid denna luftfuktighet, vilket för övrigt bekräftar Tevas resonemang.

Sammantaget gör Teva gällande att fackmannen, ställd inför att lösa det objektiva tekniska problemet med utgångspunkt i Casaburi, redan på grund av sina allmänna fackkunskaper och resultatet av sedvanliga formuleringstester skulle ha haft starka incitament att välja HPMC som kapselmaterial.

Inte desto mindre kan konstateras att även om fackmannen vid fyllningen av HPMC-kapslarna hade tillämpat de luftfuktighetsförhållanden som beskrevs som lämpliga för gelatinkapslar (dvs. 30-50 procent), så hade fackmannen erhållit HPMC-kapslar vars fukthalt klart understeg 5 procent.

Angående det påstådda problemet med partikel-till-partikel adhesion orsakad av elektrostatiska krafter noterar Teva att detta problem – i den mån det alls var relevant – var och är av underordnad betydelse jämfört med problemet med den kemiska stabiliteten. Det framgår även av patentet, som inte adresserar något problem med statisk elektricitet.

Såvitt avser de av Boehringer återopade försöksresultaten (studie 1-studie 5) får dessa inte beaktas eftersom den påstådda uppfinningen inte var plausibel för fackmannen på prioritetdagen. Patentet påstår att uppfinningen har en teknisk effekt. Det finns emellertid inget i patentet som troliggör att uppfinningen löser de tekniska problem som anges på s. 2 i patentet. I och med att patentet har misslyckats med att troliggöra att uppfinningen löser de tekniska problemen, får senare ingivna experiment inte användas för att rättfärdiga uppfinningen.

Även om Boehringers experiment resonemangsvis skulle få beaktas besvärars experimenten av väsentliga brister. Inga slutsatser kan dras eftersom graden av försöksfel

inte kan bedömas (dvs. alla experiment utom studie 2, som inte var kvantitativ och som därför inte behövde upprepas).

Boehringers analys av experimenten berör inte heller storleken på skillnaderna i nedbrytning under olika fuktförhållanden. Skillnaden mellan < 2 % och < 4 % är minimal. Boehringers experiment misslyckas med att visa att skillnaden mellan en kapsel med fukthalt understigande 4 procent eller 2 procent, jämfört med en kapsel med fukthalt understigande 5 procent, har praktisk relevans för formuleringens egenskaper.

I den mån fackmannen skulle förvänta sig att vissa kapslar var bättre än andra kapslar, skulle denna förväntan baseras på fackmannens allmänna kunskaper (t.ex. om generella fördelar med att sänka fukthalten eller med att använda HPMC-kapslar) och inte på något som patentet lär ut. Patentet lämnar inget bidrag till teknikens ståndpunkt i dessa avseenden.

Om patentet överhuvudtaget lämnar något tekniskt bidrag, kan detta bidrag resoneringsvis endast vara anvisningen om att kapselmaterialets fukthalt bör reduceras (i betydelsen vara lägre än 15 procent) för att hantera det (av Boehringer bestridda) förhållandet att tiotropium är fuktkänsligt.

För att experimenten ska kunna ge stöd åt påståendet att de gränsvärden för fukthalter som specificeras i de ändrade patentkraven inte är godtyckliga, måste experimenten visa att gränsvärdena har betydelse för uppfinningens tekniska effekter (vilka anges som uppfinningens ”uppgifter” på s. 2 i patentet), dvs. de tekniska effekterna måste uppnås på olika sätt eller i olika grad över och under de specificerade gränsvärdena. Utöver att experimenten inte ger stöd för att någon praktiskt relevant teknisk effekt föreligger inom vart och ett av de fuktförhållanden som testats, så ger experimenten inte heller stöd för att någon teknisk effekt uppträder vid de specifika gränsvärdena.

**Boehringer** har häremot anfört i huvudsak följande. Såvitt avser Texas invändning om att försöksresultaten (studie 1–5) inte får beaktas finns det inte något krav på att i

grundhandlingen även inkludera försöksdata. Tvärtom ska det, i avsaknad av allvarliga tvivel, presumeras att de effekter som anges i patentbeskrivningen också erhålls. Det finns inte heller något krav på att ett patent ska förklara de vetenskapliga mekanismerna bakom uppfinningens effekter.

Efterpublicerad data får användas för att övervinna eventuella påstådda tvivel om huruvida effekterna faktiskt uppnås eller för att omformulera det objektiva tekniska problemet, förutsatt att de effekter som visas med efterpublicerad data är underförstådda eller åtminstone relaterade till det ursprungligen angivna problemet. I överensstämmelse härmed har Boehringer formulerat ett objektiva tekniskt problem utifrån det ursprungligen angivna problemet och har sedan använt efterpublicerad data enbart för att bekräfta – och därmed undanröja eventuella allvarliga tvivel om – att de effekter som anges i patentet faktiskt erhålls.

I detta fall finns det inte något i grundhandlingen som indikerar att uppfinningen enligt de ändrade kraven inte skulle lösa problemet. Fackmannen som tar del av grundhandlingen skulle således ha saknat anledning att tvivla på att den angivna effekten skulle uppnås. Redan utifrån vad som anges i grundhandlingen skulle fackmannen anta att en lägre kapselfukthalt skulle ge bättre effekt än en högre kapselfukthalt. Således skulle fackmannen t.ex. förvänta sig att en kapselfukthalt < 2 procent skulle vara bättre än en kapselfukthalt < 4 procent. Det har inte varit nödvändigt att visa detta med försöksdata eftersom fackmannen saknade anledning att ifrågasätta effekten i detta avseende. De efterpublicerade resultaten ska därmed få användas.

För att komma fram till uppfinningen enligt det ändrade kravet 8 skulle fackmannen, med utgångspunkt från Casaburi, först behöva välja HPMC som kapselmateriell och sedan dessutom reducera fukthalten till  $\leq 5$  procent. Det finns ingenting i Casaburi som skulle ha gett fackmannen ett incitament att vidta någon av dessa åtgärder. Än mindre ger Casaburi någon antydning om att dessa åtgärder skulle ha lett fram till en lösning på det objektiva tekniska problemet.



Som framgår av studie 2 är tiotropium inte fukt känsligt utan kemiskt stabilt. Detta resultat var heller inte förvånande eftersom tiotropium tidigare med framgång använts i en vattenbaserad formulering.

HPMC-kapslar i allmänhet – och HPMC-kapslar för inhalation i synnerhet – var inte välkända vid prioritetdagen. Valet av HPMC som kapselmateriäl utgjorde således inte en del av fackmannens allmänkunskaper. I synnerhet var det inte uppenbart för fackmannen att välja ett sådant kapselmateriäl i kombination med tiotropium och laktos.

Fackmannen skulle inte ha ansett att sprödhet var något problem. Inte heller skulle HPMC ha betraktats som ett mer lämpligt kapselmateriäl än gelatin bara för att HPMC har ett numeriskt lägre fuktinnehåll än gelatin vid samma luftfuktighet. Tvärtom var det på prioritetdagen välkänt att vattnet i gelatin i stor utsträckning var hårt bundet, vilket illustreras av att HPMC, trots sitt numeriskt sett lägre fuktinnehåll, avger mer vatten än gelatin vid en luftfuktighetssänkning inom ramen för normala ”ambient” förhållanden. Vatteninnehållet i gelatin betraktades inte heller som något problem vid prioritetdagen utan hanterades rutinmässigt genom den välkända metoden att använda inhalationspulver vid dess ekvilibreringsfukthalt.

Det är således felaktigt att utgå från att den fackman som vid prioritetdagen ställdes inför det objektiva tekniska problemet med nödvändighet skulle ha försökt undvika fukt i formuleringen av ett DPI. Fackmannen visste hur vatteninnehåll skulle hanteras vid fyllning av DPI-kapslar. Det torra pulvret fylldes i kapslarna vid pulvrets och kapselns jämviktsfukthalt (*”equilibrium moisture content”*) för att undvika överföring av fukt mellan pulvret och kapselmaterialet. Denna metod var mycket välkänd och användes rutinmässigt av formulerare inom det relevanta tekniska området vid prioritetdagen.

Vid prioritetdagen var det vedertaget att tillverkning, fyllning och lagring av kapslar utfördes vid en relativ luftfuktighet om 40-60 procent och en temperatur om 20 °C eller strax däröver. Sådana förhållanden kallas ibland (*normal*) *ambient conditions*. Att

dessa förhållanden representerade vedertagna förhållanden i förevarande sammanhang bekräftas också upprepade gånger i litteraturen på området. Följaktligen är inte en fukthalt om  $\leq 5$  % en inneboende egenskap hos en HPMC-kapsel (under normala förhållanden).

Vid nämnda betingelser kom HPMC-kapslar ofrånkomligen att ha en TEWS- eller halogentorkfukthalt som låg över de gränsvärden som anges i de ändrade kraven. Detta bekräftas av isotermen för HPMC-kapslar vid en temperatur om 25 °C i ett av de försök som Boehringer har utfört. En TEWS- eller halogentorkfukthalt om  $\leq 5$  % är således inte en inneboende egenskap hos en HPMC-kapsel.

Fackmannen skulle ha varit obenägen att arbeta under förhållanden med låg RH även av det skälet att fackmannen kände till att sådana förhållanden leder till partikel-till-partikel-adhesion orsakad av elektrostatiska krafter.

Uppfinningen enligt det ändrade kravet 8 skulle således inte med beaktande av Casaburi och i ljuset av fackmannens allmänna kunskaper vara närliggande för fackmannen.

#### *Domstolens bedömning*

Enligt patentbeskrivningens inledning avser uppfinningen inhalationskapslar (inhalation) av specifika kapselmaterial med reducerad fukthalt, som innehåller det verksamma ämnet tiotropium i form av pulverformiga beredningar och som kännetecknas av en förhöjd stabilitet.

Som angetts ovan framgår i beskrivningen (s. 2) att uppfinningen löser uppgifterna

- att säkerställa ett tillräckligt mått av stabilitet hos det verksamma ämnet,
- att genom stabilitet säkerställa frisättning av det verksamma ämnet med hög doseringsnoggrannhet,
- att åstadkomma bra tömningsbeteende hos inhalationskapseln och

- att åstadkomma inhalationskapslar som uppvisar ett bra perforeringsbeteende.

Patentskriften anger att dessa uppgifter löses genom uppfinningen. Enligt beskrivningen kännetecknas kapslarna av att kapselmaterialet uppvisar en reducerad fukthalt. Begreppet "reducerad fukthalt" anges vara ekvivalent med en TEWS-fukthalt om mindre än 15 procent, varvid innebörden av "TEWS-fukthalt", som är ett värde erhållet genom relativ bestämning, anges motsvara halogentorkfukthalt, som är ett absolut värde.

Patentskriften anger ett antal alternativa kapselmaterial, däribland gelatin och celluloserivat. Beskrivningen ger detaljerade uppgifter om föredragna och särskilt föredragna kapselmaterial och hjälpämnen, samt haltgränser och andra talvärden. I så måtto är patentskriften omsorgsfullt genomarbetad. Dock kan det inte i patentskriften, på motsvarande sätt, utläsas vad som uppnås med uppfinningen i dess såsom föredragna och särskilt föredragna angivna former.

Ett antal föredragna nivåer med ett högsta värde för TEWS-fukthalt som är lägre än 15 procent anges, antingen generellt eller avseende specifika kapselmaterial och grupper av kapselmaterial. Som föredragna eller särskilt föredragna TEWS-fukthalter anger patentskriften mindre än 12 procent och mindre än eller lika med 10 procent generellt för kapselmaterialen. För celluloserivat som kapselmaterial anges föredragna eller särskilt föredragna TEWS-fukthalter vara mindre än 8 procent, mindre än 5 procent, mindre än 4 procent och mindre än 2 procent.

Av beskrivningen kan däremot inte, vare sig genom redovisning av experimentella data eller genom någon annan redogörelse, utläsas vad som särskilt skulle uppnås med de föredragna angivna gränserna för TEWS-fukthalt. Blotta påståendet om att något är föredraget eller särskilt föredraget kan inte utan vidare tolkas som en angivelse av att något särskilt uppnås med den sålunda framhållna utföringsformen av uppfinningen, än mindre vad som uppnås. Omvänt kan inte frånvaro av uppgift om att en utföringsform av uppfinningen är föredragen tillmätas någon avgörande betydelse för frågan om

teknisk effekt för denna utföringsform. Avgörande är vad som redovisas för den aktuella utföringsformen.

Såvitt avser fukthalten kan det från patentbeskrivningen inte utläsas, vare sig att en teknisk effekt uppnås vid sänkning av den maximala TEWS-fukthalten till de för cellulosaderivat föredragna 8 procent eller 5 procent, eller vilken teknisk effekt som i så fall uppnås.

Således kan fackmannen som läser beskrivningen inte anses dra slutsatsen att en teknisk effekt uppnås när man ställer in fukthalten under eller på den i krav 8 angivna nivån 5 procent. Genom att ange fukthaltsgränser på ett flertal olika nivåer för såväl icke preciserade kapselmaterial som för kapslar av cellulosaamaterial, utan att ange vad som uppnås vid respektive fukthaltsnivå, får patentbeskrivningen tvärtom anses inge tvivel om att en teknisk effekt uppnås med kapslar av HPMC just vid reduktion av TEWS-fukthalten till gränsen 5 procent. Detsamma gäller de enligt övriga ändringsyrkanden angivna lägre gränserna. Såväl gränsen 5 procent som de angivna lägre gränserna framstår därför som godtyckliga.

Av Boehringers föreslagna problemformulering förstås att bolaget gör gällande att uppfinningen ger en förbättring med avseende på stabilitet och aerodynamisk prestanda. Bolaget har till styrkande av betydelsen och effekten av att välja HPMC och en reducerad fukthalt ( $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$ ,  $< 4\%$  och  $< 2\%$ ) åberopat i målet ingivna försöksresultat benämnda Study 1-4, och Study 5, jämte statistisk analys av Study 1, 3 och 5, och därmed sammanhörande muntlig bevisning.

Domstolen noterar att beskrivningen endast anger att uppfinningens uppgift är att säkerställa stabilitet och doseringsnoggrannhet, inte att åstadkomma en förbättring i dessa avseenden. Vidare kan anmärkas att "aerodynamisk prestanda" inte omnämns i patentbeskrivningen. Det som Boehringer torde syfta på är det som beskrivningen anger som ett syfte med uppfinningen, att säkerställa den vid inhalationsförloppet utmatade och till lungorna ankomna verksamma mängden per inhalationskapsel.

Studierna redovisar i detta avseende försök avseende fukthalt, avgiven dos (DD), partikelstorleksfördelning (FPD) och dosandel fina partiklar (FPF) och därutöver försök avseende nedbrytning av tiotropium.

Enligt etablerad europeisk praxis ska bedömningen av uppfinningshöjd göras vid patentets "effective date" på grundval av informationen i patentet tillsammans med den allmänna kunskapen som finns tillgänglig för fackmannen (se Case Law of the Boards of Appeal, åttonde upplagan, s. 181). Data som har publicerats efter prioritetdagen får beaktas om effekten framstår som trolig för fackmannen baserad på patentbeskrivningen och fackmannens allmänna kunskap (se bl.a. T 1329/04 och T 716/08). I efterhand tillkommen bevisning kan emellertid inte vara den enda grunden för att fastställa att problemet är löst. Denna praxis är inte beroende av om bevisningen är publicerad, utan gäller i lika mån annan i efterhand tillkommen bevisning.

I följd av det som domstolen uttalat ovan om frånvaron av uppgifter i beskrivningen om vad som särskilt skulle uppnås med uppfinningen enligt de begränsade patentkraven, finner domstolen att patentbeskrivningen inte gör det antagligt att sådana effekter som omtalas i de ingivna studierna uppkommer när fukthalten hos kapselmaterialet av HPMC hålls mindre än eller lika med 5 procent. De ingivna studierna kan därför inte beaktas i detta avseende.

Casaburi ger som nämnts ingen uppgift om vilket kapselmateriale som används eller om egenskaper hos kapselmateriale för inhalation. Det har framkommit i målet att vid prioritetdagen hade HPMC inte nått någon omfattande användning i inhalationskapslar. Mot denna bakgrund finner domstolen inte att fackmannen, enbart utifrån Casaburi och med sina allmänkunskaper, skulle välja HPMC som kapselmateriale. Uppfinningen kan därför inte anses närliggande utifrån Casaburi.

