

(19)



Octrooiencentrum
Nederland

(11)

2019918

(12) B1 OCTROOI

(21)

Aanvraagnummer: **2019918**

(51)

Int. Cl.:

A01N 1/00 (2018.01) **A61K 35/644** (2018.01) **A61K 47/44** (2018.01) **A61P 35/00** (2018.01) **A61P 9/00** (2018.01) **A61P 43/00** (2018.01)

(22)

Aanvraag ingediend: **15 november 2017**

(41)

Aanvraag ingeschreven:
22 mei 2019

(73)

Octrooihouder(s):
Triticum Exploitatie B.V. te MAASTRICHT.

(43)

Aanvraag gepubliceerd:
-

(72)

Uitvinder(s):
**Josephus Petrus Lidwinus Postmes
te MAASTRICHT.**

(47)

Octrooi verleend:
22 mei 2019

(74)

Gemachtigde:
ir. J.M.G. Dohmen c.s. te Eindhoven.

(54)

The use of a medical grade honey based ingredient for the preparation of a composition for preserving human and/or animal tissue.

(57)

The present invention relates to the use of a medical grade honey based ingredient for the preparation of a composition for preserving human and/or animal tissue. In addition, the present invention relates to the use of a medical grade honey based ingredient for the preparation of a composition for preserving human and/or animal tissue through the promotion of angiogenesis.

Title: The use of a medical grade honey based ingredient for the preparation of a composition for preserving human and/or animal tissue.

The present invention relates to the use of a medical grade honey based ingredient for the preparation of a composition for preserving human and/or animal tissue. In addition, the present invention relates to the use of a medical grade honey based ingredient for the preparation of a composition for preserving human and/or animal tissue through the promotion of angiogenesis.

The ovarian tissue preservation and later transplantation represents one of the most promising techniques in the preservation of fertility in particular in the case of cancer patients who are at risk of total or partial loss of ovarian function due to chemotherapy or radiation treatments. To date three hundred nine autologous ovarian tissue transplantations were performed with cryopreserved tissue, resulting in the birth of 84 children and 8 ongoing pregnancies. The cumulative clinical and live + ongoing rates were 57.5% and 37.7%, respectively, and the endocrine restoration rate was 63.9%, suggesting that ovarian tissue cryopreservation should be considered as a viable option for fertility preservation.

However, there are also many drawbacks such as ischemia in the early stage after ovarian graft that causes massive follicle loss by apoptosis. In fact, the formation of an individual capillary network around each follicle is required for follicles to grow beyond the secondary stage, which contains multiple layers of granulosa cells and theca cells. As the follicle continues to develop, endothelial cells are recruited to the theca cell layer from the blood vessels in the adjacent ovarian stroma, supporting the notion that angiogenesis plays a crucial role in follicular growth and in selection of the ovulatory follicle.

GB 1253340 relates to a medium for the preservation of certain tissues and organs comprising a mixture of hydrated gelatin, glycerin, polyflower honey and decamethylene - bis - 4 - amino - quinaldine chloride or dimethylalkyl benzyl ammonium chloride.

A scientific article in the name of R. Al-Maaini and P. Bryant, 'Honey as an Alternative to Formalin in the Demonstration of Connective Tissue Components' The Journal of Histotechnology 2008, volume 31, no. 2, pages 67-72, teaches that honey could be used as an alternative to formalin in the demonstration of connective,

tissue components using special staining techniques. The type of honey used in this work was obtained from the Al-Qabel desert in the Sultanate of Oman.

RU 95101881 relates to the preservation of tissues in a liquid medium, preserving their biological and plastic properties, wherein the cartilage taken during the operation is treated with physiological saline with an antibiotic for 1 minute, then placed in a glass container with bee buckwheat honey and stored at 4-5 degree C.

In a scientific article in the name of K. Rossiter et al. "Honey promotes angiogenic activity in the rat aortic ring assay", Journal of Wound Care, 2010, volume 19, no. 10, pages 440-446 possible effects of honey on angiogenesis, using in in vitro analogues of angiogenesis and an endothelial proliferation assay are investigated.

