Årsredovisning 2002

KARO BIO

Innehåll

Kort om 2002	3
Kort om Karo Bio	4
VD har ordet	5
Karo Bios strategi	6
Karo Bios teknologi för läkemedelsutveckling	12
Patent och varumärken	16
Karo Bios forskningsprogram	18
Strategiskt samarbete – Östrogenreceptorer	22
Strategiskt samarbete – Diabetes	24
Strategiskt samarbete – Åderförkalkning	26
Strategiskt samarbete – Fetma	28
Interna projekt	30
Explorativa studier	32
Licensiering av teknologi	33
Personal och organisation	34
Kvalitetskontroll och miljö	35
Riskhantering och känslighetsanalys	36
Karo Bios aktie- och ägarstruktur	38
Femårsöversikt	40
Definitioner	41
Styrelse & revisorer	42
Suppleanter & ledande befattningshavare	43
Förvaltningsberättelse	44
Resultaträkning	49
Balansräkning	50
Kassaflödesanalys	52
Förändringar i eget kapital	53
Redovisnings- och värderingsprinciper	54
Noter till resultat- och balansräkning, kassaflödesanalys samt eget kapital	56
Revisionsberättelse	65
Ordlista	66

BOLAGSSTÄMMA

Ordinarie bolagsstämma i Karo Bio AB (publ) äger rum onsdagen den 9 april 2003 kl. 16.00 i Strindbergsalen på Berns, Berzelii Park, Stockholm. Kallelse till bolagsstämman finns tillgänglig på Karo Bios hemsida vid www.karobio.se/stamma

Rätt till deltagande

Rätt att deltaga i bolagsstämman har aktieägare, som dels är införd i den av VPC AB förda aktieboken den 28 mars 2003, dels senast den 4 april 2003 kl. 16.00 anmäler sitt deltagande till Bolaget.

Anmälan

Anmälan om deltagande i stämman skall ske skriftligen med namn, adress och telefonnummer till adress Karo Bio AB, Novum, 141 57 Huddinge, per telefax 08-774 82 61, e-post agm@karobio.se eller genom Karo Bios hemsida vid www.karobio.se/stamma

Aktieregistrering

Aktieägare som har sina aktier förvaltarregistrerade genom banks notariatavdelning eller annan förvaltare måste, för att äga rätt att delta i stämman, tillfälligt registrera aktierna i eget namn. Sådan registrering måste vara verkställd senast den 28 mars 2003, vilket innebär att aktieägare måste meddela förvaltaren i god tid före detta datum.

FINANSIELL INFORMATION

Ordinarie bolagsstämma	9 april, 2003
Kvartalsrapport januari-mars	23 april, 2003
Kvartalsrapport april-juni	15 juli, 2003
Kvartalsrapport juli-september	15 oktober, 2003
Bokslutskommuniké för 2003	6 februari, 2004

ÖVRIG INFORMATION

Finansiella rapporter, pressmeddelanden och annan information finns tillgänglig på Karo Bios hemsida. Karo Bios finansiella rapporter och pressmeddelanden kan prenumereras på och laddas ner på hemsidan på www.karobio.se/finance Finansiella rapporter finns tillgängliga på hemsidan vid offentliggörandet.

Med början 2003 kommer Karo Bio att ha elektronisk distribution som huvudsaklig distributionsform för finansiella rapporter. Årsredovisningen postas till aktieägare med flera som särskilt prenumererar på den tryckta versionen. Utskrifter av kvartalsrapporter postas på begäran. Det huvudsakliga skälet till detta är tvåfaldigt; de finansiella resurser som annars skulle spenderas på tryckning och distribution av rapporter kan därmed användas på ett bättre sätt i forskningsverksamheten samt att belastningen på miljön minskar.

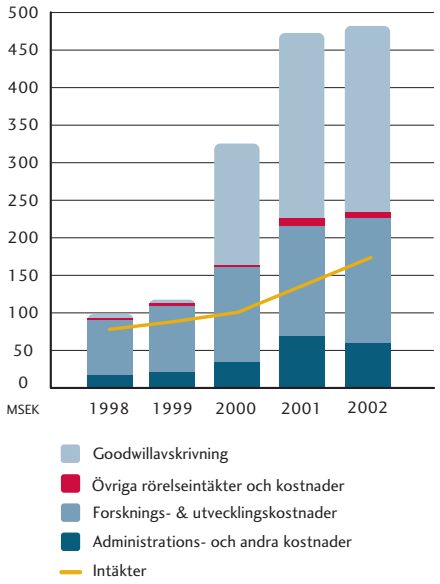
För ytterligare information var vänlig kontakta Per Otteskog, Senior Vice President, tel 08-608 60 18, eller e-post: investor@karobio.se