*Är uppfinningen närliggande utifrån Casaburi i kombination med Ogura?*

**Teva** har i huvudsak anfört att fackmannen i vart fall skulle komma fram till den påstådda uppfinningen genom att kombinera Casaburi med Ogura. Ogura beskriver i

huvudsak en ny HPMC-kapsel som introducerades på marknaden 1998 av Shionogi Qualicaps. I artikeln förklarar författarna fördelarna med denna HPMC-kapsel jämfört med gelatinkapslar. Ogura nämner att gelatinkapslar normalt sett har en fukthalt om 13-15 viktprocent samt att detta gör gelatinkapslar potentiellt olämpliga för användning med vissa läkemedel. HPMC förespråkas av författarna som ett alternativ till gelatinkapslar, både för orala formuleringar och specifikt för inhalationsformuleringar.

Den tidskrift som Ogura publicerades i, *Pharmacology Technology Europe*, var en känd tidskrift som lästes av formuleringsexperter vid prioritetsdagen. Ogura betraktades som en relevant informationskälla inom forskningsområdet. En fackman som intresserade sig för val av kapselmateriäl för inhalationskapslar med tiotropium skulle känna till eller söka upp Ogura.

Ogura framhåller explicit flera fördelaktiga egenskaper hos HPMC (jämfört med gelatin). Redan artikelns titel (*"HPMC Capsules – An Alternative to Gelatin"*) och sammanfattning ger fackmannen incitament att överväga och testa HPMC som alternativ till gelatin. Fackmannen, som stod inför uppgiften att välja kapselmateriäl för en inhalationsformulering av en fuktkänslig substans, skulle finna Oguras uppgifter om att HPMC lämpade sig för inhalationsprodukter, hade låg fukthalt och bibehöll sina egenskaper vid låga luftfuktigheter särskilt intressanta.

Sammanfattningsvis lär Ogura fackmannen att HPMC-kapslar lämpar sig för inhalationsformuleringar och att HPMC-kapslar är särskilt lämpade för formuleringar med fuktkänsliga läkemedel som tiotropium. HPMC-kapslar gör det möjligt att reducera fukthalten ytterligare samt att fylla och lagra kapslarna vid lägre luftfuktigheter än vad som skulle vara möjligt för gelatin. Fackmannen, som redan baserat på sina allmänna kunskaper var motiverad att använda HPMC-kapslar, skulle ha stärkts i sin övertygelse av Ogura och skulle ha konstaterat att HPMC-kapslar var det mest lämpliga valet.

**Boehringer** har häremot anfört i huvudsak följande. Ogura är en marknadsföringsartikel som bör läsas med försiktighet. Syftet med artikeln var att marknadsföra

bolaget Shionogi & Co:s HPMC-kapslar för oralt bruk som ett alternativ till gelatinkapslar för sådant bruk. Artikeln publicerades i *Pharmaceutical Technology Europe*, som är en branschtidning med just artiklar av marknadsföringskaraktär. Vid prioritetsdagen ansågs därför inte tidningen vara vetenskapligt tillförlitlig. Ogura är inriktad på problem hänförliga till formuleringar för oralt bruk som innehåller vattenkänsliga läkemedel eller läkemedel som reagerar med gelatin. Ogura nämner bara inhalationskapslar i tre meningar på artikelns sista sida (tillsammans med andra alternativa användningsområden, såsom användning inom jordbruk för kemikalier som sprids på risfält). De få uppgifter som avser inhalationskapslar saknar experimentellt stöd och skulle av en fackman ha betraktats som spekulativa.

Ogura nämner inte heller något om tiotropium eller några andra läkemedel som avser behandling av KOL eller astma. De två antibiotika som nämns i Ogura (cefalexin och spiramycin) är uteslutande avsedda för oralt bruk. Eftersom cefalexinkapslarna i Ogura intas oralt, diskuterar inte Ogura någon form av hjälpämne för framställning av ett inhalerbart pulver. Ogura tillhandahåller inte heller någon teknisk information som skulle kunna vara relaterad till det objektiva tekniska problemet.

Ogura uppmärksammar att gelatinkapslar kan gå sönder på grund av den sprödhet som kan uppstå vid lagring under låg luftfuktighet. Noterbart är dock att Ogura anger att problemet med denna sprödhet är att gelatinkapslarna kan gå sönder under transport och lagring. Detta problem är väsensskilt från det objektiva tekniska problemet. Fackmannen skulle därmed inte ha betraktat lösningen på sprödhetsproblemet i Ogura som en potentiell lösning på det objektiva tekniska problemet.

Enligt Ogura är HPMC-kapslar lämpliga för vattenkänsliga (hydrolyserbara) läkemedel. Som förklarats ovan kände dock fackmannen till att tiotropium inte är vattenkänsligt. Följaktligen skulle inte den kompatibilitet mellan HPMC och hydrolyserbara läkemedel som framhålls i Ogura ha motiverat fackmannen att använda HPMC-kapslar för tiotropium.

Ogura konstaterar också att en annan fördel med HPMC-kapslar är att HPMC inte reagerar med aldehydgrupper hos läkemedelssubstanser (se under rubrikerna "*Addressing potential prolonged dissolution problems*" och "*Addressing potential discoloration problems*"). Det finns dock inte någon aldehydgrupp i tiotropium. Inte heller uppgiften i Ogura om att HPMC inte reagerar med aldehydgrupper skulle således ha föranlett fackmannen att välja HPMC-kapslar för tiotropium.

Om den fackman som ställdes inför det objektiva tekniska problemet likväl skulle anses ha haft anledning till att välja HPMC som kapselmateriale finns det inget i Ogura som skulle ha motiverat fackmannen att dessutom reducera kapselmaterialets fukthalt. Tvärtom lär Ogura ut att HPMC som sådant har så låg fukthalt att den inte orsakar några fuktproblem annat än för läkemedel som är extremt fuktkänsliga. Som förklarats ovan visste fackmannen att tiotropium inte är ett sådant läkemedel.

Boehringer bestrider att fackmannen överhuvudtaget skulle ha beaktat Ogura och menar att fackmannen hursomhelst inte utifrån Ogura skulle ha valt HPMC som kapselmateriale. För fullständighetens skull kan det ändå framhållas att även om fackmannen som ställdes inför det objektiva tekniska problemet skulle anses ha haft anledning att beakta Ogura och att fackmannen däri skulle ha fått incitament att gå vidare med HPMC-kapslar skulle detta inte ha resulterat i HPMC-kapslar med en TEWS- eller halogentorkfukthalt som var lägre eller lika med 5 %. Fackmannen skulle således inte ha kommit fram till lösningen enligt det omformulerade kravet 8. Fukthalten hos HPMC, liksom hos gelatin, beror av omgivande lagringsförhållanden. Vid en hög RH kommer HPMC att ha en högre fukthalt än vid en låg RH.

Eftersom Ogura inte specificerar några förhållanden eller omgivningsbetingelser för framställning, fyllning eller förvaring av HPMC-kapslar skulle den fackman som tar del av Ogura förutsätta att HPMC-kapslar ska hanteras under normala "*ambient*" förhållanden, d.v.s. vid 20 °C eller strax däröver och en relativ luftfuktighet om 40-60 %.



Som utvecklats ovan har en HPMC-kapsel under nämnda normala förhållanden en TEWS- eller halogentorkfukthalt fukthalt som är markant högre än 5 %. Följaktligen skulle inte en kombination av Casaburi och Ogura kunna resultera i en HPMC-kapsel enligt det omformulerade kravet 8.

Såvitt avser den diskussion om statisk elektricitet som förs i Ogura skulle den inte ha kunnat motivera den fackman som ställdes inför det objektiva tekniska problemet att använda HPMC i stället för gelatin som kapselmateriäl, särskilt i ljuset av att det kompatibilitetstest som anvisas i Ogura lär fackmannen att tiotropium är väsentligt stabilare i en gelatinkapsel än i en HPMC-kapsel.

För det fall det skulle anses att fackmannen trots detta ändå skulle finna en anledning att använda HPMC för att undvika problem med statisk elektricitet ska det noteras att Ogura inte på något sätt antyder att det problemet undviks eller ens begränsas om HPMC har en reducerad fukthalt. Följaktligen skulle fackmannen inte ens i denna situation ha kommit fram till uppfinningen enligt det omformulerade kravet 8.

#### *Domstolens bedömning*

Ogura är en artikel i tidskriften Pharmaceutical Technology Europe. Artikelns titel lyder ”HPMC Capsules – An Alternative to Gelatin”. Författarna var vid tidpunkten för publiceringen knutna till Shionogi – det företag som tillhandahåller HPMC-kapslar av märket Qualicaps. Boehringer har gjort gällande att tidskriften är en branschtidning med artiklar av marknadsföringskaraktär, som på prioritetsdagen inte ansågs vara vetenskapligt tillförlitlig. Om så var fallet, är det dock domstolens uppfattning att fackmannen – farmaceuten – höll sig à jour med utvecklingen av nya farmaceutiska material, varvid kommersiellt material hör till de informationskällor som han/hon skulle beakta.

Ogura redogör för användbarheten av kapslar av HPMC som ett alternativ till de traditionellt använda gelatinkapslarna. Särskilt beskrivs kapslar för oralt bruk, vilka också

hade underkastats studier av fysikaliska och biofarmaceutiska egenskaper. Bland HPMC-kapslar omnämns orala kapslar innehållande antibiotika eller acetylsalicylsyra ”aspirin”.

Inhalationskapslar omnämns inledningsvis i artikeln. Senare under rubriken ”Other applications” omtalas att kapslar har använts för att administrera finfördelade pulver i inhalationsanordningar. Vidare anges att gelatinkapslar medför vissa problem, innefattande att pulvret fastnar på kapselväggen på grund av statisk elektricitet och att kapslarna blir spröda vid låg fuktighet. Det anges i artikeln att HPMC-kapseln undviker dessa problem.

Ogura anger att HPMC-kapslar har en fukthalt på 2-5 procent jämfört med 13-15 procent för gelatinkapslar, och har låg statisk elektricitet (Table I). Under rubriken ”Application to formulations” anges att vissa läkemedel reagerar med gelatin och att vissa hydrolyseras av fuktinnehållet hos gelatinkapslar medan HPMC inte bara är kemiskt inert, utan också har en lägre fukthalt, vilken medger vidmakthållande av låg fuktighet i kapseln.

Parterna är oense i frågan om tiotropium är fuktkänsligt i sig och om fackmannen före prioritetdagen kände till, eller hade kunnat ta reda på detta förhållande. Enligt domstolens uppfattning har frågan om substansens fuktkänslighet i sig ingen större betydelse, då tiotropium, såsom framgår av Casaburi är en substans som administreras i mikrogrammängder och inte torde lämpa sig för tillhandahållande i kapslar utan att vara blandad med en hjälpsubstans såsom laktos, varvid nedbrytning av tiotropium i en sådan blandning torde vara av större betydelse.

Fackmannen, som med utgångspunkt i Casaburi söker ett kapselmateriale för inhalationskapslar innehållande tiotropium med laktos som hjälpsubstans, finner i Ogura en presentation av HPMC som ett alternativ till förut använda material för inhalationskapslar, såsom gelatin. Då Ogura också föreslår att HPMC genom sin lägre fukthalt

löser problem förbundna med användning av gelatin, skulle fackmannen välja HPMC som kapselmaterial.

Vad gäller fukthalt, har Boehringer påpekat att Ogura inte har angett vilken metod som användes för att bestämma fukthalt, särskilt att uppgifterna om fukthalt inte ska tolkas till att avse TEWS- eller halogentorkfukthalt. Domstolen finner emellertid att, även om Oguras uppgift om 2-5 procent fukthalt hos HPMC-kapselmaterialet bör räknas upp med en eller annan procentenhet för att ange TEWS- eller halogentorkfukthalt, visar Ogura på önskvärdheten av låg fukthalt. Domstolen har ovan kommit fram till att fukthaltgränsen 5 procent i patentkravet 8 är godtyckligt satt.

Sammanfattningsvis finner domstolen att fackmannen som utgår från Casaburi och beaktar Ogura skulle tillhandahålla ett kapselmaterial för tiotropium som inhalationspulver med laktos som hjälpämne uppfinningen enligt patentkrav 8 i huvudyrkandena A och B. Ett sådant patent är därför inte giltigt på grund av bristande uppfinningshöjd och kan därför inte upprätthållas i den sålunda begränsade lydelsen.

Med denna utgång behöver domstolen inte pröva patenterbarheten hos uppfinningen enligt förstahandsyrkandet utifrån övriga av Teva anförda mothåll.

### **Ändringsyrkandena krav 8, andra och tredje hand**

#### *Ändring av patentkraven*

Sedan domstolen funnit att krav 8 enligt huvudyrkande A och B inte innebär ett giltigt patent har domstolen att pröva övriga ändringsyrkanden. Inledningsvis tar domstolen ställning till ändringsyrkandena i andra och tredje hand, såvitt avser krav 8.

Krav 8 enligt andrahandsyrkandet lyder:

”Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialen är

cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 4 % och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.”

Krav 8 enligt tredjehandsyrkandet lyder:

”Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 2 % och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.”

**Teva** har, utöver de generella invändningar bolaget rest mot samtliga ändringsyrkanden, därutöver anfört i huvudsak följande såvitt avser ändringsyrkandena i andra och tredje hand.

Grundhandlingens enda anvisning om HPMC-kapslar med fukthalter understigande 4 respektive 2 procent (s. 4, rad 14-20) har följande lydelse (fetstil tillagd):

”Im Falle der Verwendung von Cellulosederivaten als Kapselmaterialien liegt der Grad der TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte vorzugsweise bei weniger als 8 %, besonders bevorzugt bei weniger als 5%. Höchst bevorzugt werden Inhalationskapseln aus Cellulosederivaten **vor Befüllung mit dem Tiotropiumhaltigen Inhalationspulver** auf eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 4 %, besonders bevorzugt weniger als 2 % getrocknet.”

Motsvarande anvisning finns på s. 3, femte stycket i patentets beskrivning:

”I fallet med användning av cellulosaderivat såsom kapselmateriell ligger graden av TEWS- eller halogentorkfukthalt företrädesvis vid mindre än 8%, särskilt föredraget vid mindre än 5 %. Allra mest föredraget torkas inhalationskapslarna av cellulosaderivat **innan fyllning av dem med tiotropiumhaltigt inhalationspulver** till en TEWS- eller halogentorkfukthalt om mindre än 4 %, särskilt föredraget mindre än 2 %.”

Grundhandlingen anger således tydligt att kapslarna har en fukthalt om mindre än 4 procent respektive mindre än 2 procent *innan fyllning* ("vor Befüllung"). Motsvarande precisering anges inte med avseende på fukthalterna < 8 procent och < 5 procent. Boehringer försöker nu beskriva fukthalterna om mindre än 4 procent respektive mindre än 2 procent som generella särdrag för själva inhalationskapslarna. Boehringers tolkning ignorerar den uttryckligt angivna tidpunkten för *när* fukthalterna ska föreligga. Uppgiften om fukthalt innan fyllning avser dessutom kapslar av cellulosaderivat i allmänhet och inte HPMC-kapslar specifikt.

Krav 8 enligt ändringsyrkandena i andra och tredje hand försöker således på ett otillåtet sätt koppla fukthalterna om mindre än 4 procent respektive mindre än 2 procent till (i) HPMC-kapslar och (ii) kapslar som innehåller tiotropium, dvs. efter (inte före) fyllning ("Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver **innehåller tiotropium**...kännetecknade av att kapselmaterialet ... uppvisar en TEWS- eller halogentorkarfukthalt som är mindre än...").

Fyllda HPMC-kapslar med fukthalter understigande 4 respektive 2 procent kan inte direkt och otvetydigt härledas från grundhandlingen.

**Boehringer** har häremot anfört i huvudsak följande. Teva påstår felaktigt att de omformuleringar som tillkommer genom andra- och tredjehandsyrkandena – att TEWS- eller halogentorkfukthalten är under 4 procent respektive under 2 procent – skulle sakna stöd i grundhandlingen. Närmare bestämt hävdar Teva att grundhandlingen endast beskriver dessa fukthalter i kombination med särdraget "före fyllning av kapslarna" och att halterna därmed endast avser kapslar som ännu inte innehåller tiotropium.

