

Beslutsdatum 2016-02-24

Patentansökan nr 1350212-5  
Internationell klass (IPC) A61K39/395,  
A61K41/00, C07K16/18, C07K16/28,  
C07K16/40

Brann AB  
Box 12246  
102 26 Stockholm

Sökande:

Ombud: Brann AB

Ref: P10289SE00

Benämning: Farmaceutisk  
kombinationskomposition och  
metoder för behandling av  
diabetes och metabola rubbningar

---

**Beslut**

Patent- och registreringsverket (PRV) avslår er patentansökan.

**Bakgrund***Gällande patentkrav*

Beslutet baseras på patentkraven 1-16 ingivna den 10 februari 2016.

*Uppfinningen*

Patentansökningen avser en farmaceutisk komposition innefattande a) en aktiverad, potentierad form av en antikropp mot mänsklig insulinreceptor, och b) en aktiverad, potentierad form av en antikropp mot endotelt kväveoxid (NO)-syntas.

Den farmaceutiska kompositionen avser att lösa problemet med att förebygga och behandla diabetes.

Uttrycket "aktiverad, potentierad form av en antikropp" definieras i ansökans beskrivning som "en produkt av homeopatisk potentiering av vilken som helst initial lösning av antikroppar". "Homeopatisk potentiering" kan t.ex. beteckna successiva spädningar (t.ex. 100<sup>12</sup> (C12), 100<sup>30</sup> (C30), 100<sup>200</sup> (C200) gånger) i kombination med extern bearbetning, särskilt vertikal (mekanisk) skakning. Spädningsmedlet är t.ex vatten eller vatten och alkohol (se ansökans beskrivning sidan 7, rad 21 - sidan 8, rad 10). Vidare anges i beskrivningen (sidan 8, raderna 14-18) att termen "ultralåg dos" som används i exemplen är synonym med "aktiverad, potentierad form" som används i patentkraven.

I ansökans beskrivning (sidan 9, rad 29-sidan 10, rad 6) förklaras att: "Även

om den föreliggande uppfinningen är beroende av vedertagna homeopatiska processer för att erhålla den "aktiverade, potentierade" formen av antikroppar, förlitar den sig inte enbart på homeopati i mänskliga patienter för bevis på aktivitet. Uppfinnaren till den föreliggande ansökan har överraskande upptäckt och rikligt visat i de vedertagna farmakologiska modellerna att lösningen som slutligen erhålls efter ett flertal på varandra följande spädningar av en antikrops inledande molekylform har en slutgiltig aktivitet som är orelaterad till närvaron av spår av antikroppens molekylform i den slutliga spädningen".

*Anförda dokument*

D1: EP2036574 A1

D2: Spasov AA et al., "Study of antidiabetic activity of a new ultralow-dose antibody preparation on the model of streptozotocin diabetes in rats", 2007, vol. 144, nr. 1, sidorna 46-48

D3: EP1547612 A1

D4: Wikipedia, the free encyclopedia- Homeopathic solutions, ref 4: "Dynamization and Dilution"

(<http://altmed.creighton.edu/Homeopathy/philosophy/dilution.htm>),

Complementary and Alternative Medicine, Creighton University Department of pharmacology, retrieved 2009-03-24.

D5: Björklund A et al., "Diabetes mitt emellan typ 1 och 2", Läkartidningen, 2008, vol. 105, nr. 21, sidorna 1568-1570.

*Sökandens argument i sammanfattning*

Sökanden anför att ansökan ger bevis för att den farmaceutiska formuleringen i enlighet med patentkrav 1 skiljer sig från ett spädningsmedel och kan därmed åtskiljas från andra homeopatiska lösningar. Sökanden anger vidare att den aktiverade potentierade formen av en antikropp i enlighet med uppfinningen ger strukturella och funktionella egenskaper till den farmaceutiska kompositionen som är oberoende av närvaro av någon molekylär form av antikroppen. Här refereras till exempel 1 och figurerna 1-4 i ansökan där data visar, statistiskt signifikant, att den farmaceutiska formuleringen i patentkrav 1 är en annan än kontroll (placebo). Även studien presenterad i exempel 2 visar att den farmaceutiska formuleringen enligt patentkraven har effektivitet mot diabetes.