US 2015/0030688 relates to tissue engineered scaffold comprising a fibre support, honey and at least one biomolecule, wherein the at least one biomolecule is selected from the group consisting of a growth factor, a cytokine, a bioactive lipid, an immunoglobulin, and combinations thereof, especially the at least one biomolecule is a preparation rich in growth factors.

WO 2007/137369 relates to a method of treating an ophthalmic, respiratory or ear condition in a subject, the method comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a medicinal composition comprising a honey having non-peroxide antibacterial activity, wherein the composition comprises about 19% to about 80% water by weight.

Other publications in the field of preservation of tissue are SU 1 082 362, SU 1 367 931, RU 2 123 259, CN 1 044 575, DE 20 24 341, and a scientific article titled "Experimental Studies of heterotransplantation of the Cornea", vol. 38, no. 11, January 1987 (1987-01), pages 1652-1659.

The object of the present invention is to overcome the technical difficulties in preserving human/animal tissue.

The present invention thus relates to the use of a medical grade honey based ingredient for the preparation of a composition for preserving human and/or animal tissue.

The present invention also relates to the use of a medical grade honey based ingredient for the preparation of a composition for preserving human and/or animal tissue through the promotion of angiogenesis.

The present invention here falls into the technical area of tissue preservation, in this case within the specific context of fertility preservation, as it pertains to ovarian tissue. The present application reflects further on other types of tissue preservation, human and/or animal ovarian follicles and/or sperm cell viability through use of a medical grade honey based ingredient.

Methods to aid in ovarian tissue preservation involve the enhancement of angiogenesis through pro-angiogenic agents in an attempt to support follicular growth and viability (Akiyama et al, 2014; Robinson et al, 2009). The classic promoter of angiogenesis is the vascular endothelial growth factor (VEGF), hence justifying the choice for comparison against the honey-based preparation.

A current commonly used reagent for this purpose, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) presents disadvantages such as elevated cost, reduced half-life and potential for vascular leakage in the early stage after ovarian graft that causes massive follicle loss by apoptosis and ischemia. The present inventors found that the honey based preparation demonstrated tendency to reduce cytotoxicity, whilst VEGF had an increasing tendency. VEGF has also become a promising factor in vascular targeted therapy for patients with resistant and recurrent ovarian cancer, which would prevent its use for the purpose at hand.

Medical Grade Honey (i.e. clean from pesticides, herbicides, antibiotics, heavy metals, dormant endospores etc. - see Postmes, 1993, The Lancet) further preferably comprises Vitamin C, Vitamin E, Lanolin and Polyethylene Glycol. The present composition preferably comprises eco-honey (CAS 8028-66-8) in an amount of 20- 60 % w/w. The present composition further preferably comprises hypo allergenic lanolin (CAS 8006-54-0) in an amount of 5-20 % w/w. The present composition further preferably comprises one or more components chosen from the group of PEG (CAS 57-55-6), PEG 4000 (CAS 25322-68-3), ascorbic acid (CAS 50-81-7), Vitamin A, Vitamin D, Vitamin E, and Omega 3. These ingredients may play a key role in providing solutions to the above mentioned issues: one possible solution to reduce ischemic damage is enhancing angiogenesis of the ovarian cortex tissue and the present honey based preparation does that.

Current methods show a relative high cytotoxicity detrimental to new tissue formation. Additionally success rates are variable with VEGF and furthermore there is the problem of reducing oxidative stress during the processes involved. The present honey based preparation has the advantage that the cytotoxicity is

significantly lower thereby providing for more tissue generation and as such speed up the process of angiogenesis.

One possible solution to reduce ischemic damage is enhancing angiogenesis of the ovarian cortex tissue. In this application the present inventors used the bovine animal model to study the in vitro effect of a medical grade honey (L-Mesitran, Soft and Ointment) and the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF; a classical stimulator of angiogenesis) in the ovary cortex vascular content. Humans and cattle share numerous characteristics regarding ovarian physiology and follicular development, making the cow the best model for this purpose.