De aktuella särdragen har emellertid stöd i grundhandlingen (s. 4 rad 17–20). I detta avsnitt anges (1) att kapslarna torkas före fyllning och (2) att den resulterande fukthalten är under 4 respektive 2 procent. Punkten (1) tar sikte på tidpunkten för torkningens genomförande och således inte produkten som sådan. Punkten (2) däremot

avser den faktiska fukthalten och är således ett särdrag hänförligt till produkten. När produktkravet ändras med stöd av textavsnittet i fråga är således endast informationen om fukthalten relevant. Detta i sig visar att de aktuella kraven har stöd i grundhandlingen.

Att särdragen har tillräckligt stöd bekräftas också av att bedömningen ska utgå från grundhandlingen i sin helhet, d.v.s. passagen på s. 4, rad 17-20 ska inte läsas tagen ur sin kontext. Det måste således beaktas att grundhandlingen beskriver torkning av kapslarna såväl före som efter fyllning:

Torkning **före** fyllning beskrivs på s. 4, rad 17-20 i grundhandlingen:

”Höchst bevorzugt werden Inhalationskapseln aus Cellulose-derivaten vor Befüllung mit dem Tiotropiumhaltigen Inhalationspulver auf eine TEWS oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 4 %, besonders bevorzugt weniger als 2 % getrocknet”

[Svensk översättning: Allra mest föredraget torkas inhalationskapslar av cellulosaderivat innan fyllning av dem med tiotropiumhaltigt inhalationspulver till en TEWS- eller halogentorkfukthalt om mindre än 4 %, särskilt föredraget mindre än 2 %.]

Torkning **efter** fyllning beskrivs på s. 10, rad 16 till s. 11, rad 4, på bl.a. följande sätt:

”In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, werden die Inhalationskapseln mit dem Tiotropiumbromidhaltigen, nach obigem Verfahren erhältlichen Inhalationspulver befüllt und anschließend nachfolgend beschriebenen Trocknungsprozess unterworfen: Die befüllten Kapseln werden in einer ersten Phase (Trocknungsphase) für einen Zeitraum von 0,5 - 10 Stunden, vorzugsweise 1,5 - 7 Stunden, bevorzugt 2 - 5,5 Stunden, besonders bevorzugt etwa 2,5 - 4,5 Stunden bei einer Temperatur von etwa 10 - 50°C, bevorzugt 20 - 40 °C, besonders bevorzugt etwa 25 - 35°C einer relativen Feuchte von höchstens 30% r.F., bevorzugt höchstens 20 % r.F., besonders bevorzugt von etwa 5-15 % r.F. ausgesetzt.”

[Svensk översättning: I en tillkommande föredragen utföringsform av uppfinningen fylls inhalationskapslarna med det tiotropiumbro-

midhaltiga och enligt ovanstående förfarande erhållbara inhalationspulvret och underkastas därefter den i det följande beskrivna torkningsprocessen. De fyllda kapslarna utsätts i en första fas (torkningsfas) under en tidsrymd om 0,5 - 10 timmar, företrädesvis 1,5 - 7 timmar, företrädesvis 2 - 5,5 timmar, särskilt föredraget ungefär 2,5 - 4,5 timmar vid en temperatur om ungefär 10 - 50°C, företrädesvis 20 - 40 °C, särskilt föredraget ungefär 25 - 35°C för en relativ fukthalt om högst 30 % relativ fukt, företrädesvis högst 20 % relativ fukt, i synnerhet föredraget ungefär 5-15 % relativ fukt.]

Även i exempel 7 beskrivs torkning **efter** fyllning som ett alternativ.

Slutligen beskriver exempel 4 i grundhandlingen uttryckligen fyllda HPMC-kapslar där kapselmaterialet har en fukthalt under 2 procent, vilket ger ytterligare stöd för krav 8 enligt tredjehandsyrkandet.

Beskrivningen i grundhandlingen uppställer inte några gränser med avseende på den specifika fukthalt som kan erhållas när något av nämnda tillvägagångssätt används. Dessutom står det klart från grundhandlingen att den eftersträlvade fukthalten (innefattande en fukthalt om < 4 % respektive < 2 %) kan erhållas med vilken som helst av dessa metoder. Fackmannen skulle således sakna anledning att tro att de angivna fukthalterna bara skulle kunna erhållas med endast en av metoderna eller en kombination av dessa.

Med hänsyn till syftet med uppfinningen skulle fackmannen direkt inse att det är fukthalten hos slutprodukten som är relevant och att de eftersträlvade effekterna erhålls oberoende av om kapselmaterialet torkas före eller efter fyllning. Att torkningsmetoderna inte uppges vara avpassade för endast ett visst kapselmateriale bekräftar att de genomgående är tillämpliga för alla de kapselmateriale som beskrivs i grundhandlingen. Fackmannen skulle följaktligen sakna varje anledning att tro att det förfarande som innefattar torkning efter fyllning inte skulle vara tillämpligt på HPMC-kapslar. Tvärtom inser fackmannen att även detta förfarande kan användas för att HPMC-kapslar ska erhålla en fukthalt om t.ex. mindre än 4 procent respektive mindre än 2 procent, eftersom bägge alternativen är explicit redovisade i beskrivningen och visas i exemplen. Av det anförda följer att fyllda HPMC-kapslar

med en fukthalt under 4 respektive 2 procent har fullgott stöd i grundhandlingen läst i dess helhet.

*Domstolens bedömning*

Såvitt avser de invändningar som anförts ovan gällande de införda bestämmelserna rörande val av kapselmateriäl (HPMC) och hjälpämne (laktos), gör domstolen inte någon annan bedömning än vad som framgått ovan, jfr s. 14, det vill säga dessa har stöd i grundhandlingen.

Boehringer har, i tillägg till ovan nämnda bestämmelser, i patentkravet 8 enligt yrkandet i andra och tredje hand, infört att kapselmaterialet (som alltså är cellulosamaterialet HPMC) ska uppvisa en reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 4 procent respektive 2 procent.

Enligt domstolen medför bestämmelserna att patentskyddets omfattning begränsas och att det inte är fråga om en utvidgning av patentskyddets omfattning. Kravet på beskrivningens tydlighet får även anses vara uppfyllt i förhållande till de ändrade kraven. De ändrade kraven ger även bestämda uppgifter om vad som skyddas och uppfyller således kravet i 8 § andra stycket patentlagen.

I fråga om de ändrade kraven har stöd i grundhandlingen anges häri vissa föredragna utföringsformer i det fallet cellulosaderivat används som kapselmateriäl (s. 4, rad 10-20). På rad 17-20 anges:

”Höchst bevorzugt werden Inhalationskapseln aus Cellulose-derivaten vor Befüllung mit dem Tiotropiumhaltigen Inhalationspulver auf eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 4 %, besonders bevorzugt weniger als 2 % getrocknet ”

vilket i beskrivningen s. 3, femte stycket motsvaras av:

”allra mest föredraget är att inhalationskapslar av cellulosaderivat torkas innan fyllning av dem med tiotropiumhaltigt inhalations-



pulver till en TEWS – eller halogenfukthalt om mindre än 4 %, särskilt föredraget mindre än 2 %”.

I övrigt framkommer inte eller antyds något ytterligare i grundhandlingen om dessa angivna fukthalter.

Bestämningen om 4 procent respektive 2 procent enligt grundhandlingen anger således fukthalten hos inhalationskapseln (av celluloserivat) *innan fyllning med inhalationspulver*. Bestämningen har sedan infogats i det ändrade patentkravet 8 med angivande av fukthalten hos inhalationskapslar (av HPMC-kapselmateriel) *som innehåller inhalationspulver*.

Boehringer gör gällande att bedömningen ska utgå från grundhandlingen i sin helhet, och då med hänsyn tagen till dels avsnittet avseende torkning innan fyllning och dels avsnittet om torkning efter fyllning tillsammans med exempel 4.

Enligt domstolens bedömning får inte fackmannen, som tar del av grundhandlingen, någon anvisning om hur fukthalten i den tomma inhalationskapseln före fyllning relaterar till fukthalten i den fyllda inhalationskapseln. Enligt domstolen kan det därmed inte uteslutas att en viss fukthalt hos en inhalationskapsel före fyllning kan påverkas i samband med att den fylls med inhalationspulver och därmed får en annan fukthalt.

Domstolens bedömning är att fackmannen inte skulle inse att den angivna fukthalten om 4 procent respektive 2 procent hos en inhalationskapsel före fyllning klart och otvetydigt skulle motsvara samma fukthalt som hos en fylld inhalationskapsel av HPMC-kapselmateriel.

Med de gjorda ändringarna i yrkandena i andra och tredje hand uppstår en ny utföringsform som inte framgår för en fackman som tar del av grundhandlingen. Det saknas således stöd i grundhandlingen för de ändringar som gjorts avseende fukthalterna om 4 procent respektive 2 procent i grundhandlingen för andra och tredjehandsyrkandena.

Yrkad begränsning enligt yrkandena i andra respektive tredje hand skulle således medföra ett patent som omfattar något som inte framgick av grundhandlingen och kan därför till följd av detta inte tillåtas. Vid detta förhållande saknas skäl för domstolen att ta ställning till fråga om patenterbarheten.

### **Ändringsyrkandena krav 8, fjärde och femte hand**

#### *Ändring av patentkraven*

Sedan domstolen funnit att krav 8 i ändringsyrkandena i andra och tredje hand inte är tillåtna har domstolen att pröva om krav 8 i ändringsyrkandena i fjärde och femte hand är giltiga.

Krav 8 enligt fjärdehandsyrkandet lyder:

”Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 2 % när det är tomt och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.”

Krav 8 enligt femtehandsyrkandet lyder:

”Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 2 % före fyllning och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.”

**Teva** har, utöver de generella invändningar bolaget rest mot samtliga ändringsyrkanden, anfört i huvudsak följande.

Krav 8 enligt ändringsyrkandet i fjärde hand anger att kapselmaterialet ska ha en fukthalt understigande 2 procent ”*när det är tomt*”.

En kapsel är tom t.ex. direkt efter tillverkning, vid lagring i förpackningar, under transport mellan kapseltillverkaren och den som ska använda kapslarna för att framställa ett inhalationsläkemedel osv. Kapselns fukthalt vid dessa tillfällen är rimligen av underordnat intresse jämfört med kapselns fukthalt i samband med fyllning. Kapslarna kan vidare vara tomma både före fyllning och efter tömning. I själva verket omfattar detta krav 8 alla kapslar som vid någon tidpunkt – utöver när kapslarna är fyllda med tiotropiumpulvret – har den angivna fukthalten.

Krav 8 kan således inte direkt och otvetydigt härledas från grundhandlingen. Krav 8-13 enligt ändringsyrkandet i fjärde hand strider därför av denna anledning även mot 52 § första stycket 3 punkten patentlagen. Ändringsyrkandena ska därför avslås.

Krav 8 enligt ändringsyrkandet i fjärde hand medför dessutom en otillåten utvidgning av patentets skyddsomfång. Det beviljade patentkravet avser fukthalten hos kapslar som innehåller tiotropiumpulvret (*”Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium... ”*). Krav 8 enligt ändringsyrkandet i fjärde hand innehåller inte längre denna begränsning, utan avser istället kapslar som hade en viss fukthalt när de var tomma. Borttagandet av särdraget gällande fukthalt hos de *tiotropiuminnehållande* kapslarna utvidgar skyddsomfånget.

Krav 8 enligt ändringsyrkandet i fjärde hand omfattar kapslar som innehåller tiotropium och som kan ha vilken fukthalt som helst, förutsatt att kapslarna tidigare (före fyllning, t.ex. vid tillverkningen) hade en fukthalt som understeg 2 procent. Sådana kapslar omfattas endast i vissa fall av det beviljade patentkravet (nämligen om kapslar-

nas fukthalt inte stiger över specificerade nivåer t.ex. i samband med eller efter fyllningen), men omfattas *alltid* av krav 8 enligt ändringsyrkandet i fjärde hand.

Krav 8 strider således dessutom mot 52 § första stycket 4 punkten patentlagen. Ändringsyrkandet ska därför avslås även av denna anledning.

Krav 8 enligt ändringsyrkandet i femte hand medför en otillåten utvidgning av patentets skyddsomfång. Det beviljade patentkravet avser fukthalten hos *tiotropiuminnehållande* kapslar, medan krav 8 enligt ändringsyrkandet i femte hand avser fukthalten hos kapslar före fyllning med tiotropiumpulvret. De senare kapslarna omfattas endast i vissa fall av det beviljade patentkravet, men omfattas *alltid* av krav 8 enligt ändringsyrkandet i femte hand.

Krav 8-13 enligt ändringsyrkandet i femte hand utsträcker därmed patentets skyddsomfång jämfört med de beviljade patentkraven. Ändringarna strider därför mot 52 § första stycket 4 punkten patentlagen och ska därför avslås.

**Boehringer** har häremot anfört i huvudsak följande. Fjärde- och femtehandsyrkandena har stöd på s. 4, rad 17-20 i grundhandlingen. Såvitt avser stöd för dessa krav hänvisas även till vad som i övrigt anges ovan beträffande andra- och tredjehandsyrkandena.

Enligt Teva skulle de yrkanden som framställs i fjärde och femte hand utvidga skyddsomfånget för krav 8 eftersom kravet efter ändring inte anger något om fukthalten efter fyllning. I motsats till vad Teva påstår skulle fackmannen emellertid utan vidare inse att den låga fukthalten ska upprätthållas även efter fyllning/när kapseln innehåller inhalationspulvret. Teva har även förbisett att kravet, även i dessa versioner, hänvisar till ”inhalationskapslar” vilka uttryckligen ska innehålla DPI-formuleringar, och inte till ”kapslar” (vilket är den term som används för tomma kapslar i patentet, se det femte stycket på s. 4 av den svenska översättningen av patentet och s. 5, rad 25-31 i grundhandlingen).

För fackmannen står det sålunda klart att krav 8 i aktuella lydelse tar sikte på en fylld inhalationskapsel med ett kapselmateriale som torkats före fyllning.

Kravlydelseerna innebär således att patentet begränsas på så sätt att det inte längre skyddar alternativet att torka inhalationskapseln efter fyllning utan endast den, enligt beskrivningen föredragna, utföringsform där torkningen utförs före fyllning. Att fackmannen således direkt inser att det är kapselmaterialet i (den fyllda) inhalationskapseln som ska ha en fukthalt under angivna gränsvärden stöds även av det faktum att de tekniska effekterna uteslutande tar sikte på formuleringens stabilitet och aerodynamiska egenskaper, vilket innebär att en fukthalt som erhållits genom torkning före fyllning måste bibehållas även efter fyllning.

#### *Domstolens bedömning*

Domstolen prövar inledningsvis frågan om yrkandena innebär en begränsning av patentets skyddsomfång.

De tillförda bestämmelserna i patentkravet enligt båda yrkandena är att kapselmaterialet är HPMC och hjälpämnet är laktos. I dessa delar är patentkravet otvivelaktigt begränsat. Emellertid har uppgiften om fukthalten hos kapselmaterialet HPMC samtidigt ändrats så att fukthalten enligt fjärdehandsyrkandet är mindre än 2 procent *när det är tomt* och enligt femtehandsyrkandet är mindre än 2 procent *före fyllning med det inhalerbara pulvret som innehåller tiotropium* (domstolens kursivering).

Bestämningen som anger kapselmaterialets fukthalt till mindre än 15 procent i det beviljade patentkravet 1 syftar på materialets fukthalt i inhalationskapseln när den innehåller inhalationspulver. Uppgiften ”mindre än 2 %” har som nämnts ovan en annan syftning.

Patentkravet 8 enligt båda yrkandena kommer således att omfatta inhalationskapslar utan begränsning till någon fukthalt när de är fyllda. I det fallet kapselmaterialet

HPMC, före fyllning/när det är tomt har en reducerad fukthalt som är mindre än 2 procent skulle det potentiellt, efter fyllning med inhalationspulver, kunna anta en fukthalt överstigande 15 procent. En sådan utföringsform skulle falla utanför det beviljade skyddsomfånget.

Dessa ändringsyrkanden kan därmed inte tillåtas då de enligt Patent- och marknadsdomstolens bedömning inte innebär en faktisk begränsning av patentskyddets omfattning.