Sökanden säger sig ha uppfunnit en ny klass av medicinska preparationer (med en ny fysisk och biologisk aktivitet) baserade på aktiverade-potentierade former av antikroppar. Vidare bifogas en rapport (Klein-Seetharaman) som visar, på ett statistiskt signifikant vis, att homeopatiskt potentierade former av antikroppar till gamma-interferon inte enbart är överlägsna placebo utan även överlägsna den konventionella standardbehandlingen inom antivirala behandlingar. Rapporten bifogas i syfte att bl.a. visa att aktiverade-potentierade former av antikroppar kan skilja sig från placebo.

Vidare poängterar sökanden att den kända tekniken som var tillgänglig på föreliggande ansökans prioritetsdag tillhandahåller omfattande allmän kunskap

om tillvägagångssättet enligt uppfinningen, och bistår därmed i högsta grad en fackman vid utövandet av uppfinningen samt att de experimentella data i föreliggande ansökan visar utövandet av uppfinningen i ett stort antal fall av placebo-kontrollerade studier. Sökanden hänvisar till ett flertal studier som var tillgängliga vid ansökans prioritetsdatum och som visar effektiviteten hos läkemedel som innehåller ultralåga doser av antikroppar. Alla experiment i dessa studier utfördes enligt väletablerade och internationellt erkända vetenskapliga standarder. Sökanden anför vidare att ansökan inkluderar in vitro experiment såväl som dubbelblinda placebo-kontrollerade studier innefattande hundratals råttor och patienter (människa), vilka demonstrerar effektiviteten hos den farmaceutiska sammansättningen enligt patentkraven. Slutligen konstateras att bevisnivån är tillräcklig för att garantera att en fackman på ett tillförlitligt och reproducerbart sätt kan uppnå den terapeutiska effekten.

En fackman kan med enkelhet skilja den farmaceutiska sammansättningen enligt uppfinningen från alla andra sammansättningar, som innehåller samma lösningsmedel eller hjälpämnen men som framställts på ett annat sätt, genom att testa den biologiska aktiviteten hos sammansättningarna.

Nyhet och uppfinningshöjd av patentkraven bör bedömas baserat på att den farmaceutiska sammansättningens effekt är beroende av en aktiverad, potentierad form av en antikropp mot mänsklig insulinreceptor och en aktiverad, potentierad form av en antikropp mot endotelt NO-syntas, oavsett de två antikropparnas form i den farmaceutiska kompositionen.

Sökanden bifogar också ett antal vetenskapliga publikationer (se svarsskriften av 2015-09-23) som anges visa olika exempel på förklaringsmodeller som kan påvisa hur kompositionen utövar dess effekt.

#### **Skäl till beslutet**

##### Terapeutisk effekt

I 8:e paragrafen patentlagen (8 § PL), 2: stycket föreskrivs bl.a.:

”Beskrivningen av uppfinningen ska vara så tydlig att en fackman med ledning av den kan utöva uppfinningen”.

I detta villkor anses inte enbart ligga att fackmannen ska kunna framställa den farmaceutiska kompositionen utan också att fackmannen ska kunna, utifrån ansökan eller genom sina allmänna fackmannakunskaper, erhålla den påstådda terapeutiska effekten på ett tillförlitligt och reproducerbart sätt.

I ansökans exempel 1 har två experimentella studier genomförts. I den första användes 150 st Wistar hanrättor (diabetes mellitus inducerad med streptozotocin) och i den andra användes 36 Goto-kakizaki-hanrättor (spontan utvecklad icke-insuliberoende diabetes). I studie 1, som beskrivs mest utförligt, blir minskningen i glukosnivå 47 % på dag 14 jämfört med kontroll (destillerat vatten) efter daglig injektion av en ultralåg dos av antikroppar mot

det C-terminala fragmentet av insulinreceptor-beta subenheten i kombination med en ultralåg dos av antikroppar mot endotel NO-syntas.