Methods

Four mature crossbred beef cows (12 months of age) were used for this study. After collection in a local abattoir, the bovine ovarian cortex tissue samples (dissected from medulla and further cut into ultra-thin strips) were cultured in vitro [TCM-199 medium with 10% cow serum] and distributed in four groups, including (1) blank control group, (2) VEGF (50 ng.mL⁻¹) group, (3) L-Mesitran Soft (0,2%) group, and (4) L-Mesitran Ointment (0,2%) group (Figure 1). The 0,2% v/v concentration (L-Mesitran) was chosen according to the highest reported pro-angiogenic effect for this medical grade honey in an in vitro tissue culture. The ovarian cortex endothelial immunolocalization was quantified using Factor VIII [9] R Ag. Rabbit Polyclonal Antibody (ref 760-2642; BenchMark ULTRA IHC/ISH Module staining protocol; Ventana Medical Systems, Inc.; Roche, USA) at concentrations of 2,26 µg/ml, and Fiji software [10] for the digital analysis (Figure 2), after 0h, 4h, 24h and 48h in each of the mentioned 4 groups. Cellular cytotoxicity (quantitation of lactate dehydrogenase, LDH [11], in cell culture supernatant) was also evaluated in the same mentioned time periods (CytoTox 96® Non-Radioactive Cytotoxicity Assay G1782, Promega GloMax Multi Detection System).

Data from ovarian cortex tissue endothelial density (immunohistochemistry data) and LDH quantification in cell culture supernatant, were analysed using the proc glimmix of SAS (Statistical Analysis Systems, SAS Inst., Inc., Cary, NC, USA). The models included treatments and hours as fixed effects, and animal (cow) as random (co-variable) effect. The means of each treatment/hours were calculated and compared by the PDIFF multiple comparison test. The differences were considered significant for $P \leq 0.05$.

Results

Endothelial cell density (Factor VIII immunolocalization)

Treatment effect

Both medical grade groups (L-Mesitran Soft and Ointment), presented higher density ($P < 0.001$; 0.3905 ± 0.1488 and 0.3914 ± 0.1486 respectively) when compared to the VEGF and Control groups. Also, VEGF group presented higher values ($P = 0.005$; 0.2942 ± 0.1486) than the Control group (0.2256 ± 0.1488). No differences were observed between Soft and Ointment groups ($P = 0.97$).

Time-period effect

Significant differences were observed between all hours ($P < 0.001$), except for the combination between 4h and 24h ($P = 0.5$). The 48h time period presented the highest density value ($P < 0.01$; 0.4992 ± 0.1489).

Treatment and time-period effect (interaction)

The 24h time-period presented lower density values ($P < 0.01$) than the 48h period (highest value in each group), in the 3 treatment groups (VEGF, SOFT and OINTMENT). On the other hand, no significant differences were observed ($P = 0.6$) at the 48h time-period between both Soft and Ointment groups (0.6932 ± 0.1531 and 0.6610 ± 0.1526 respectively).

From the observed results of the endothelial density, both Medical Grade Honey groups presented the highest values in relation to the VEGF and Control groups ($P < 0.001$), with the highest value observed at the 48h time-period ($P < 0.001$).

Cytotoxicity (lactate dehydrogenase; LDH)

LDH is released during tissue damage, being a marker in direct proportion to cytotoxicity (higher LDH values indicate higher cytotoxicity). No statistically significant differences were detected between different groups/time periods. However, although both the Control and VEGF groups exhibit an increasing trend over the analysed time periods (4h, 24h and 48h), the same is not true for the L-Mesitran groups, where there is a decreasing trend (lower cytotoxicity) between 24h and 48h, with a higher reduction rate for the Soft group (4.42% reduction; 1,046 fold) in relation to the Ointment group (2.36% reduction; 1.024 fold). This trend could be associated with the intrinsic production of hydrogen peroxide by honey, which is also a source of its antibacterial activity. It is produced by the action of glucose oxidase initially, followed by a decline in the 24h-48h period time period.