Av domstolens resonemang följer också att omfattningen av patentkravet 8 har utvidgats. Sålunda innefattas i kravomfånget HPMC-kapslar innehållande tiotropium och laktos vars fukthalt är över 15 procent när de är fyllda. Omfånget av patentkravet 8 i de yrkade lydelseerna går därför utöver omfånget av patentkravet 1 i det beviljade patentet. Ändringarna är därför inte tillåtna heller av detta skäl.

Yrkad begränsning enligt yrkandena i fjärde och femte hand kan till följd av det som domstolen anfört ovan inte tillåtas. Vid detta förhållande saknas skäl för domstolen att ta ställning till fråga om beskrivningens tydlighet, bestämda uppgifter, om stöd finns i grundhandlingen samt patenterbarhet.

### **Ändringsyrkandet i sjätte hand**

Slutligen ska domstolen ta ställning till ändringsyrkandet i sjätte hand. Teva har inte motsatt sig att patentet upprätthålls med enbart de ändrade kraven 1-7.

De ändrade kraven 1-7 medför enligt domstolen att bestämmelserna begränsar patentskyddets omfattning och att det inte är fråga om en utvidgning av patentskyddets omfattning. Kravet på beskrivningens tydlighet får även anses vara uppfyllt i förhållande till de ändrade kraven 1-7. De ändrade kraven ger även bestämda uppgifter och uppfyller således kravet i 8 § andra stycket patentlagen.

Ifråga om de ändrade kraven har stöd i grundhandlingen gör domstolen följande bedömning. Domstolen konstaterar att de ändrade kraven har stöd i de ursprungliga kraven 3, 4, 11, 12, 13, 14 och 15.

I grundhandlingen anges vidare att om gelatin används såsom kapselmateriäl kan detta komma till användning i blandning med andra tillsatser valda ur gruppen som består av polyetylenglykol (PEG), företrädesvis PEG 3350 [...] i en andel om 1-10 procent (vikt) företrädesvis 3-8 procent.

Vidare anges att i fallet med gelatinhaltiga kapselmateriäl uppvisar kapslar enligt uppfinningen företrädesvis en TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 12 procent, särskilt föredraget  $\leq 10\%$ . I den grupp som anger användning av hjälpämnen anges laktos såsom särskilt föredraget. I grundhandlingen anges vidare att inhalationskapslar som innehåller inhalationspulver med en halt om 0,001 till 2 procent tiotropium är särskilt föredragna och att med tiotropium ska förstås den fria ammoniumkationen med klorid, bromid, jodid, metansulfat, paratoluensulfonat eller metylsulfat som motjon. Såvitt avser hjälpämnet anges att det kan bestå av en [...] enhetlig hjälpämnesfraktion (exempelvis 15-80  $\mu\text{m}$ ) eller eventuellt utgöras av en blandning av grövre hjälpämnen med en partikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$ , och finare hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ . Om hjälpämnesblandningar av grövre och finare hjälpämnesandelar används uppgår andelen finare hjälpämnen i den totala hjälpämnesmängden företrädesvis till 1 till 20 procent.

Domstolen konstaterar att samtliga ändrade krav har stöd i grundhandlingen. Enligt domstolen skulle fackmannen, som tog del av grundhandlingen, direkt och otvetydigt härleda krav 1-7 från denna. Det ändrade patentet, såvitt avser krav 1-7 i sjättehandsyrkandet är därför tillåtet.

Mot ändringarna i sjätte hand görs inte några invändningar i patenterbarhetshänseende. Patentet ska således upprätthållas i ändrad lydelse i enlighet med detta yrkande.

**Rättegångskostnader**

Målet vid Patent- och marknadsdomstolen har i huvudsak rört krav 8, huvudyrkande A och B samt yrkandena i andra till femte hand. Boehringer har tappat målet i dessa delar, varför bolaget får anses vara förlorande part. Boehringer ska därför ersätta Teva för bolagets rättegångskostnader.

Teva har begärt ersättning med 11 360 602 kr. Av beloppet avser 7 312 929 kr ombudsarvode och 4 047 673 kr utlägg.

Boehringer har vitsordat beloppet, utom såvitt avser 259 410 kr hänförligt till utlägg för arvode till K.M. , P-M LLP.

Vad gäller den av Teva yrkade ersättningen för K.M. har bolaget anfört att hon har varit samordnare för de olika processerna i Europa och att hon har medverkat vid rättegången i Sverige i stället för medarbetare från Teva.

Med hänsyn till tvistens komplexitet får det enligt domstolen anses påkallat att Teva har anlitat K.M.. Yrkad ersättning i denna del framstår som skälig.

Om beloppet i övrigt råder inte tvist. Teva ska således tillerkännas ersättning för rättegångskostnader i enlighet med yrkat belopp.

**HUR MAN ÖVERKLAGAR**, se [bilaga 8](#) (DV 401 PMD)

Överklagande, ställt till Patent- och marknadsöverdomstolen, ges in till Patent- och marknadsdomstolen senast den 8 juni 2018. Det krävs prövningstillstånd.



Tomas Norström

Maria Bruder

Anna Hedberg

I avgörandet har rådmännen Tomas Norström och Maria Bruder samt patentrådet Anna Hedberg och f.d. patenträttsrådet Rune Näsman deltagit.

STOCKHOLMS TINGSRÄTT  
Avd. 5

Ink. 2017-03-17

Akt. PMT 5690-15

Aktbil. 139

Bilaga 2

## HUVUDYRKANDE A

## PATENTKRAV

STOCKHOLMS TINGSRÄTT  
PMD:LINKOM: 2017-03-20  
MÅLNR: PMT 5690-15  
KÄTT: 139

1. Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet förutom gelatin innehåller polyetylenglykol (PEG) i en andel om 1-10 vikt-%, företrädesvis 3-8% och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt om  $\leq 10$  % och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.
2. Inhalationskapslar enligt krav 1, **kännetecknade av** att nämnda PEG är PEG 3350.
3. Inhalationskapslar enligt krav 1 eller 2, **kännetecknade av** att inhalationspulvret innehåller 0,001 till 2 % tiotropium i blandning med det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet.
4. Inhalationskapslar enligt krav 3, **kännetecknade av** att hjälpämnet består av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ , varvid andelen finare hjälpämne i den totala hjälpämnesmängden uppgår till 1 till 20 %.
5. Inhalationskapslar enligt krav 4, **kännetecknade av** att tiotropium föreligger i form av sin klorid, bromid, jodid, metansulphonat, paratoluensulphonat eller metylsulfat.
6. Användning av inhalationskapslar enligt något av kraven 1 till 5 och en inhalator för framställning av ett medikament för inhalation.
7. Användning enligt krav 6 för behandling av astma eller COPD.
8. Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är  $\leq 5\%$  och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.
9. Inhalationskapslar enligt krav 8, **kännetecknade av** att inhalationspulvret innehåller 0,001 till 2 % tiotropium i blandning med det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet.
10. Inhalationskapslar enligt krav 9, **kännetecknade av** att hjälpämnet består av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ , varvid andelen finare hjälpämne i den totala hjälpämnesmängden uppgår till 1 till 20 %.
11. Inhalationskapslar enligt krav 10, **kännetecknade av** att tiotropium föreligger i form av sin klorid, bromid, jodid, metansulphonat, paratoluensulphonat eller metylsulfat.
12. Användning av inhalationskapslar enligt något av kraven 8 till 11 och en inhalator för framställning av ett medikament för inhalation.
13. Användning enligt krav 12 för behandling av astma eller COPD.

## HUVUDYRKANDE B

### PATENTKRAV

1. Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet förutom gelatin innehåller polyetylenglykol (PEG) i en andel om 1-10 vikt-%, företrädesvis 3-8% och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt om  $\leq 10$  % och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.
2. Inhalationskapslar enligt krav 1, **kännetecknade av** att nämnda PEG är PEG 3350.
3. Inhalationskapslar enligt krav 1 eller 2, **kännetecknade av** att inhalationspulvret innehåller 0,001 till 2 % tiotropium i blandning med det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet.
4. Inhalationskapslar enligt krav 3, **kännetecknade av** att hjälpämnet består av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ , varvid andelen finare hjälpämne i den totala hjälpämnesmängden uppgår till 1 till 20 %.
5. Inhalationskapslar enligt krav 4, **kännetecknade av** att tiotropium föreligger i form av sin klorid, bromid, jodid, metansulfonat, paratoluensulfonat eller metylsulfat.
6. Användning av inhalationskapslar enligt något av kraven 1 till 5 och en inhalator för framställning av ett medikament för inhalation.
7. Användning enligt krav 6 för behandling av astma eller COPD.
8. Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 5 % och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.
9. Inhalationskapslar enligt krav 8, **kännetecknade av** att inhalationspulvret innehåller 0,001 till 2 % tiotropium i blandning med det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet.
10. Inhalationskapslar enligt krav 9, **kännetecknade av** att hjälpämnet består av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ , varvid andelen finare hjälpämne i den totala hjälpämnesmängden uppgår till 1 till 20 %.
11. Inhalationskapslar enligt krav 10, **kännetecknade av** att tiotropium föreligger i form av sin klorid, bromid, jodid, metansulfonat, paratoluensulfonat eller metylsulfat.
12. Användning av inhalationskapslar enligt något av kraven 8 till 11 och en inhalator för framställning av ett medikament för inhalation.
13. Användning enligt krav 12 för behandling av astma eller COPD.

## OMFORMULERING I ANDRA HAND

### PATENTKRAV

1. Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet förutom gelatin innehåller polyetylenglykol (PEG) i en andel om 1-10 vikt-%, företrädesvis 3-8% och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt om  $\leq 10$  % och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.
2. Inhalationskapslar enligt krav 1, **kännetecknade av** att nämnda PEG är PEG 3350.
3. Inhalationskapslar enligt krav 1 eller 2, **kännetecknade av** att inhalationspulvret innehåller 0,001 till 2 % tiotropium i blandning med det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet.
4. Inhalationskapslar enligt krav 3, **kännetecknade av** att hjälpämnet består av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ , varvid andelen finare hjälpämne i den totala hjälpämnesmängden uppgår till 1 till 20 %.
5. Inhalationskapslar enligt krav 4, **kännetecknade av** att tiotropium föreligger i form av sin klorid, bromid, jodid, metansulfonat, paratoluensulfonat eller metylsulfat.
6. Användning av inhalationskapslar enligt något av kraven 1 till 5 och en inhalator för framställning av ett medikament för inhalation.
7. Användning enligt krav 6 för behandling av astma eller COPD.
8. Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 4 % och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.
9. Inhalationskapslar enligt krav 8, **kännetecknade av** att inhalationspulvret innehåller 0,001 till 2 % tiotropium i blandning med det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet.
10. Inhalationskapslar enligt krav 9, **kännetecknade av** att hjälpämnet består av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ , varvid andelen finare hjälpämne i den totala hjälpämnesmängden uppgår till 1 till 20 %.
11. Inhalationskapslar enligt krav 10, **kännetecknade av** att tiotropium föreligger i form av sin klorid, bromid, jodid, metansulfonat, paratoluensulfonat eller metylsulfat.
12. Användning av inhalationskapslar enligt något av kraven 8 till 11 och en inhalator för framställning av ett medikament för inhalation.
13. Användning enligt krav 12 för behandling av astma eller COPD.

## OMFORMULERING I TREDJE HAND

### PATENTKRAV

1. Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet förutom gelatin innehåller polyetylenglykol (PEG) i en andel om 1-10 vikt-%, företrädesvis 3-8% och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt om  $\leq 10$  % och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.
2. Inhalationskapslar enligt krav 1, **kännetecknade av** att nämnda PEG är PEG 3350.
3. Inhalationskapslar enligt krav 1 eller 2, **kännetecknade av** att inhalationspulvret innehåller 0,001 till 2 % tiotropium i blandning med det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet.
4. Inhalationskapslar enligt krav 3, **kännetecknade av** att hjälpämnet består av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ , varvid andelen finare hjälpämne i den totala hjälpämnesmängden uppgår till 1 till 20 %.
5. Inhalationskapslar enligt krav 4, **kännetecknade av** att tiotropium föreligger i form av sin klorid, bromid, jodid, metansuflonat, paratoluensulfonat eller metylsulfat.
6. Användning av inhalationskapslar enligt något av kraven 1 till 5 och en inhalator för framställning av ett medikament för inhalation.
7. Användning enligt krav 6 för behandling av astma eller COPD.
8. Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 2 % och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.
9. Inhalationskapslar enligt krav 8, **kännetecknade av** att inhalationspulvret innehåller 0,001 till 2 % tiotropium i blandning med det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet.
10. Inhalationskapslar enligt krav 9, **kännetecknade av** att hjälpämnet består av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ , varvid andelen finare hjälpämne i den totala hjälpämnesmängden uppgår till 1 till 20 %.
11. Inhalationskapslar enligt krav 10, **kännetecknade av** att tiotropium föreligger i form av sin klorid, bromid, jodid, metansuflonat, paratoluensulfonat eller metylsulfat.
12. Användning av inhalationskapslar enligt något av kraven 8 till 11 och en inhalator för framställning av ett medikament för inhalation.
13. Användning enligt krav 12 för behandling av astma eller COPD.

## OMFORMULERING I FJÄRDE HAND

### PATENTKRAV

1. Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet förutom gelatin innehåller polyetylenglykol (PEG) i en andel om 1-10 vikt-%, företrädesvis 3-8% och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt om  $\leq 10$  % och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.
2. Inhalationskapslar enligt krav 1, **kännetecknade av** att nämnda PEG är PEG 3350.
3. Inhalationskapslar enligt krav 1 eller 2, **kännetecknade av** att inhalationspulvret innehåller 0,001 till 2 % tiotropium i blandning med det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet.
4. Inhalationskapslar enligt krav 3, **kännetecknade av** att hjälpämnet består av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ , varvid andelen finare hjälpämne i den totala hjälpämnesmängden uppgår till 1 till 20 %.
5. Inhalationskapslar enligt krav 4, **kännetecknade av** att tiotropium föreligger i form av sin klorid, bromid, jodid, metansulfonat, paratoluensulfonat eller metylsulfat.
6. Användning av inhalationskapslar enligt något av kraven 1 till 5 och en inhalator för framställning av ett medikament för inhalation.
7. Användning enligt krav 6 för behandling av astma eller COPD.
8. Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är cellulosaderivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 2 % när det är tomt och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.
9. Inhalationskapslar enligt krav 8, **kännetecknade av** att inhalationspulvret innehåller 0,001 till 2 % tiotropium i blandning med det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet.
10. Inhalationskapslar enligt krav 9, **kännetecknade av** att hjälpämnet består av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ , varvid andelen finare hjälpämne i den totala hjälpämnesmängden uppgår till 1 till 20 %.
11. Inhalationskapslar enligt krav 10, **kännetecknade av** att tiotropium föreligger i form av sin klorid, bromid, jodid, metansulfonat, paratoluensulfonat eller metylsulfat.
12. Användning av inhalationskapslar enligt något av kraven 8 till 11 och en inhalator för framställning av ett medikament för inhalation.
13. Användning enligt krav 12 för behandling av astma eller COPD.

## OMFORMULERING I FEMTE HAND

### PATENTKRAV

1. Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet förutom gelatin innehåller polyetylenglykol (PEG) i en andel om 1-10 vikt-%, företrädesvis 3-8% och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt om  $\leq 10$  % och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.
2. Inhalationskapslar enligt krav 1, **kännetecknade av** att nämnda PEG är PEG 3350.
3. Inhalationskapslar enligt krav 1 eller 2, **kännetecknade av** att inhalationspulvret innehåller 0,001 till 2 % tiotropium i blandning med det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet.
4. Inhalationskapslar enligt krav 3, **kännetecknade av** att hjälpämnet består av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ , varvid andelen finare hjälpämne i den totala hjälpämnesmängden uppgår till 1 till 20 %.
5. Inhalationskapslar enligt krav 4, **kännetecknade av** att tiotropium föreligger i form av sin klorid, bromid, jodid, metansulfonat, paratoluensulfonat eller metylsulfat.
6. Användning av inhalationskapslar enligt något av kraven 1 till 5 och en inhalator för framställning av ett medikament för inhalation.
7. Användning enligt krav 6 för behandling av astma eller COPD.
8. Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är celluloserivatet hydroxipropylmetylcellulosa och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 2 % före fyllning med det inhälerbara pulvret som innehåller tiotropium och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.
9. Inhalationskapslar enligt krav 8, **kännetecknade av** att inhalationspulvret innehåller 0,001 till 2 % tiotropium i blandning med det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet.
10. Inhalationskapslar enligt krav 9, **kännetecknade av** att hjälpämnet består av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ , varvid andelen finare hjälpämne i den totala hjälpämnesmängden uppgår till 1 till 20 %.
11. Inhalationskapslar enligt krav 10, **kännetecknade av** att tiotropium föreligger i form av sin klorid, bromid, jodid, metansulfonat, paratoluensulfonat eller metylsulfat.
12. Användning av inhalationskapslar enligt något av kraven 8 till 11 och en inhalator för framställning av ett medikament för inhalation.
13. Användning enligt krav 12 för behandling av astma eller COPD.