PRV har beaktat den experimentella delen av ansökan och de effekter som där redovisas, samt de argument som sökanden framför i svarsskrifterna av 2014-04-10, 2015-01-22 och 2015-09-23.

I föreliggande fall är, enligt sökanden, den terapeutiska effekten oberoende av närvaron av någon molekylform av antikroppen.

En sådan mekanism skiljer sig från konventionell, vedertagen, terapi där den terapeutiska effekten beror av närvaron av en viss substans (molekyl). Utifrån ett konventionellt synsätt är det därför inte troligt att, p.g.a. den höga utspädningen, de effekter som redovisas i ansökans exempel kan hänföras till den kombination av antikroppar som anges i patentkraven.

Då effekten av kompositionen enligt ansökningen anges vara baserad på en helt ny tidigare okänd princip ter det sig rimligt att ställa högre krav, än vid konventionell terapi, på att den påstådda terapeutiska effekten visas vara tillförlitlig och reproducerbar.

Teorin som uppfinningen är baserad på skulle kunna verifieras exempelvis genom att påvisa ett tydligt orsakssamband mellan kompositionens sammansättning och dess effekt.

PRV gör i föreliggande fall bedömningen att sökanden inte har lyckats göra sannolikt att den terapeutiska effekt som redovisas i ansökans exempel beror av en aktivitet som, i strid med konventionell terapi, är oberoende av en molekylär form av en specifik antikropp (eller kombination av antikroppar) men som uppkommer efter extremt hög utspädning av densamma. PRV anser således inte att ansökans experimentella data verifierar ett sådant orsakssamband. Därmed är det inte heller troliggjort att den påstådda effekten kan erhållas på ett tillförlitligt och reproducerbart sätt. Villkoret i 8 § PL att beskrivningen av uppfinningen ska vara så tydlig att en fackman med ledning av den kan utöva uppfinningen är därför inte uppfyllt.

I sökandens svar anges att det i litteraturen finns studier som visar effektiviteten av ultralåga doser av antikroppar och att bevisnivån därmed är tillräcklig. I sammanhanget vill PRV betona att det inte i första hand är experimenten i sig i ansökan som PRV har anmärkning emot, utan det som saknas är en förklaringsmodell som påvisar hur kompositionen, utan närvaro av någon aktiv substans, åstadkommer den terapeutiska effekten.

Nydanande resultat kräver verifiering av utomstående forskare för att anses tillförlitliga. Tillräcklig verifiering anses dock vara uppnådd först när hypotetsen blivit allmänt accepterad. De vetenskapliga publikationer som bifogades svarsskrivelsen av den 23 september 2015 har beaktats i den mån de

är publicerade i tid. Sökanden anser att publikationerna visar exempel på olika förklaringsmodeller. Dessa är dock inte allmänt accepterade, se t.ex. Elia V et al, (2004) som snarare betonar att fenomenet inte är förklarat.

#### Nyhet krav 1-14

När en substans späds i storleksordningen  $100^{12}$  gånger går slutprodukten sannolikt inte att särskilja från utspädningsmedlet som sådant (se D4). Det framgår heller inte av ansökan hur en fackman skulle gå tillväga för att påvisa en strukturell skillnad mellan en komposition enligt ansökningen och en komposition bestående av enbart vatten och/eller alkohol.

Ansökans patentkrav 1-3 och 5-7 har därför tolkats som om de anger en farmaceutisk sammansättning som innefattar ett utspädningsmedel såsom vatten och/eller alkohol, d.v.s. utan närvaro av antikropp.

I princip skulle därför vilken tidigare känd farmaceutiskt godtagbar komposition som helst som innehåller vatten och/eller alkohol vara nyhetshindrande mot krav 1-3 och 5-7. Dokument D1-D3 har dock valts att representera de dokument som kommer uppfinningen enligt patentkraven närmast.