On basis of the above the results showed that the addition of medical grade honey during ovarian cortex culture induced superior endothelial density and an apparent tendency to reduce cellular toxicity. L-Mesitran (medical grade honey; Triticum) has already showed excellent cytocompatibility with other in vitro tissue cell cultures, also promoting a uniform increase in early cell proliferation and cell counts (also evident immediately adjacent to the product, suggesting no local toxicity) when compared with the untreated control groups. Moreover, pseudotubule stimulation was observed in an endothelial in vitro proliferation assay. Furthermore, it exhibits antimicrobial and antimycotic activity that can be important in in vitro cell cultures, and in the vitrification of bovine oocytes using a 1M honey (a major component of L-Mesitran) concentration, improved their post-warming maturation ability and embryonic development. VEGF for instance has been widely used in several studies, both in vivo and in vitro, involving the promotion of vascularization and viability, including the ovarian tissue. As an example, subcutaneously-transplanted mouse ovarian tissues previously soaked (in vitro) with a VEGF containing reagent, showed improved revascularization, survival, and oocyte quality. However, besides being expensive, vascular targeted therapy through VEGF (and other pro-angiogenic molecules) inhibition, currently represent a promising approach for patients with resistant (and recurrent) ovarian cancer which may prevent the use of this reagent for this proposal, in the near future. VEGF also exhibits a short half-life, and excessive amounts may cause vascular leakage.

The results obtained in this application in an animal (bovine) ovarian tissue model, may indicate this type of Medical Grade Honey (L-Mesitran) as an adjuvant in ovarian tissue preservation, compared to other more expensive and potentially more cytotoxic reagents.

The present inventors showed that the endothelial cell density after 48 hours was higher in the honey group than in the current (VEGF) group, demonstrating greater efficacy in fulfilling this purpose.

The present inventors also noticed that current treatment methods with VEGF are very costly (several thousands of euros). Therefore the honey preparation can be significantly more affordable and thus more easily accessible. This may reflect not only in terms of increased research output but also on potential solutions to the fertility-related problems of populations with less acquisitive power. Additionally the antioxidants present in the honey based preparation may provide the

added benefit of further reducing ischemic damage through the removal of free oxygen radicals responsible for cell membrane damage and lipid peroxidation.

CONCLUSIES

1. Toepassing van een op honing gebaseerd bestanddeel van medische
5 kwaliteit voor de bereiding van een samenstelling voor het behoud van menselijk en/of
dierlijk weefsel.
2. Toepassing van een op honing gebaseerd bestanddeel van medische
kwaliteit voor de bereiding van een samenstelling voor behoud van menselijk en/of dierlijk
weefsel door middel van de bevordering van angiogenese.
3. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-2, waarbij voornoemd
10 menselijk en/of dierlijk weefsel menselijk en/of dierlijk eierstokweefsel is.
4. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-2, waarbij voornoemd
menselijk en/of dierlijk weefsel menselijke en/of dierlijke ovariële follikels zijn.
5. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-2, waarbij voornoemd
menselijk en/of dierlijk weefsel levensvatbaarheid van spermacellen is.
- 15 6. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-5, waarbij voornoemde
samenstelling eco-honing (CAS 8028-66-8) in een hoeveelheid van 20-60 % w/w omvat.
7. Toepassing volgens conclusie 6, waarbij voornoemde samenstelling verder
hypoallergeen lanoline (CAS 8006-54-0) in een hoeveelheid van 5-20 % w/w omvat.
8. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 6-7, waarbij voornoemde
20 samenstelling verder omvat een of meer bestanddelen gekozen uit de groep van PEG (CAS
57-55-6), PEG 4000 (CAS 25322-68-3), ascorbinezuur (CAS 50-81-7), vitamine A, vitamine
D, vitamine E en Omega 3.