## OMFORMULERING I SJÄTTE HAND

### PATENTKRAV

1. Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet förutom gelatin innehåller polyetylenglykol (PEG) i en andel om 1-10 vikt-%, företrädesvis 3-8% och uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt om  $\leq 10\%$  och att det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet är laktos.
2. Inhalationskapslar enligt krav 1, **kännetecknade av** att nämnda PEG är PEG 3350.
3. Inhalationskapslar enligt krav 1 eller 2, **kännetecknade av** att inhalationspulvret innehåller 0,001 till 2 % tiotropium i blandning med det fysiologiskt fördragbara hjälpämnet.
4. Inhalationskapslar enligt krav 3, **kännetecknade av** att hjälpämnet består av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ , varvid andelen finare hjälpämne i den totala hjälpämnesmängden uppgår till 1 till 20 %.
5. Inhalationskapslar enligt krav 4, **kännetecknade av** att tiotropium föreligger i form av sin klorid, bromid, jodid, metansulfonat, paratoluensulfonat eller metylsulfat.
6. Användning av inhalationskapslar enligt något av kraven 1 till 5 och en inhalator för framställning av ett medikament för inhalation.
7. Användning enligt krav 6 för behandling av astma eller COPD



SVERIGE

(19) SE



PATENTVERKET

(51) Internationell klass  
A61K 9/00

## Översättning av europeisk patentskrift (T 3)

(87) Europeiskt publ nr 1379220

2005:14

(86) Europeiskt ansökningsnr 02776507.2

STOCKHOLMS TINGSRÄTT  
Avdelning 5INKOM: 2015-04-29  
MÅLNR: PMT 5690-15  
AKTBIL: 6STOCKHOLMS TINGSRÄTT  
Registrering och kassan

Ink 2015-04-29

Akt.....T 5690-15

Aktbil.....6

(86) Ingivningsdag för ansökan  
om europeiskt patent  
2002-05-27(45) Meddelandedatum för  
det europeiska patentet  
2004-12-29

(60) Stamansökans nummer

(24) Löpdag

(30) Prioritetsuppgifter  
2001-06-01 DE 10126924

- -

(54) Benämning  
Inhalationskapslar

(73) Patenthavare

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co.KG, 55216 Ingelheim am Rhein DE

(72) Uppfinnare

M .TRUNK , 55218 Ingelheim DE  
M .WALZ , 55411 Bingen DE  
K .BECHTOLD-PETERS , 88400 Biberach/Rissegg DE  
D .HOCHRAINER , 57392 Schmallenberg DE

(84) Designerade stater

AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO  
SE SI TR

## PRV Patent använder följande dokumentkoder för sina patentskrifter

kod	klartext	kod	klartext
A	allmänt tillgänglig patentansökan	L	allmänt tillgänglig
B	utläggningsskrift *	T1	översättning av kraven i europeisk patentansökan
B5	rättad utläggningsskrift *	T2	rättelse av översättning av kraven i europeisk patentansökan
C	patentskrift *	T3	översättning av europeisk patentskrift
C1	patentskrift *	T4	översättning av europeisk patentskrift i ändrad avfäktning
C2	patentskrift	T5	rättad översättning av europeisk patentskrift
C3	rättad patentskrift	T8	rättad översättning av europeisk patentskrift
C5	rättad patentskrift *	T9	korrigerad översättning av europeisk patentskrift
C8	korrigerad förstasida till patentskrift		
E	patentskrift i ändrad lydelse		
E8	korrigerad förstasida till patentskrift i ändrad lydelse		
E9	rättad patentskrift i ändrad lydelse		

\* publicerad under äldre lagstiftning

## Nationskoder

AP African Regional Industrial Property Organization (ARIPO)	CN Kina	KI Kiribati	RU Ryska Federationen
EA Euroasian Patent Office (EAPO)	CO Colombia	KM Comorererna	RW Ruanda
EP Europeiska Patentverket (EPO)	CR Costa Rica	KN St Kitts	SA Saudi-Arabien
OA African Intellectual Property Organization (OAPI)	CU Kuba	KP Dem. Folkrepubliken Korea	SB Salomonöarna
WO World Intellectual Property Organization (WIPO)	CV Kap Verde	KR Republiken Korea	SC Seychellerna
IB WIPO (i vissa fall)	CY Cypern	KW Kuwait	SD Sudan
AD Andorra	CZ Tjeckiska republiken	KY Cayman-öarna	SE Sverige
AE Förenade Arabemiraten	DE Tyskland	KZ Kazachstan	SG Singapore
AF Afghanistan	DJ Djibouti	LA Laos	SH St Helena
AG Antigua	DK Danmark	LB Libanon	SI Slovenien
AI Anguilla	DM Dominica	LC Saint Lucia	SK Slovakien
AL Albanien	DO Dominikanska republiken	LI Liechtenstein	SL Sierra Leone
AM Armenien	DZ Algeriet	LK Sri Lanka	SM San Marino
AN Nederländska Antillerna	EC Ecuador	LR Liberia	SN Senegal
AO Angola	EE Estland	LS Lesotho	SO Somalia
AR Argentina	EG Egypten	LT Litauen	SR Surinam
AT Österrike	ES Spanien	LU Luxembourgen	ST São Thomé
AU Australien	ET Etiopien	LV Lettland	SV El Salvador
AZ Azerbajdzjan	FI Finland	LY Libyen	SY Syrien
BA Bosnien och Hercegovina	FJ Fiji-öarna	MA Marocko	SZ Swaziland
BB Barbados	FK Falklandsöarna	MC Monaco	TD Tchad
BD Bangladesh	FR Frankrike	MD Moldavien	TG Togo
BE Belgien	GA Gabon	MG Madagaskar	TH Thailand
BF Burkina Faso	GB Storbritannien	MK Makedonien	TJ Tadzjikistan
BG Bulgarien	GD Grenada	ML Mali	TM Turkmenistan
BH Bahrain	GE Georgien	MM Myanmar	TN Tunisien
BI Burundi	GH Ghana	MN Mongoliet	TO Tonga
BJ Benin	GI Gibraltar	MR Mauretanien	TR Turkiet
BM Bermuda	GM Gambia	MS Monsterrat	TT Trinidad och Tobago
BO Bolivia	GN Guinea	MT Malta	TV Tuvalu
BR Brasilien	GQ Ekvatorial Guinea	MU Mauritius	TW Taiwan
BS Bahamaöarna	GR Grekland	MV Maldiverna	TZ Tanzania
BT Bhutan	GT Guatemala	MW Malawi	UA Ukraina
BW Botswana	GW Guinea-Bissau	MX Mexiko	UG Uganda
BY Vitryssland	GY Guyana	MY Malaysia	US Förenta Staterna (USA)
BZ Belize	HK Hongkong	MZ Mocambique	UY Uruguay
CA Kanada	HN Honduras	NA Namibia	UZ Uzbekistan
CF Centralafrikanska Republiken	HR Kroatien	NG Nigeria	VA Vatikanstaten
CG Kongo	HT Haiti	NI Nicaragua	VC St Vincent
CH Schweiz	HU Ungern	NL Nederländerna	VE Venezuela
CI Elfenbenskusten	ID Indonesien	NO Norge	VG Jungfruöarna
CL Chile	IE Irland	NP Nepal	VN Viet Nam
CM Kamerun	IL Israel	NR Nauru	VU Vanuatu
	IN Indien	NZ Nya Zeeland	WS Samoa
	IQ Irak	OM Oman	YD Syd-Jemen
	IR Iran	PA Panama	YE Jemen
	IS Island	PE Peru	YU Jugoslavien
	IT Italien	PG Papua Nya Guinea	ZA Sydafrika
	JM Jamaica	PH Filippinerna	ZM Zambia
	JO Jordanien	PK Pakistan	ZR Zaire
	JP Japan	PL Polen	ZW Zimbabwe
	KE Kenya	PT Portugal	
	KG Kirgistan	PY Paraguay	
	KH Kambodja	RO Rumänien	

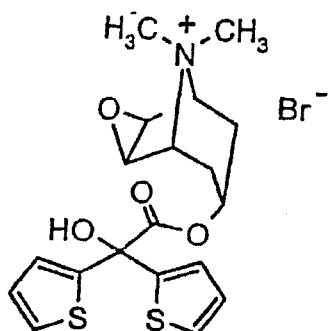
**Patentansökan nr 02 776 507.2**  
**Patent nr 1 379 220**

### **Inhalationskapslar**

Uppfinningen avser inhalationskapslar (inhaletter) av specifika kapselmaterial med reducerad fukthalt, som innehåller det verksamma ämnet tiotropium i form av pulverformiga beredningar och som kännetecknas av en förhöjd stabilitet.

### **Bakgrund till uppfinningen**

Tiotropiumbromid är känt från europeisk patentansökan EP 418 716 A1 och uppvisar följande kemiska struktur:



Tiotropiumbromid utgör ett högeffektivt antikolinergikum med långvarig verkan, som kan finna användning vid terapi för andningsvägssjukdomar, i synnerhet COPD (kronisk obstruktiv pulmonär sjukdom = kronisk obstruktiv lungsjukdom) och vid astma. Med tiotropium förstås den fria ammoniumkatjonen.

Vid behandling av ovan nämnda sjukdomar lämpar sig inhalativ applicering av det verksamma ämnet. Förutom inhalativ applicering av bronkolytiskt verksamma föreningar i form av dosaerosol och lösningar har inhalativ applicering av dessa läkemedel i form av pulver som innehåller det verksamma ämnet särskild betydelse.

Vid verksamma ämnen som uppvisar särskilt hög effekt krävs det endast små mängder av det verksamma ämnet för varje enkel dos för uppnående av den terapeutiskt önskvärda effekten. I sådana fall är det nödvändigt att späda det verksamma ämnet med lämpliga hjälpämnen vid framställning av inhalationspulvret. Vid verksamma ämnen som kännetecknas av en hög effektivitet är det särskilt väsentligt för uppnående av en vid appliceringen alltid reproducerbar och likadan andel att läkemedlet bereds i en form som kännetecknas av ett stort mått av stabilitet. Om detta mått av stabilitet inte uppnås kan man inte säkerställa en oförändrad dosering av det verksamma ämnet.

Uppgiften för uppfinningen är att åstadkomma en inhalationskapsel som innehåller ett tiotropiumhaltigt inhalationspulver, vilket säkerställer ett tillräckligt mått av stabilitet hos det verksamma ämnet.

Vidare är det en uppgift för uppfinningen att åstadkomma en inhalationskapsel som tack vare sin stabilitet säkerställer frisättning av det verksamma ämnet med hög doseringsnoggrannhet (med avseende på den hos tillverkaren fyllda mängden verksam substans och pulverblandning per inhalationskapsel såväl som den vid inhalationsförloppet utmatade och till lungorna ankomna verksamma mängden per inhalationskapsel).

Vidare är det en uppgift för föreliggande uppfinning att åstadkomma en inhalationskapsel som möjliggör applicering av det verksamma ämnet vid bra tömningsbeteende hos inhalationskapseln.

Ytterligare en uppgift för föreliggande uppfinning består i att åstadkomma inhalationskapslar som vid hög stabilitet och ringa sprödhet uppvisar ett bra perforeringsbeteende och därigenom utan problem kan komma till användning i inhalationsapparater lämpade för applicering av inhaletter.

### **Detaljerad beskrivning av uppfinningen**

Överraskande har man nu funnit att de inledningsvis nämnda uppgifterna löses medelst de i det följande beskrivna inhalationskapslarna (inhaletterna) enligt uppfinningen.

Vid inhalationskapslarna (inhaletterna) enligt uppfinningen handlar det om kapslar som såsom inhalaionspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, som kännetecknas av att kapselmaterialet uppvisar en reducerad fukthalt.

Begreppet "reducerad fukthalt" definieras inom ramen för föreliggande uppfinning såsom ekvivalent med beteckningen en TEWS-fukthalt om mindre än 15 %.

Med begreppet TEWS-fukthalt förstås inom ramen för föreliggande uppfinning den fukt som kan bestämmas med hjälp av fuktmättningsapparaten MW 2200 från företaget TEWS. Mätmetoden är en indirekt metod för vattenbestämning. Man mäter effekter som härrör från vattenhalten (mikrovågabsorption genom det i produkten ingående vattnet) och som anges såsom mikrovågsvärde. För att bestämma vattenhalten i viktprocent är det nödvändigt med en kalibrering av apparaten under användning av kalibreringsprover. Den kalibreringskurva som resulterar av detta utnyttjas vid efterföljande mätningar av apparaten för omräkningar. Fuktvärdet anges i procent och lagras.

För kalibrering av TEWS-apparaten kan liksom inom ramen för föreliggande uppfinning exempelvis en halogentork användas. På grund av kalibreringen av TEWS-apparaten medelst en halogentork skall inom ramen för föreliggande uppfinning begreppet TEWS-fukthalt anses som ekvivalent med begreppet halogentorkfukthalt. Exempelvis motsvarar inom ramen för föreliggande uppfinning 15% TEWS-fukthalt en halogentorkfukthalt om likaledes 15%.

Medan TEWS-apparaten betingat av funktionen utgör en relativ metod för vattenbestämning, ger halogentorken absolutvärden för kapselfukthalten. Vattenhalten bestäms vid halogentorken medelst viktförlust. Kapslarna uppvärms varvid vattnet avgår. Torkningen av kapslarna genomförs till dess att vikten är konstant och avläses därefter. Massdifferensen mellan utgångs- och slutvikt ( i gram) utgör kapslarnas vattenhalt och omräknas sedan till viktprocent. TEWS-apparaten jämför vid mätning av vattenhalten endast mätkurvorna med de aktuella kapslarna med interna kalibreringskurvor. Dessa kalibreringskurvor upptas med hjälp av kapslar med definierad vattenhalt, vars absoluta vattenhalt tidigare fastställts med hjälp av halogentorkmetoden. På detta sätt fastställs för den relativa metoden TEWS-förhållandet till den absoluta vattenhalten med hjälp av halogentorkmetoden.

Föredragna inhalationskapslar enligt uppfinningen uppvisar en TEWS- eller halogenfukthalt om mindre än 12%, särskilt föredraget  $\leq 10\%$ .

Med kapselmateriäl förstås inom ramen för föreliggande uppfinning det material av vilket inhalationskapselns hölje är tillverkat. Kapselmaterialet väljs enligt uppfinningen ur den grupp som består av gelatiner, cellulosederivat, stärkelse, stärkelsederivat, chitosan och syntetiska material.

Om gelatin används såsom kapselmateriäl kan detta komma till användning i blandning med andra tillsatser valda ur gruppen som består av polyetylenglykol (PEG), företrädesvis PEG 3350, glycerol, sorbitol, propylenglykol, PEO-PPO-segmentsampolymerer och andra polyalkoholer och polyetrar. Särskilt föredraget används inom ramen för föreliggande uppfinning gelatin i blandning med PEG, företrädesvis PEG 3350. Särskilt föredraget innehåller en gelatinkapsel enligt uppfinningen PEG i en andel om 1-10% (vikt-%), företrädesvis 3-8 %. Särskilt föredragna gelatinkapslar innehåller PEG i en andel om 4-6 %, varvid en PEG-andel om ungefär 5 % är mest föredraget enligt uppfinningen.

I fallet med gelatinhaltiga kapselmateriäl uppvisar kapslar enligt uppfinningen företrädesvis en TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 12%, särskilt föredraget  $\leq 10\%$ .