D1 avser ett läkemedel mot bl.a. fetma och diabetes mellitus t.ex. typ I diabetes och insulinoberoende diabetes. Läkemedlet innehåller antikroppar mot beta-subenheten hos insulinreceptorn. Antikropparna har framställts genom upprepade successiva spädningar enligt homeopatisk teknik (se patentkrav 1 och exemplen 6, 7 och 9). Patentkravet 4 i D1 avser framställningen av en fast oral form av läkemedlet där antikropparna i en vatten- och alkohollösning kombineras med en bärare. Därefter sker torkning och pelletisering. I exempel 9 är dosen 2 tabletter 2 gånger per dag. I exempel 2 rekommenderas 1 tablett av läkemedlet 3 gånger per dag till en patient.

Vad som anges i vart och ett av ansökans krav 1 samt krav 2-8 och 12-14 är följaktligen redan känt och därför inte patenterbart (2 § PL)

Eftersom den äldre benämningen icke-insulinberoende diabetes i stort svarar mot typ 2 diabetes som bl.a. karakteriseras av insulinresistens (se D5 sidan 1568, vänstra kolumnen, andra stycket) saknar även krav 9 och 11 nyhet och anger därför inte något patenterbart (2 § PL).

Uttrycket "användning vid minskning av blodglukosnivåer" i krav 10 har tolkats som "användning för att minska blodglukosnivåer" (jfr beskrivningen sidan 5, raderna 23-24). Syftet att minska blodglukosnivåer är underförstått vid behandling av diabetes varför även krav 10 saknar nyhet och anger därför inte något patenterbart (2 § PL).

Genom D2 är en farmaceutisk sammansättning innehållande en ultralåg dos av antikroppar mot beta-subenheten hos en insulinreceptor tidigare känd. Det

framgår inte av D2 vilket spädningsmedel som har använts vid beredning av sammansättningen, men eftersom det rör sig om homeopatiska spädningsmedel har det ansetts vara underförstått att spädningsmedlet är vatten eller alkohol (se D4, första meningen). I D2 behandlas råttor (en dos varje dag), hos vilka diabetes mellitus har inducerats, med den farmaceutiska sammansättningen. I D2 sägs vidare att behandlingen leder till normalisering av blodglukosnivåerna hos råttorna (se sidan 47, vänstra kolumnen, första stycket och högra kolumnen, andra stycket).

Patentkrav 1-3, 5-7, 10 och 12-13 saknar således nyhet i förhållande till D2 och anger därför inte något patenterbart (2 § PL).

D3 beskriver ett läkemedel som innehåller en ultralåg dos av en monoklonal, polyklonal eller naturlig antikropp mot endotelt NO-syntas och som framställts genom successiva utspädningsmedel med alkohol och vatten (se krav 1 och [0016]).

Läkemedlet kan vara i form av tabletter (granuler) där bäraren har impregnerats med antikroppslösningen (se stycke [0016]).

Ansökans patentkrav 1-7 saknar därmed nyhet i förhållande till D3 och är därför inte patenterbara (2 § PL).

#### Nyhet krav 15-16

Farmaceutiska kompositioner innehållande bl.a. insulin för att behandla diabetes (typ I, typ II, insulinresistens) hos mänskliga patienter är allmänt kända inom teknikområdet. Det har utgått ifrån att åtminstone någon av dessa kompositioner innehåller vatten och/eller alkohol eller annan substans som kan betraktas som ett utspädningsmedel. Vad som anges i krav 15-16 är följaktligen redan känt och därför inte patenterbart (2 § PL).