ABSTRACT

The present invention relates to the use of a medical grade honey based ingredient for the preparation of a composition for preserving human and/or animal tissue. In addition, the present invention relates to the use of a medical grade honey based ingredient for the preparation of a composition for preserving human and/or animal tissue through the promotion of angiogenesis.



RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Octrooiaanvraag 2019918

Classificatie van het onderwerp ¹ : A01N1/00; A61K35/644; A61K47/44; A61P35/00; A61P9/00; A61P43/00	Onderzochte gebieden van de techniek ¹ : A01N; A61K; A61P
Computerbestanden: EPODOC, WPI, CAPLUS, REGISTRY	Omvang van het onderzoek: Volledig
Datum van de onderzochte conclusies: 24 november 2017	Niet onderzochte conclusies: -

Van belang zijnde literatuur

Categorie ²	Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren	Van belang voor conclusie(s)
X	GB 1253340 A (INST PENTRU CONTROLUL DE STAT) 10 november 1971 * het gehele document *	1, 3-8
	- - -	
X	R. Al-Maaini and P. Bryant, "Honey as an Alternative to Formalin in the Demonstration of Connective Tissue Components", The Journal of Histotechnology 2008, volume 31, no. 2, pagina's 67-72 * het gehele document; in het bijzonder de samenvatting en 'Materials and Methods' *	1, 3-8
	- - -	
X	RU 95101881 A (KURSKIJ G MED UNI) 27 december 1996 * WPI samenvatting * & machinevertaling TXPMTEC / EPO	1, 3-8
	- - -	
X	K. Rossiter et al. "Honey promotes angiogenic activity in the rat aortic ring assay", Journal of Wound Care, 2010, volume 19, no. 10, pagina's 440-446 * het gehele document; in het bijzonder 'Materials and Methods' *	1-8
	- - -	
X	US 2015/0030688 A (UNIV SAINT LOUIS) 29 januari 2015 * het gehele document *	1-8

¹ Gedefinieerd volgens International Patent Classification (IPC).

² Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad.

Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren	Van belang voor conclusie(s)
A	- - - WO 2007/137369 A (MEDIHONEY PTY LTD) 6 december 2007 * het gehele document * - - - - -	1-8
Datum waarop het onderzoek werd voltooid: 27 februari 2018		De bevoegde ambtenaar: Lydia Bechger Octrooiencentrum Nederland onderdeel van Rijksdienst voor Ondernemend Nederland

Categorie van de vermelde literatuur:

- X: op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- Y: in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- A: niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek
- O: verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek
- P: literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum
- T: niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding
- E: octrooiliteratuur gepubliceerd op of na de indieningsdatum van de onderhavige aanvraag en waarvan de indieningsdatum of de voorrangsdatum ligt voor de indieningsdatum van de onderhavige aanvraag
- D: in de aanvraag genoemd
- L: om andere redenen vermelde literatuur
- &: lid van dezelfde octrooifamilie; corresponderende literatuur



AANHANGSEL

Behorende bij het Rapport betreffende het Onderzoek naar de Stand van de Techniek

Octrooiaanvraag 2019918

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooigeschriften genoemd in het rapport. De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per 26 februari 2018. De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door Octrooicentrum Nederland gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

In het rapport genoemd octrooigeschrift		Datum van publicatie	Overeenkomende octrooigeschriften		Datum van publicatie
GB 1253340	A	10-11-1971	DE 2024341	A1	02-12-1971
RU 95101881	A	27-12-1996	RU 2123259	C1	20-12-1998
US 2015030688	A1	29-01-2015	(geen)		
WO 2007137369	A1	06-12-2007	AU 2007266260	A1	06-12-2007
			AU 2012244102	A1	15-11-2012
			EP 2040721	A1	01-04-2009
			NZ 573013	A	29-10-2010
			NZ 583333	A	30-06-2011
			US 2010233283	A1	16-09-2010
			US 2014154333	A1	05-06-2014
			US 8568790	B2	29-10-2013
			US 9044489	B2	02-06-2015