Om cellulosederivat används såsom kapselmateriäl föredras användning av hydroxipropylmetylcellulosa, hydroxipropylcellulosa, metylcellulosa, hydroximetylcellulosa och hydroxietylcellulosa. Särskilt föredraget är i detta fall hydroxipropylmetylcellulosa (HPMC), särskilt föredraget HPMC 2910, såsom kapselmateriäl. I fallet med användning av cellulosederivat såsom kapselmateriäl ligger graden av TEWS- eller halogentorkfukthalt företrädesvis vid mindre än 8%, särskilt föredraget vid mindre än 5%. Allra mest föredraget torkas inhalationskapslar av cellulosederivat innan fyllning av dem med tiotropiumhaltigt inhalationspulver till en TEWS- eller halogenfukthalt om mindre än 4%, särskilt föredraget mindre än 2%.

Om kapselmateriäl av syntetiska material används väljs dessa enligt uppfinningen företrädesvis ur gruppen som består av polyeten, polykarbonat, polyester, polypropylen och polyetylentereftalat. Särskilt föredragna såsom

syntetiska material för inhalationskapslarna enligt uppfinningen är polyeten, polykarbonat eller polyetentereftalat. Om polyeten används såsom ett enligt uppfinningen särskilt föredraget kapselmateriale kommer företrädesvis polyeten med en densitet om mellan 900 och 1000 kg/m<sup>3</sup>, företrädesvis 940-980 kg/m<sup>3</sup>, särskilt föredraget 960 kg/m<sup>3</sup> (högdensitetspolyeten) till användning. I fallet med användning av syntetiska material såsom kapselmateriale kan graden av TEWS- eller halogentorkfukthalt eventuellt ligga vid lägre än 3%, eventuellt lägre än 1%.

Inhalationskapslarna enligt uppfinningen fylls efter åstadkommande av de tomma kapslarna i en av de ovan nämnda utföringsformerna med tiotropiumhaltigt inhalationspulver. Denna fyllning kan ske enligt förfaranden som är kända enligt teknikens ståndpunkt. Framställningen av de tomma inhalationskapslar som skall användas för fyllning kan likaledes ske på förfaringssätt som är kända enligt teknikens ståndpunkt. Exempelvis kan såsom möjliga framställningsförfaranden nämnas de enligt teknikens ståndpunkt kända processerna doppförfarande, blåstryckförfarande, formsprutningsförfarande, extruderingsförfarande och djupdragningsförfarande.

Väsentligt vid framställningen av inhalationskapslar enligt uppfinningen är att i den mån kapselmaterialet innan fyllning med inhalationspulvret som innehåller det verksamma ämnet inte redan står till förfogande med tillräckligt reducerad fukthalt på grund av lagring eller på grund av tillverkningen, sker en torkning av de tomma kapslarna. Denna torkning genomförs till dess att en fukthaltsgrad uppnås som motsvarar specifikationen enligt uppfinningen om maximalt 15% TEWS- eller halogentorkfukthalt.

Inom ramen för föreliggande uppfinning skall beteckningen inhalationskapsel anses ha samma betydelse som beteckningen inhalett.

En tillkommande aspekt av föreliggande uppfinning avser användningen av kapslar som kännetecknas av en TEWS- eller halogenfukthalt om mindre än 15% och som kan bestå av de ovan nämnda kapselmaterialet, för framställning av inhaletter (inhalationskapslar), som innehåller inhalationspulver med en halt av tiotropium. Inom ramen för föreliggande uppfinning skall beteckningen kapsel anses betyda tomma inhalationskapslar som alltså ännu inte innehåller något inhalationspulver.

Föredragna enligt uppfinningen är inhalationskapslar som innehåller inhalationspulver med en halt om 0,001 till 2 % tiotropium. Särskilt föredragna är inhalationskapslar som innehåller inhalationspulver om 0,04 till 0,8 %, företrädesvis 0,08 till 0,64 %, särskilt föredraget 0,16 till 0,4 % tiotropium. De procentuella angivelser som givits med avseende på andelen tiotropium inom ramen för föreliggande uppfinning motsvarar viktprocent räknat på totalmängden inhalationspulver.

Med tiotropium skall förstås den fria ammoniumkatjonen. Såsom motjon (anjon) ifrågakommer klorid, bromid, jodid, metansulfonat, para-toluensulfonat eller metylsulfat. Av dessa anjoner föredras bromiden. I enlighet därmed avser

föreliggande uppfinning företrädesvis inhaletter som innehåller inhalationspulver, vilka kännetecknas av en halt av tiotropiumbromid om 0,0012-2,41%.

Av särskilt intresse enligt uppfinningen används inhalationspulver som innehåller mellan 0,048 och 0,96 %, företrädesvis 0,096 till 0,77 %, särskilt föredraget 0,19 till 0,48 % tiotropiumbromid.

Det inhalationspulver som ingår i inhaletterna enligt uppfinningen kan innehålla den enligt uppfinningen företrädesvis ingående tiotropiumbromiden i form av dess hydrat. Särskilt föredraget används kristallint tiotropiumbromidmonohydrat. Således avser föreliggande uppfinning inhaletter som innehåller inhalationspulver med en halt om 0,0012 och 2,5 % kristallint tiotropiumbromidmonohydrat. Av särskilt intresse enligt uppfinningen är inhaletter som innehåller inhalationspulver om 0,05 och 1 %, företrädesvis 0,1 till 0,8%, särskilt föredraget 0,2 till 0,5 % kristallint tiotropiumbromidmonohydrat.

Inom ramen för föreliggande uppfinning skall en hänvisning till beteckningen tiotropiumbromidmonohydrat företrädesvis förstås såsom en hänvisning till varje kristallint tiotropiumbromidmonohydrat som kan erhållas enligt de i den experimentella delen detaljerat belysta syntetiska förfaringssätten.

De inhalationspulver som används i inhalationskapslarna (inhaletterna) enligt uppfinningen innehåller förutom den verksamma substansen åtminstone ett hjälpämne. Detta kan bestå av en med avseende på medelpartikelstorleken för hjälpämnespartiklarna enhetlig hjälpämnesfraktion (exempelvis 15-80  $\mu\text{m}$ ) eller eventuellt utgöras av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$ , och finare hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ . Om hjälpämnesblandningar av grövre och finare hjälpämnesandelar används uppgår andelen finare hjälpämnen i den totala hjälpämnesmängden företrädesvis till 1 till 20 %.

Särskilt föredraget innehåller inhalationskapslarna enligt uppfinningen, i den mån de består av en blandning av grövre och finare hjälpämnesfraktioner, grövre hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 17 till 50  $\mu\text{m}$ , särskilt föredraget 20 till 30  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 2 till 8  $\mu\text{m}$ , särskilt föredraget 3 till 7  $\mu\text{m}$ . Därvid förstås med medelpartikelstorlek i den här använda betydelsen 50%-värdet av volymsfördelning mätt med en laserdiffraktometer enligt torkdispersionsmetoden. Företrädesvis används inhalationspulver för framställning av inhaletterna enligt uppfinningen, vid vilka andelen av finare hjälpämnen uppgår till 3 till 15 %, särskilt föredraget 5 till 10 % av den totala hjälpämnesmängden. Vid de inom ramen för föreliggande uppfinning nämnda procentuella angivelserna handlar det alltid om viktprocent.

Om det inom ramen för föreliggande uppfinning hänvisas till beteckningen blandning skall det alltid förstås en blandning som erhållits genom blandning av tidigare klart definierade komponenter. På motsvarande sätt skall exempelvis såsom hjälpämnesblandning förstås endast sådana blandningar av grövre och

finare hjälpämnesandelar som erhållits genom blandning av en grövre hjälpämneskomponent med en finare hjälpämneskomponent.

Hjälpämnesbeståndsdelarna kan bestå av kemiskt lika eller kemiskt olika substanser, varvid inhalationspulver vid vilka hjälpämnesandelarna består av samma kemiska förening, föredras.

Om såsom hjälpämne en blandning av grövre och finare hjälpämnesfraktioner används kan dessa likaledes bestå av kemiskt lika eller kemiskt olika substanser, varvid inhalationspulver föredras vid vilka den grövre hjälpmedelsandelen och den finare hjälpmedelsandeln består av samma kemiska förening.

Såsom fysiologiskt fördragbara hjälpämnen som kan finna användning för framställning av de inom ramen för inhaletterna enligt uppfinningen till användning kommande inhalationspulvren skall exempelvis nämnas monosackarider (t.ex. glukos eller arabinos), disackarider (t.ex. laktos, sackaros, maltos), oligo- och polysackarider (t.ex. dextraner), polyalkoholer (t.ex. sorbitol, mannitol, xylitol), salter (t.ex. natriumklorid, kalciumkarbonat) eller blandningar av dessa hjälpämnen med varandra. Företrädesvis kommer mono- eller disackarider till användning, varvid användning av laktos eller glukos i synnerhet, men inte uteslutande i form av dessas hydrater, föredras. Såsom särskilt föredragen inom uppfinningstanken kommer laktos, särskilt föredraget laktosmonohydrat, till användning såsom hjälpämne.

Inhalationskapslarna enligt uppfinningen kan exempelvis appliceras medelst inhalatorer, som beskrivs i WO 94/28958. En inhalator som särskilt föredraget används vid användning av inhaletterna enligt uppfinningen återges i figur 1 i en sprängskiss. Denna inhalator (HandiHaler) för inhalation av pulverformiga läkemedel ur inhalationskapslar kännetecknas av ett hus 1, som innehåller två fönster 2, ett tak 3, i vilket det befinner sig luftinloppsöppningar och som är förbundet med kapselkammaren 6, på vilken det finns anordnat ett med två slipade nålar 7 försett och mot en fjäder 8 rörligt tryckorgan 9, såväl som ett munstycke 12 som via en axel 10 är fällbart förbundet med huset 1, locket 3 och en hätta 11. Kapselkammaren är försluten medelst ett filter 5. Filtret bärs upp av en filterhållare som är fast förbunden med munstycket 12.

Vid inhalationskapslarna enligt uppfinningen möjliggörs fyllningsmängder om 2 till 50  $\mu\text{m}$ , företrädesvis 4 till 25  $\mu\text{m}$  inhalationspulver per inhalationskapsel. Dessa innehåller därvid mellan 1,2 och 80  $\mu\text{m}$  tiotropium. Vid en särskilt föredragen fyllningsmängd om 4 till 6 mg inhalationspulver per inhalationskapsel ingår mellan 1,6 och 48  $\mu\text{m}$ , företrädesvis mellan 3,2 och 38,4  $\mu\text{m}$ , särskilt föredraget mellan 6,4 och 24  $\mu\text{m}$  per inhalationskapsel. En halt om exempelvis 18  $\mu\text{m}$  tiotropium motsvarar därvid en halt om ungefär om 21,7  $\mu\text{m}$  tiotropiumbromid.

Följaktligen innehåller inhalationskapslar med en fyllmängd om 3 till 10 mg inhalationspulver enligt uppfinningen företrädesvis mellan 1,4 och 96,3  $\mu\text{g}$  tiotropiumbromid. Vid en föredragen fyllningsmängd om 4 till 6 mg



inhalationspulver per inhalationskapsel ingår mellan 1,9 och 57,8 µg, företrädesvis mellan 3,9 och 46,2 µg, särskilt föredraget mellan 7,7 28,9 µg tiotropiumbromid per inhalationskapsel. En halt om exempelvis 21,7 µg tiotropiumbromid motsvarar därvid en halt om ungefär 22,5 µg triotropiumbromidmonohydrat.

Följaktligen innehåller inhalationskapslar med en fyllmängd om 3 till 10 mg inhalationspulver företrädesvis mellan 1,5 och 100 µg tiotropiumbromidmonohydrat. Vid en föredragen fyllningsmängd om 4 till 6 mg inhalationspulver per inhalationskapsel ingår mellan 2 och 60 µg, företrädesvis mellan 4 och 48 µg, särskilt fördraget mellan 8 och 30 µg tiotropiumbromidmonohydrat per inhalationskapsel.

Inhalationskapslarna enligt uppfinningen kännetecknas i motsvarighet till de uppgifter som ligger till grund för föreliggande uppfinning av ett stort mått av homogenitet med avseende på noggrannheten i enkeldoseringen. Denna ligger i ett område om < 8%, företrädesvis < 6%, särskilt föredraget < 4%.

De inhalationspulver som företrädesvis är användbara för fyllning av inhalationskapslar enligt uppfinningen kan erhållas i enlighet med i det följande beskrivna förfaringssätt.

Efter invägning av utgångsmaterialen sker först framställning av hjälpämnesblandningen i de fall då såsom hjälpämnen en blandning av grövre och finare hjälpämnesandelar skall komma till användning. Om man såsom hjälpämne använder en med avseende på medelpartikelstorleken för hjälpämnespartiklarna enhetlig fraktion (t.ex. 15-80 µm) bortfaller detta första steg.

Sedan sker framställning av inhalationspulvret av hjälpämnet, eventuellt hjälpämnesblandningen och det verksamma ämnet. Inhalationskapslarna enligt uppfinningen torkas innan de fylls med det tiotropiumhaltiga inhalationspulvret, till dess att den enligt uppfinningen maximalt tillåtna graden av TEWS- eller halogentorkfukthalt uppnås. Därefter följer framställning av de pulverhaltiga inhalationskapslarna under användning av förfaranden som är kända enligt teknikens standpunkt.

Vid det i det följande beskrivna framställningsförfarandet används de nämnda komponenterna i de viktsandelar som beskrivit i de tidigare beskrivna kompositionerna för inhalationspulvren.

Om blandningar av grövre och finare hjälpämnesandelar används såsom hjälpämne införes de grövre och finare hjälpämnesandelarna i en lämplig blandningsbehållare. Tillsatsen av de båda komponenterna sker företrädesvis via en siktgranulator med en maskvidd om 0,1 till 2 mm, särskilt föredraget 0,3 till 1 mm, mest föredraget 0,3 till 0,6 mm. Företrädesvis införs det grövre hjälpämnet i förväg och därefter införs den finare hjälpämnesandelen i blandningsbehållaren. Företrädesvis sker vid detta blandningsförfarande tillförsel av de båda komponenterna portionsvis, varvid en del av det grövre

hjälpämnet först tillsätts och sedan tillförs växelvis finare och grövre hjälpämnen. Särskilt föredraget är vid framställning av hjälpämnesblandningen den omväxlande, skiktvisa isiktningen av de båda komponenterna. Företrädesvis sker isiktningen av de båda komponenterna växelvis i vardera 15 till 45, särskilt föredraget i vardera 20 till 40 skikt. Blandningsförloppet för de båda hjälpämnena kan utföras redan under tillsatsen av de båda komponenterna. Företrädesvis sker dock blandningen av de bägge beståndsdelarna efter den skiktvisa isiktningen.

Ovanstående steg bortfaller naturligtvis om man använder en hjälpmedelsfraktion som är enhetlig med avseende på partikelstorleken (t.ex. medelpartikelstorlek om 15-80  $\mu\text{m}$ ).

Därefter införs hjälpämne, eventuellt hjälpämnesblandningen och det verksamma ämnet i en lämplig blandningsbehållare. Det använda verksamma ämnet uppvisar en medelpartikelstorlek om 0,5 till 10  $\mu\text{m}$ , företrädesvis 1 till 6  $\mu\text{m}$ , särskilt föredraget från 2 till 5  $\mu\text{m}$ . Tillsatsen av de bägge komponenterna sker företrädesvis via en siktgranulator med en maskvidd om 0,1 till 2 mm, särskilt föredraget 0,3 till 1 mm, mest föredraget 0,3 till 0,6 mm. Företrädesvis placeras först hjälpämnet i blandningsbehållaren och därefter införs det verksamma ämnet i blandningsbehållaren. Företrädesvis sker vid detta blandningsförfarande tillsatsen av de bägge komponenterna portionsvis. Särskilt föredraget är i fallet med användning av en hjälpämnesblandning växelvis, skiktvis isiktning av de båda komponenterna. Företrädesvis sker isiktningen av de båda komponenterna växelvis i vardera 25 till 65, särskilt föredraget i vardera 30 till 60 skikt. Blandningsförloppet för hjälpämnesblandningen och det verksamma ämnet kan ske redan under tillförsel av de båda komponenterna. Företrädesvis sker dock blandningen först efter den skiktvisa isiktningen av de bägge beståndsdelarna. Den på detta sätt erhållna pulverblandningen kan eventuellt på nytt tillföras en eller flera gånger via en siktgranulator och varje gång därefter underkastas ytterligare ett blandningsförlopp.

I en tillkommande föredragen utföringsform av uppfinningen fylls inhalationskapslarna med det tiotropiumbromidhaltiga och enligt ovanstående förfarande erhållbara inhalationspulvret och underkastas därefter den i det följande beskrivna torkningsprocessen.