Beslutande

Patrick Andersson  
Patentexpert

Föredragande

Carolina Palmcrantz  
Patentingenjör

**Hur man överklagar PRV:s beslut**

Detta beslut kan överklagas till Patentbesvärsrätten. Om ni vill överklaga beslutet ska ni göra det skriftligen. Tala om i brevet vilket beslut ni överklagar och vilken ändring i beslutet ni vill ha. Överklagandet ska ha kommit in till PRV inom två månader från beslutsdagen, annars kan överklagandet inte prövas. PRV skickar överklagandet vidare till Patentbesvärsrätten för prövning, om PRV inte ändrar beslutet på det sätt ni har begärt. Överklagandet ges in till:

Patentbesvärsrätten  
Patent- och registreringsverket  
Box 5055  
102 42 Stockholm

**Bilaga**



#### PATENTKRAV

1. Farmaceutisk komposition innefattande a) en aktiverad, potentierad form av en antikropp mot mänsklig insulinreceptor, och b) en aktiverad, potentierad form av en antikropp mot endotelt NO-syntas.

2. Farmaceutisk komposition innefattande a) en aktiverad, potentierad form av en antikropp mot ett C-terminalt fragment av betasubenheten av mänsklig insulinreceptor, och b) en aktiverad, potentierad form av en antikropp mot endotelt NO-syntas.

3. Farmaceutisk komposition innefattande a) en aktiverad, potentierad form av en antikropp mot mänsklig insulinreceptor, och b) en aktiverad, potentierad form av en antikropp mot endotelt NO-syntas, där insulinreceptormolekylen består av en alfasubenhets och en betasubenhets.

4. Farmaceutisk komposition innefattande farmaceutiskt godtagbar fast bärare, och a) en aktiverad, potentierad form av en antikropp mot ett C-terminalt fragment av betasubenheten av mänsklig insulinreceptor i form av en blandning av C12-, C30- och C200- homeopatiska spädningar impregnerade på den fasta bäraren, och b) aktiverad, potentierad form av en antikropp mot endotelt NO-syntas i form av blandning av C12-, C30- och C200- homeopatiska spädningar impregnerade på den fasta bäraren.

5. Den farmaceutiska kompositionen enligt något av patentkrav 1-4, där den aktiverade, potentierade formen av varje antikropp framställts genom på varandra följande centesimala spädningar tillsammans med vertikal skakning av varje spädning.

6. Den farmaceutiska kompositionen enligt patentkrav 1, där den mänskliga insulinreceptorn består av sekvensen enligt SEQ ID No: 1.

7. Den farmaceutiska kompositionen enligt patentkrav 1, där det endotela NO-syntaset består av sekvensen enligt SEQ ID No: 15 eller 16.

8. Den farmaceutiska kompositionen enligt något av patentkraven 1-4 för användning vid förebyggande eller behandling av Typ I-diabetes i en mänsklig patient.

9. Den farmaceutiska kompositionen enligt något av patentkraven 1-4 för användning vid förebyggande eller behandling av Typ II-diabetes i en mänsklig patient.

10. Den farmaceutiska kompositionen enligt något av patentkraven 1-4 för användning vid minskning av blodglukosnivåer i ett däggdjur.

11. Den farmaceutiska kompositionen enligt något av patentkraven 1-4 för användning vid behandling av insulinresistens i ett däggdjur.

12. Den farmaceutiska kompositionen för användning enligt något av patentkraven 10 och 11, där den farmaceutiska kompositionen administreras till en patient som en eller två endosberedningsformer.

13. Den farmaceutiska kompositionen enligt patentkrav 12, där dosberedningsformen/dosberedningsformerna administreras från en gång dagligen till fyra gånger dagligen.

14. Den farmaceutiska kompositionen enligt patentkrav 13, i beroende av patentkrav 10 eller 11, där dosberedningsformen/dosberedningsformerna administreras tre gånger dagligen.

15. Den farmaceutiska kompositionen enligt patentkrav 8, där den farmaceutiska kompositionen vidare innefattar insulin eller andra ytterligare farmaceutiska medel lämpliga för att behandla Typ I-diabetes.

16. Den farmaceutiska kompositionen enligt patentkrav 9, där den farmaceutiska kompositionen vidare innefattar ytterligare farmaceutiska medel lämpliga för att behandla Typ II-diabetes.