SCHRIFTELIJKE OPINIE

Octrooiaanvraag 2019918

Indieningsdatum: 15 november 2017	Vorrangsdatum:																
Classificatie van het onderwerp ¹ : A01N1/00; A61K35/644; A61K47/44; A61P35/00; A61P9/00; A61P43/00	Aanvrager: Triticum Exploitatie B.V.																
Deze schriftelijke opinie bevat een toelichting op de volgende onderdelen: <table><tr><td>☒ Onderdeel I</td><td>Basis van de schriftelijke opinie</td></tr><tr><td>☐ Onderdeel II</td><td>Vorrang</td></tr><tr><td>☐ Onderdeel III</td><td>Vaststelling nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid niet mogelijk</td></tr><tr><td>☐ Onderdeel IV</td><td>De aanvraag heeft betrekking op meer dan één uitvinding</td></tr><tr><td>☒ Onderdeel V</td><td>Gemotiveerde verklaring ten aanzien van nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid</td></tr><tr><td>☐ Onderdeel VI</td><td>Andere geciteerde documenten</td></tr><tr><td>☐ Onderdeel VII</td><td>Overige gebreken</td></tr><tr><td>☒ Onderdeel VIII</td><td>Overige opmerkingen</td></tr></table>		☒ Onderdeel I	Basis van de schriftelijke opinie	☐ Onderdeel II	Vorrang	☐ Onderdeel III	Vaststelling nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid niet mogelijk	☐ Onderdeel IV	De aanvraag heeft betrekking op meer dan één uitvinding	☒ Onderdeel V	Gemotiveerde verklaring ten aanzien van nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid	☐ Onderdeel VI	Andere geciteerde documenten	☐ Onderdeel VII	Overige gebreken	☒ Onderdeel VIII	Overige opmerkingen
☒ Onderdeel I	Basis van de schriftelijke opinie																
☐ Onderdeel II	Vorrang																
☐ Onderdeel III	Vaststelling nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid niet mogelijk																
☐ Onderdeel IV	De aanvraag heeft betrekking op meer dan één uitvinding																
☒ Onderdeel V	Gemotiveerde verklaring ten aanzien van nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid																
☐ Onderdeel VI	Andere geciteerde documenten																
☐ Onderdeel VII	Overige gebreken																
☒ Onderdeel VIII	Overige opmerkingen																
	De bevoegde ambtenaar: Lydia Bechger Octrooiencentrum Nederland onderdeel van Rijksdienst voor Ondernemend Nederland																

¹ Gedefinieerd volgens International Patent Classification (IPC).

Schriftelijke Opinie

Octrooiaanvraag 2019918

Onderdeel I Basis van de schriftelijke opinie

Deze schriftelijke opinie is opgesteld op basis van de op 24 november 2017 ingediende conclusies.

Onderdeel V Gemotiveerde verklaring ten aanzien van nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid

1. Verklaring

Nieuwheid	Ja: conclusie(s)	3-8
	Nee: conclusie(s)	1, 2
Inventiviteit	Ja: conclusie(s)	-
	Nee: conclusie(s)	3-8
Industriële toepasbaarheid	Ja: conclusie(s)	1-8
	Nee: conclusie(s)	

2. Literatuur en toelichting

In het rapport betreffende het onderzoek naar de stand van de techniek worden de volgende publicaties genoemd:

- D1: GB 1253340 A (INST PENTRU CONTROLUL DE STAT) 10 november 1971
- D2: R. Al-Maaini and P. Bryant, "Honey as an Alternative to Formalin in the Demonstration of Connective Tissue Components" The Journal of Histotechnology 2008, volume 31, no. 2, pagina's 67-72
- D3: RU 95101881 A (KURSKIJ G MED UNI) 27 december 1996
- D4: K. Rossiter et al. "Honey promotes angiogenic activity in the rat aortic ring assay", Journal of Wound Care, 2010, volume 19, no. 10, pagina's 440-446
- D5: US 2015/0030688 A (UNIV SAINT LOUIS) 29 januari 2015
- D6: WO 2007/137369 A (MEDIHONEY PTY LTD) 6 december 2007

D1 beschrijft de toepassing van een op honing gebaseerd bestanddeel voor de bereiding van een samenstelling voor het behoud van menselijk en/of dierlijk weefsel ("preservation of tissues and organs"). Dat het op honing gebaseerd bestanddeel van medische kwaliteit is, wordt niet vermeld in D1 maar leest een vakman onmiddellijk mee. Conclusie 1 is (impliciet) niet nieuw.