De fyllda kapslarna utsätts i en första fas (torkningsfas) under en tidsrymd om 0,5 - 10 timmar, företrädesvis 1,5 - 7 timmar, företrädesvis 2 - 5,5 timmar, särskilt föredraget ungefär 2,5 - 4,5 timmar vid en temperatur om ungefär 10 - 50°C, företrädesvis 20 - 40 °C, särskilt föredraget ungefär 25 - 35 °C för en relativ fukthalt om högst 30% relativ fukt, företrädesvis högst 20 % relativ fukt, i synnerhet föredraget ungefär 5 - 15 % relativ fukt. Med relativ fukt förstås inom ramen för föreliggande uppfinning kvoten mellan partialtrycket för vattenångan och ångtrycket för vattnet vid ifrågakvarande temperatur. I en andra fas (jämviktsfas) som följer därpå utsätts kapslarna under en tidsrymd av 0,5 - 10 timmar, företrädesvis 1,5 - 7 timmar, föredraget 2 - 2,5 timmar, särskilt föredraget ungefär 2,5 - 4,5 timmar vid en temperatur om ungefär 10 - 50°C,

föredraget 20 - 40°C, särskilt föredraget ungefär 25 - 35 °C, för en relativ fukthalt om högst 34% relativ fukt, företrädesvis högst 25% relativ fukt, särskilt föredraget ungefär 10 - 20 % relativ fukt. Härfter följer om temperaturen i ovanstående förfaringssteg inställts på värden över rumstemperatur (dvs. 23°C) eventuellt en avkylningsfas. I denna avkylningsfas utsätts kapslarna under en tidsrymd om 0,1 - 6 timmar, företrädesvis 0,5 - 4 timmar, föredraget 0,75 - 2,5 timmar, särskilt föredraget ungefär 1 - 2 timmar för en temperatur om ungefär 23°C för en relativ fukthalt om högst 35 % relativ fukt, föredraget högst 25% relativ fukt, särskilt föredraget ungefär 10 - 20% relativ fukt. I en särskilt föredragen utföringsform är de värden som inställts med avseende på relativ fukt identiska för jämviktsfasen och för avkylningsfasen.

Om begreppet verksamt ämne används inom ramen för föreliggande uppfinning skall det förstås såsom en hänvisning till tiotropium. En referens till tiotropium som utgör den fria ammoniumkationen motsvarar enligt uppfinningen en hänvisning till tiotropium i form av ett salt (tiotropiumsalt), som innehåller en anjon såsom motjon. Såsom användbara tiotropiumsalter inom ramen för föreliggande uppfinning skall förstås de föreningar som förutom tiotropium såsom motjon (anjon) innehåller klorid, bromid, jodid, metansulfonat, paratoluensulfonat eller metylsulfat. Inom ramen för föreliggande uppfinning föredras tiotropiumbromid av alla tiotropiumsalter. Hänvisningar till tiotropiumbromid skall inom ramen för föreliggande uppfinning alltid förstås såsom hänvisningar till alla möjliga amorfa och kristallina modifieringar av tiotropiumbromid. Dessa kan exempelvis innesluta lösningsmedelsmolekyler i den kristallina strukturen. Av alla kristallina modifieringar av tiotropiumbromiden föredras enligt uppfinningen de som innesluter vatten (hydrater). Särskilt föredragna inom ramen för föreliggande uppfinning är det enligt det efterföljande detaljerat beskrivna förfarings sättet erhållbara kristallina tiotropiumbromidmonohydratet användbart.

För framställning av de tiotropiumhaltiga inhalationskapslarna enligt uppfinningen krävs det först att bereda tiotropium i en för farmaceutiska tillämpningar användbar form. Företrädesvis underkastas därtill tiotropiumbromid, som kan framställas enligt beskrivningen i EP 418 716 A1, ett tillkommande kristallisationssteg. Allt efter val av reaktionsbetingelser och lösningsmedel erhålles därvid olika kristallmodifieringar. I syfte att framställa inhalationskapslarna enligt uppfinningen har det kristallina tiotropiummonohydratet visat sig vara särskilt lämpat.

Följande exempel tjänar till en fortsatt belysning av föreliggande uppfinning, utan att uppfinningens omfattning inskränks till efterföljande exemplifierande utföringsformer.

### **Utgångsmaterial**

I efterföljande exempel används såsom hjälpämne laktos-monohydrat (200M). Detta kan köpas exempelvis från DMV International, 5460 Veghel/NL under produktbeteckningen Pharmatose 200M.

I efterföljande exempel används likaledes laktos-monohydrat (200M) såsom grövre hjälpämne, då hjälpämnesblandningar kommer till användning. Detta kan exempelvis köpas från DMV international, 5460 Veghel/NL under produktbeteckningen Pharmatose 200M.

I efterföljande exempel används laktos-monohydrat (5 $\mu$ ) såsom finare hjälpämne i fallet med användning av hjälpämnesblandningar. Detta kan medelst konventionella förfaranden (mikronisering) erhållas ur laktos-monohydrat 200M. Laktos-monohydrat 200M kan exempelvis köpas från DMV International, 5460 Veghel/NL under produktbeteckningen Pharmatose 200M.

### **Framställning av kristallint tiotropiumbromidmonohydrat**

I ett lämpligt reaktionskärl införs 15,0 kg tiotropiumbromid i 25,7 kg vatten. Blandningen värms till 80-90°C och omrörs vid konstant temperatur så länge att en klar lösning uppstår. Aktivt kol (0,8 kg), vattenfuktig, uppslammas i 4,4 kg vatten, denna blandning införs i den tiotropiumbromidhaltiga lösningen, och efterspolas med 4,3 kg vatten. Den på detta sätt erhållna blandningen omrörs först åtminstone 15 minuter vid 80-90°C, filtreras sedan via ett varmt filter med en till 70°C manteltemperatur förvärmad apparat. Filtret efterspolas med 8,6 kg vatten. Apparatinnehållet kyls vid 3-5°C under 20 minuter till en temperatur om 20-25°C. Medelst kallvattenkylning kyls apparaten ytterligare till 10-15°C och kristallisationen fullbordas genom efteromrörning under åtminstone 1 timme. Kristalliset isoleras via en sugtork, den isolerade kristallgröten tvättas med 9 liter kallt vatten (10-15°C) och kall aceton (10-15°C). De erhållna kristallerna torkas vid 25°C i två timmar i ett kväveflöde. Utbyte: 13,4 kg tiotropiumbromidmonohydrat (86 % av det teoretiska).

Det kristallina tiotropiumbromidmonohydratet som erhållits enligt ovan beskrivna förfaringsätt underkastades en undersökning medelst DSC (Differential Scanning Calorimetry). DSC-diagrammet uppvisar två karakteristiska signaler. Den första relativt breda endoterma signalen mellan 50-120°C kan återföras på avvattningen av tiotropiumbromidmonohydratet till vattenfri form. Det andra, relativt skarpa, endoterma maximum 230  $\pm$  5°C kan tillordnas substansens smältning. Dessa data erhöles via en Mettler DSC 821, och utvärderades med mjukvarupaketet STAR från Mettler. Data upptogs vid en uppvärmningshastighet om 10 K/min.

Det kristallina tiotropiumbromidmonohydratet karakteriserades medelst IR-spektroskopi. Data upptogs medelst en Nicolet FTIR Spektrometer och utvärderades med Nicolet mjukvarupaket OMNIC, version 3.1 Mätningen genomfördes med 2,5 $\mu$ mol tiotropiumbromidmonohydrat i 300 mg KBr.

Följande tabell sammanfattar några av de väsentliga banden i IR-spektrum.

Vågtalet (cm <sup>-1</sup> )	Tillordning	Vibrationstyp
3570,3410	O-H	Streckvibration
3105	Aryl C-H	Streckvibration

1730	C=O	Streckvibration
1260	Epoxid C-O	Streckvibration
1035	Ester C-OC	Streckvibration
720	Thiofen	Ringvibration

Det enligt ovanstående förfarande erhållbara kristallina tiotropiumbromid-monohydratet uppvisar i enlighet med enkristallröntgenstrukturanalys en enkel monoklin cell med följande dimensioner:  $a = 18.0774 \text{ \AA}$ ,  $b = 11.9711 \text{ \AA}$ ,  $c = 9.9321 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 102.691^\circ$ ,  $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$ . Dessa data upptogs med hjälp av en AFC7R- 4-Cirkeldiffraktometer (Rigaku) under användning av monokromatisk koppar K $\alpha$ -strålning. Strukturlösningen och förfiningen av kristallstrukturen skedde medelst direkta metoder (programmet SHELXS86) och FMLQ-förfining (programmet TeXsan).

Det på detta sätt erhållna kristallina tiotropiumbromid-monohydratet mikroniseras med kända förfaranden för att tillhandahålla det verksamma ämnet i form av den medelpartikelstorlek som motsvarar specifikationerna enligt uppfinningen.

I det följande beskrivs hur bestämningen av medelpartikelstorleken för de olika beståndsdelarna i formuleringen enligt uppfinningen kan ske.

#### **A) Partikelstorleksbestämning för finkornig laktos:**

##### Mätapparat och inställningar:

Hanteringen av apparaterna sker i överensstämmelse med tillverkarens bruksanvisningar.

Mätapparat: HELOS Laserdiffraktionsspektrometer ? (SympaTec)

Dispergeringsenhet: RODOS torkdispergeringsapparat med sugtratt (SympaTec)

Provmängd: Från 100 mg

Produkttilförsel: Skakränna Vibri, Sympatec

Skakrännans frekvens: 40 till 100 % ökande

Provtillförselvaraktighet: 1 till 15 sek. (i fallet med 100 mg)

Brännvidd: 100 mm (mätområde: 0,9 - 175  $\mu\text{m}$ )

Mättid: ca. 15 s (i fallet med 100 mg)

Cykeltid:	20 ms
Start/stopp vid:	1 % på kanal 28
Dispergeringsgas:	Tryckluft
Tryck:	3 bar
Undertryck:	maximalt
Utvärderingssätt:	HRLD

#### Provförberedning/produkttilförsel

Åtminstone 100 mg av provsubstansen vägs in på ett kartblad (Kartenblatt). Med ytterligare ett kartblad krossas alla större agglomerat. Pulvret strös ut finfördelat på den främre hälften av skakrännan (från ca. 1 cm från den främre kanten). Efter det att mätningen påbörjats varierar skakrännans frekvens från ca. 40 % till 100 % (mot slutet av mätningen). Den tid under vilken hela provet tillförs uppgår till 10 till 15 sekunder.

#### **B) Partikelstorleksbestämning för tiotropium-monohydrat, mikroniserat:**

##### Mätapparat och inställningar:

Hanteringen av apparaterna skedde i överensstämmelse med tillverkarens bruksanvisningar.

Mätapparat:	HELOS Laserdiffraktionsspektrometer (SympaTec)
Dispergeringsenhet:	RODOS torkdispergeringsapparat med sugtratt (SympaTec)
Provmängd:	50 mg – 400 mg
Produkttilförsel:	Skakränna Vibri, Sympatec
Skakrännans frekvens:	40 till 100 % ökande
Provtillförselvaraktighet:	1 till 25 sek. (i fallet med 200 mg)
Brännvidd:	100 mm (mätområde: 0,9 -175 µm)
Mättid:	ca. 15 s (i fallet med 200 mg)
Cykeltid:	20 ms

Start/stopp vid:	1 % på kanal 28
Dispergeringsgas:	Tryckluft
Tryck:	3 bar
Undertryck:	maximalt
Utvärderingssätt:	HRLD

#### Provförberedning/produkttilförsel:

Ca. 200 mg av provsubstanten vägs in på ett kortblad. Med ytterligare ett kortblad krossas alla större agglomerat. Pulvret strös ut finfördelat på den främre hälften av skakrännan (från ca. 1 cm från den främre kanten). Efter att mätningen påbörjats varierar skakrännans frekvens från ca. 40 % till 100 % (mot slutet av mätningen). Tillförseln av provet skall vara så kontinuerlig som möjligt. Produktmängden får emellertid inte vara alltför stor om en tillräcklig dispergering skall uppnås. Den tid under vilken hela provet tillförs uppgår för 200 mg t.ex. till ca. 15 till 25 sekunder.

#### **C) partikelstorleksbestämning för laktos 200M:**

##### Mätapparat och inställningar

Hanteringen av apparaterna skedde i överensstämmelse med tillverkarens bruksanvisningar.

Mätapparat:	HELOS Laserdiffraktionsspektrometer ? (SympaTec)
Dispergeringsenhet:	RODOS torkdispergeringsapparat med sugtratt (SympaTec)
Provmängd:	500 mg
Produkttilförsel:	Skakränna Vibri, Sympatec
Skakrännans frekvens:	18 till 100 % ökande
Brännvidd (1):	200 mm (mätområde: 1,8 - 350 $\mu\text{m}$ )
Brännvidd (2):	500 mm (mätområde: 4,5 - 875 $\mu\text{m}$ )
Mättid/väntetid:	10 s
Cykeltid:	10 ms

Start/stopp vid:	1 % på kanal 19
Tryck:	3 bar
Undertryck:	maximalt
Utvärderingssätt:	HRLD

#### Provförberedning/produkttillförel:

Ca. 500 mg av provsubstanten vägdes in på ett kortblad. Med ytterligare ett kortblad krossades alla större agglomerat. Pulvret överförs till vibrationsrännans tratt. Ett avstånd om 1,2 till 1,4 mm mellan vibrationsrännan och tratten inställs. Efter att mätningen påbörjats höjs skakrännans amplitudinställning från 0 till 40 % tills dess att ett kontinuerlig produktflöde inställts. Därefter reducerar man till en amplitud om ca. 18%. Mot slutet av mätningen höjs amplituden till 100 %.

#### **Apparater**

För framställning av inhalationspulvret kan exempelvis följande maskiner och apparater finna användning:

Blandningsbehållare respektive pulverblandning: Rhönhjulblandare 200 L; Typ: DFW80N-4; Tillverkare: Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen.

Siktgranulator: Quadro Comil; Typ: 197-S; Tillverkare: Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

För bestämning av TEWS-fukthalten används nedanstående apparat med iakttagande av tillverkarens bruksanvisning.

Apparat för bestämning av TEWS-fukthalt:  
Tillverkare: TEWS Elektronik, Hamburg

Typ: MW 2200

Mätområde: 1 till 85% fuktighet

Mätnoggrannhet: 1 % från slutvärdet för det valda mätområdet

Nätanslutning: 220 V +/- 10%, 50 - 60 Hz

För bestämning av halogentorkfukthalten såväl som TEWS-apparatens lämplighet används nedanstående apparat med iakttagande av tillverkarens bruksanvisningar.

Apparat för bestämning av halogentorkfukthalt:



Mettler Halogentork HR 73; Tillverkare: Mettler-Toledo, D-35396 Gießen;

För fyllning av de tomma inhalationskapslarna medelst tiotropiumhaltigt inhalationspulver används följande apparat.

Kapselfyllmaskin:

MG2, Typ G100, Tillverkare: MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO), Italien;

**Exempel 1:**

1.1: Hjälpmnesblandning:

Såsom större hjälpmneskomponenter används 31,82 kg laktos-monohydrat för inhalationsändamål (200M). Såsom finare hjälpmneskomponenter används 1,68 kg laktos-monohydrat (5 $\mu$ m). I den därvid erhållna hjälpmnesblandningen om 33,5 kg uppgår andelen av den finare hjälpmneskomponenten till 5%.

Via en lämplig siktgranulator med en sikt med en maskvidd om 0,5 mm överförs till en lämplig blandningsbehållare ca. 0,8 till 1,2 kg laktos-monohydrat för inhalationsändamål (200M). Därefter isiktas skiktvis och växelvis laktos-monohydrat (5 $\mu$ m) i portioner om 0,05 till 0,07 kg och laktos-monohydrat för inhalationsändamål (200M) i portioner om 0,8 till 1,2 kg. Laktos-monohydrat för inhalationsändamål (200M) och laktos-monohydrat (5 $\mu$ m) tillförs i 31 respektive i 30 skikt (tolerans:  $\pm 6$  skikt).

De isiktade beståndsdelarna blandas därefter (blandning: 900 varv).

1.2: Slutblandning:

För framställning av slutblandningen används 32,87 kg av hjälpmnesblandningen (1.1) och 0,13 kg mikroniserat tiotropiumbromid-monohydrat. I det därigenom erhållna inhalationspulvret om 33,0 kg uppgår andelen verksamt substans till 0,4%.

På motsvarande sätt förfar man vid enbart användning av 32,87 kg laktos-monohydrat (200M), om man såsom hjälpmne använder en med avseende på medelpartikelstorlek enhetlig hjälpmnesfraktion. I detta fall bortfaller naturligtvis genomförandet av steget 1.1.

Via en lämplig siktgranulator med en sikt med en maskvidd om 0,5 mm införs i en lämplig blandningsbehållare ca. 1,1 till 1,7 kg hjälpmne eller hjälpmnesblandning (1.1). Därefter isiktas växelvis tiotropiumbromid-monohydrat i portioner om ca. 0,003 kg och hjälpmne eller

hjälpämnesblandning (1.1) i portioner om 0,6 till 0,8 kg skiktvis. Tillförseln av hjälpämnet eller hjälpämnesblandningen och det verksamma ämnet sker i 47 respektive 45 skikt (tolerans:  $\pm 9$  skikt).

De isiktade beståndsdelarna blandas sedan (blandning: 900 varv). Slutblandningen tillförs ytterligare två gånger via en siktgranulator och blandas sedan (blandning: 900 varv).

**Exempel 2:**

Med den från exempel 1 erhållna blandningen erhålls inhalationskapslar (inhaletter) med följande komposition

Tiotropiumbromid-monohydrat	0,0225 mg
Laktosmonohydrat (200 M)	5,2025 mg
Laktosmonohydrat (5 $\mu$ m)	0,2750 mg
Hårdgelatinkapsel (5% PEG 3350; 9%-TEWS-fukthalt)	49,0 mg
<hr/>	
Totalt	54,5 mg

**Exempel 3:**

Inhalationskapsel:

Tiotropiumbromid-monohydrat	0,0225 mg
Laktosmonohydrat (200 M)	4,9275 mg
Laktosmonohydrat (5 $\mu$ m)	0,5500 mg
Hårdgelatinkapsel (5% PEG 3350; 9%-TEWS-fukthalt)	49,0 mg
<hr/>	
Totalt	54,5 mg

Det inhalationspulver som krävs för framställning av inhalationskapseln erhålls i analogi med exempel 1.

**Exempel 4:**

Inhalationskapsel:

Tiotropiumbromid-monohydrat	0,0225 mg
Laktosmonohydrat (200 M)	5,2025 mg
Laktosmonohydrat (5 µm)	0,2750 mg
HPMC (<2% TEWS-fukthalt)	49,0 mg
<hr/>	
Totalt	54,5 mg

Det inhalationspulver som krävs för framställning av inhalationskapseln erhålls i analogi med exempel 1.

**Exempel 5:**

Inhalationskapsel:

Tiotropiumbromid-monohydrat	0,0225 mg
Laktosmonohydrat (200 M)	5,2025 mg
Laktosmonohydrat (5 µm)	0,2750 mg
Polyetylen (<1% TEWS-fukthalt)	100,0 mg
<hr/>	
Totalt	105,5 mg

Det inhalationspulver som krävs för framställning av inhalationskapseln erhålls i analogi med exempel 1.

**Exempel 6:**

Inhalationskapsel:

Tiotropiumbromid-monohydrat	0,0225 mg
Laktosmonohydrat (200 M)	5,4775 mg
Polyetylen (<1% TEWS-fukthalt)	100,0 mg
<hr/>	
Totalt	105,5 mg

Det inhalationspulver som krävs för framställning av inhalationskapseln erhålls i analogi med exempel 1.

**Exempel 7:**

Med blandningen som erhölls enligt exempel 1 framställdes inhalationskapslar (inhaletter) med följande komposition:

Tiotropiumbromid-monohydrat	0,0225 mg
Laktosmonohydrat (200 M)	5,2025 mg
Laktosmonohydrat (5 µm)	0,2750 mg
Hårdgelatinkapsel (5% PEG 3350)	49,0 mg
<b>Totalt</b>	<b>54,5 mg</b>

Dessa kapslar inställs under lämpliga klimatbetingelser i en klimatkammare till en vattenhalt om ca. 8.7 % (mätning med mikrovågsfukthaltmätapparatur TEWS), i enlighet med efterföljande förfaringssätt.

Först utförs en torkningsfas, till vilken ansluts en så kallad jämviktsfas. Slutligen underkastas kapslarna en så kallad avkylningsfas. De på detta sätt torkade kapslarna förpackas i omedelbar anslutning i lämpliga lagerstabla förrådsbehållare (Vorratsgebände) eller liknande.

Processdata

Inställning av klimatbetingelserna till följande börvärden:

Torkningsfas	30 °C
	10 % relativ fukthalt
Jämviktsfas	3.5 h
	30 °C
Avkylningsfas	16 % relativ fukthalt
	3.5 h
Avkylningsfas	23 °C
	16 % relativ fukthalt
	1.5 h

Med relativ fukthalt förstås inom ramen för föreliggande uppfinning kvoten mellan vattenångans partialtryck och ångtrycket för vatten vid ifrågakvarande temperatur.

Vid föreliggande uppfinning skall med medelpartikelstorlek förstås det värde i  $\mu\text{m}$  till vilket 50% av partiklarna från volymsfördelningen har en mindre eller lika stor partikelstorlek i jämförelse med det angivna värdet?? För bestämning av summafördelningen av partikelstorleksfördelningen används såsom mätmetod laserdiffraktion/torrdispergering.

**PATENTKRAV**

1. Inhalationskapslar som såsom inhalationspulver innehåller tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne, **kännetecknade av** att kapselmaterialet uppvisar reducerad fukthalt såsom TEWS- eller halogentorkfukthalt om mindre än 15 %.
2. Inhalationskapslar enligt krav 1, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är valt ur gruppen bestående av gelatin, cellulosaderivat, stärkelse, stärkelsederivat, chitosan och syntetiska material.
3. Inhalationskapslar enligt krav 2, **kännetecknade av** att såsom kapselmateriell används gelatin i blandning med andra tillsatser valda ur den grupp som består av polyetylenglykol (PEG), företrädesvis PEG 3350, glycerol, sorbitol, propylenglykol, PEO-PPO-segmentsampolymerer och andra polyalkoholer och polyeterar.
4. Inhalationskapslar enligt krav 3, **kännetecknade av** att kapselmaterialet förutom gelatin innehåller PEG i en andel om 1-10 vikt-%, företrädesvis 3-8%.
5. Inhalationskapslar enligt krav 3 eller 4, **kännetecknade av** att kapselmaterialet uppvisar en TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 12%, särskilt föredraget  $\leq 10\%$ .
6. Inhalationskapslar enligt krav 2, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är valt ur gruppen av cellulosaderivaten hydroxipropylmetylcellulosa, hydroxipropylcellulosa, metylcellulosa, hydroximetylcellulosa och hydroxietylcellulosa.
7. Inhalationskapslar enligt krav 6, **kännetecknade av** att kapselmaterialet uppvisar en TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 8%, särskilt föredraget  $\leq 5\%$ .
8. Inhalationskapslar enligt krav 2, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är valt ur den grupp som består av de syntetiska materialen polyeten, polykarbonat, polyester, polypropen och polyetentereftalat.

9. Inhalationskapslar enligt krav 8, **kännetecknade av** att kapselmaterialet är valt bland polyeten, polykarbonat och polyetentereftalat.
10. Inhalationskapslar enligt krav 8 eller 9, **kännetecknade av** att kapselmaterialet uppvisar en TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 3%, särskilt föredraget  $\leq 1$  %.
11. Inhalationskapslar enligt något av kraven 1 till 10, **kännetecknade av** att inhalationspulvret innehåller 0,001 till 2 % tiotropium i blandning med ett fysiologiskt fördragbart hjälpämne.
12. Inhalationskapslar enligt krav 11, **kännetecknade av** att hjälpämnet består av en blandning av grövre hjälpämnen med en medelpartikelstorlek om 15 till 80  $\mu\text{m}$  och finare hjälpämne med en medelpartikelstorlek om 1 till 9  $\mu\text{m}$ , varvid andelen finare hjälpämne i den totala hjälpämnesmängden uppgår till 1 till 20 %.
13. Inhalationskapslar enligt krav 12, **kännetecknade av** att tiotropium föreligger i form av sin klorid, bromid, jodid, metansuflonat, para-toluensulfonat eller metylsulfat.
14. Användning av inhalationskapslar enligt något av kraven 1 till 13 och en inhalator för framställning av ett medikament för inhalation.
15. Användning enligt krav 14 för behandling av astma eller COPD.
16. Användning av tomma kapslar som kännetecknas av en TEWS- eller halogentorkfukthalt som är mindre än 15 %, för framställning av tiotropiumhaltiga inhalationskapslar enligt något av kraven 1 till 13.

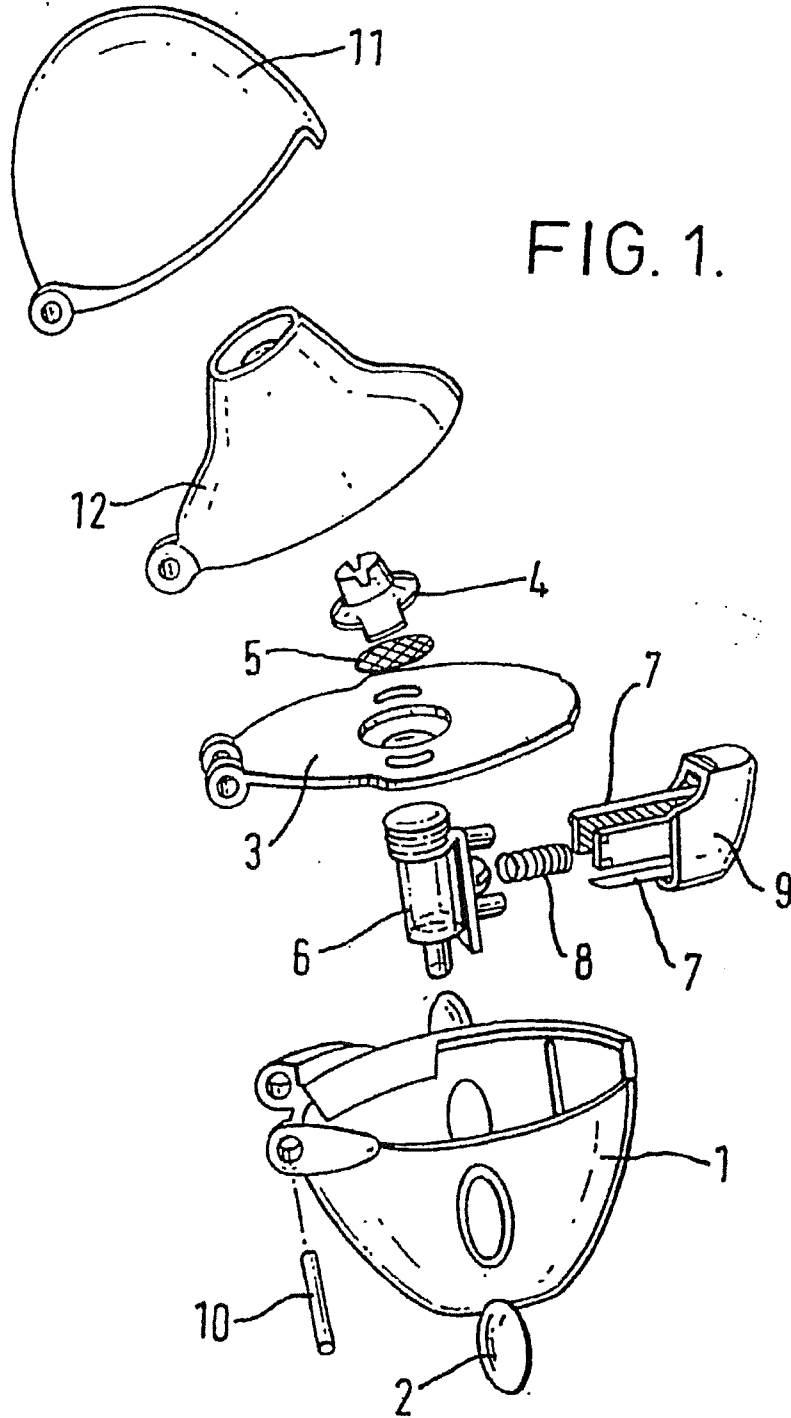


FIG. 1.





# SVERIGES DOMSTOLAR

## ANVISNING FÖR ÖVERKLAGANDE - DOM I TVISTEMÅL

Den som vill överklaga Patent- och marknadsdomstolens dom, eller ett i domen intaget beslut, ska göra detta skriftligen. **Skrivelsen ska skickas eller lämnas till Patent- och marknadsdomstolen.** Överklagandet prövas av Patent- och marknadsöverdomstolen.

Överklagandet ska ha kommit in till Patent- och marknadsdomstolen **inom tre veckor** från domens datum. Sista dagen för överklagande finns angiven på sista sidan i domen.

Har ena parten överklagat domen i rätt tid, får också motparten överklaga domen (s.k. **anslutningsöverklagande**) även om den vanliga tiden för överklagande har gått ut. Överklagandet ska också i detta fall skickas eller lämnas till Patent- och marknadsdomstolen och det måste ha kommit in till Patent- och marknadsdomstolen **inom en vecka** från den i domen angivna sista dagen för överklagande. **Om det första överklagandet återkallas eller förfaller kan inte heller anslutningsöverklagandet prövas.**

Samma regler som för part gäller för den som inte är part eller intervenient och som vill överklaga ett **i domen intaget beslut** som angår honom eller henne. I fråga om sådant beslut finns dock inte någon möjlighet till anslutningsöverklagande.

För att ett överklagande ska kunna tas upp i Patent- och marknadsöverdomstolen fordras att **prövningstillstånd** meddelas. Patent- och marknadsöverdomstolen lämnar prövningstillstånd om

1. det finns anledning att betvivla riktigheten av det slut som Patent- och marknadsdomstolen har kommit till,
2. det inte utan att sådant tillstånd meddelas går att bedöma riktigheten av det slut som Patent- och marknadsdomstolen har kommit till,
3. det är av vikt för ledning av rättstillämpningen att överklagandet prövas av högre rätt, eller
4. det annars finns synnerliga skäl att pröva överklagandet.

Om prövningstillstånd inte meddelas står Patent- och marknadsdomstolens avgörande fast. Det är

därför viktigt att det klart och tydligt framgår av överklagandet till Patent- och marknadsöverdomstolen varför klaganden anser att prövningstillstånd bör meddelas.

**Skrivelsen med överklagande ska innehålla uppgifter om**

1. den dom som överklagas med angivande av Patent- och marknadsdomstolen samt dag och nummer för domen,
2. parternas namn och hemvist och om möjligt deras postadresser, yrken, personnummer och telefonnummer, varvid parterna benämns klagande respektive motpart,
3. den ändring av Patent- och marknadsdomstolens dom som klaganden vill få till stånd,
4. grunderna (skälen) för överklagandet och i vilket avseende Patent- och marknadsdomstolens domskäl enligt klagandens mening är oriktiga,
5. de omständigheter som åberopas till stöd för att prövningstillstånd ska meddelas, samt
6. de bevis som åberopas och vad som ska styrkas med varje bevis.

Har en omständighet eller ett bevis som åberopas i Patent- och marknadsöverdomstolen inte lagts fram tidigare, ska klaganden förklara anledningen till varför omständigheten eller beviset inte åberopats i tingsrätten. Skriftliga bevis som inte lagts fram tidigare ska ges in samtidigt med överklagandet. Vill klaganden att det ska hållas ett förnyat förhör eller en förnyad syn på stället, ska han eller hon ange det och skälen till detta. Klaganden ska också ange om han eller hon vill att motparten ska infinna sig personligen vid huvudförhandling i Patent- och marknadsöverdomstolen.

Skrivelsen ska vara undertecknad av klaganden eller hans/hennes ombud.

Ytterligare upplysningar lämnas av Patent- och marknadsdomstolen. Adress och telefonnummer finns på första sidan av domen.

Om ni tidigare informerats om att förenklad delgivning kan komma att användas med er i målet/ärendet, kan sådant delgivningssätt också komma att användas med er i högre instanser om någon överklagar avgörandet dit.