Ook D2 openbaart de toepassing van een op honing gebaseerd bestanddeel voor de bereiding van een samenstelling voor het behoud van menselijk en/of dierlijk weefsel ("sample pots containing honey dilutions of 1%, 5%, 10%, and 20%" onder 'Material and Methods'). Ook in het licht van D2 is conclusie 1 impliciet niet nieuw.

D3 is op soortgelijke wijze nieuwheidsbezwarend voor conclusie 1.

Conclusie 2 betreft de toepassing van een op honing gebaseerd bestanddeel voor de bereiding van een samenstelling voor het behoud van menselijk en/of dierlijk weefsel door middel van de bevordering van angiogenese.

D4 openbaart een samenstelling omvattende honing van medische kwaliteit (o.a. "Mesitran ointment"), waarbij de samenstelling angiogenetische activiteit vertoont in dierlijk aorta weefsel. Het is evident dat tijdens de experimenten het weefsel (i.c. een ring van de aorta) wordt behouden. Immers, zonder behoud van het weefsel tijdens het experiment, is angiogenese (kort gezegd: de vorming van nieuwe bloedvaten vanuit bestaande bloedvaten) niet mogelijk. Ook conclusie 2 is (impliciet) niet nieuw.

D5 is op soortgelijke wijze nieuwheidsbezwarend voor conclusie 2.

Overigens zijn D4 en D5 daarmee ook impliciet nieuwheidsbezwarend voor conclusie 1.

Conclusies 3, 4 en 5 betreffen het type weefsel, zijnde respectievelijk eierstokweefsel, ovariële follikels en spermacellen. Geen van de geciteerde documenten specificiert expliciet deze weefsels. De conclusies zijn derhalve nieuw maar worden vooralsnog niet inventief geacht. Nergens uit de aanvraag wordt duidelijk dat juist de keuze voor deze weefsels een bijzonder onverwacht effect met zich meebrengt. Bijvoorbeeld aangetoond met vergelijkende proeven ten opzichte van de stand van de techniek.

Conclusies 6, 7 en 8 betreffen het type honing (eco-honing) en de verdere bestanddelen van de samenstelling. Geen van de geciteerde documenten openbaart specifiek het gebruik van deze bestanddelen en deze conclusies zijn derhalve nieuw. Echter, zij worden niet inventief bevonden. Genoemde bestanddelen zijn zeer gebruikelijke hulpstoffen op het vakgebied van dit soort medische samenstellingen. Bovendien wordt nergens in de aanvraag een bijzonder voordeel genoemd van de keuze voor deze bestanddelen. Het ligt derhalve binnen het bereik van de gemiddelde vakman om deze maatregelen te kiezen als alternatief voor het bekende uit een van de documenten D1 t/m D5. Conclusies 6, 7 en 8 zijn niet inventief.

D6 is minder nabije stand van de techniek en openbaart medische samenstellingen omvattende honing.

Onderdeel VIII Overige opmerkingen

De volgende opmerkingen met betrekking tot de duidelijkheid van de conclusies, beschrijving en figuren, of met betrekking tot de vraag of de conclusies nawerkbaar zijn, worden gemaakt:

In de beschrijving van de aanvraag wordt op pagina 3, regel 16 verwezen naar een figuur 1. Deze figuur is echter niet aanwezig in de oorspronkelijk ingediende stukken en maakt derhalve geen deel uit van inhoud van de aanvraag. Voor de beoordeling van nieuwheid en inventiviteit is de afwezigheid van de figuur niet van belang gebleken.