Kort om 2002

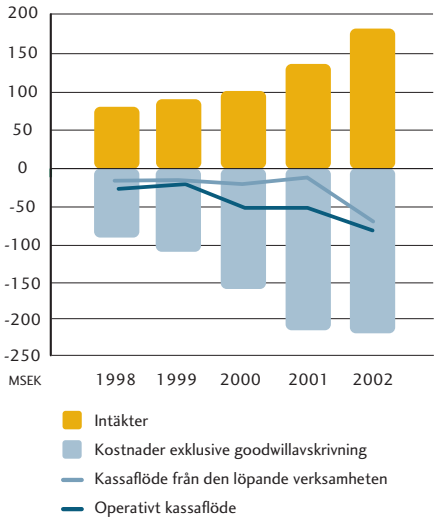
- En klinisk utvecklingskandidat utvaldes i juli i projektet med Merck & Co., Inc. för utveckling av substanser som påverkar östrogenreceptorer och Karo Bio erhöll en betydande milestonebetalning
- Lovande substanser har utvecklats i samarbetet med Bristol-Myers Squibb för behandling av fetma. Den första substansen i klinisk utveckling drogs tillbaka på grund av potentiella toxiska effekter. Samarbetet förlängdes med ytterligare sex månader till 31 mars 2003
- Projektmålen i BioKey®-samarbetet med Aventis uppnådda. Milestonebetalningar har erhållits
- 41 nya patent beviljades under året. De viktigaste var amerikanska patent för substanser som påverkar glukokortikoid- och sköldkörtelhormonreceptorerna för behandling av metabola sjukdomar
- Koncernens nettoomsättning ökade till 177,7 (136,9) MSEK
- Koncernens kassaflöde från den löpande verksamheten uppgick till -70,9 (-11,9) MSEK
- Rörelseresultatet exklusive goodwillavskrivning förbättrades till -58,8 (-92,5) MSEK. Resultatet för året, inklusive goodwillavskrivning, förbättrades till -284,4 (-320,9) MSEK
- Koncernens kassa och bank samt kortfristiga placeringar uppgick till 201,2 (282,3) MSEK vid årets slut

Juridisk friskrivning
Denna årsredovisning innehåller uttalanden som är framåtblickande och faktiska resultat kan komma att skilja sig väsentligt från de förutsedda. Utöver de faktorer som diskuteras, kan de faktiska utfallen påverkas av utvecklingen inom forskningsprogrammen, inklusive utvecklingen av prekliniska och kliniska prövningar, påverkan av konkurrerande forskningsprogram, effekten av ekonomiska- och konjunkturförhållanden, effektiviteten av patentskydd och hinder på grund av tredje parts potentiella patenträttigheter, teknologisk utveckling, valutakurs- och räntefluktuationer och politiska risker.

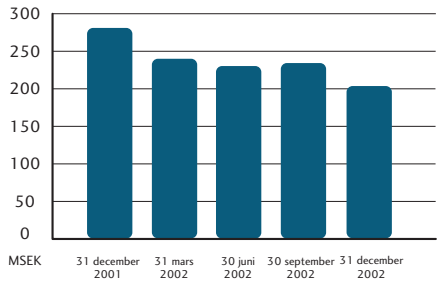
INTÄKTER OCH KOSTNADER



KASSAFLÖDE, INTÄKTER OCH KOSTNADER



LIKVIDA MEDEL



Kort om Karo Bio

Karo Bio är ett forskningsbaserat läkemedelsbolag som fokuserar på nukleära receptorer, en viktig grupp målproteiner för utveckling av nya läkemedel för folksjukdomar. Karo Bio har en stark projektportfölj och omfattande strategiska samarbeten med flera världsledande läkemedelsbolag inom områden såsom diabetes, fetma, åderförkalkning och kvinnohälsa.

Karo Bio bedriver verksamhet i Sverige och i USA. Av bolagets 116 (januari 2003) anställda är cirka åttio procent engagerade i forskningsverksamheten, varav hälften har doktorsexamen. Dessutom har Karo Bio ett akademiskt nätverk, där bland annat flera ledande forskningscentra med inriktning på nukleära receptorer ingår.

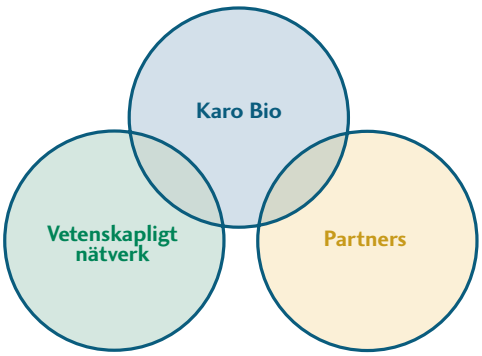
Samarbeten med läkemedelsbolag

Karo Bio tar fram och utvecklar läkemedel i samarbete med ledande läkemedelsbolag. Dessa strategiska samarbeten är baserade på innovativa medicinska koncept för behandling av vanliga metabola sjukdomar. I detta samarbete tillhandahåller Karo Bio avancerad teknologi för läkemedelsutveckling.

Dessa samarbetspartners bidrar också med omfattande resurser till samarbetsprojektet och Karo Bios intäkter är baserade på kontantinsatser, forskningsfinansiering, milestonebetalningar och royalty på försäljningen om produkterna når marknaden.

Partnern svarar för utvecklingskostnaderna och har ansvaret för marknadsföring och försäljning, vilket innebär att Karo Bio kan driva flera projekt parallellt. Affärsmodellen gör att den ekonomiska risken totalt sett minskar men att vinstmöjligheterna med royalties behålls. Samarbeten inom potentiellt stora marknader är en stor fördel för bolaget och bidrar också till att reducera många av riskerna i verksamheten. Karo Bio samarbetar med ledande läkemedelsbolag, från läkemedelsframtagning och fram till klinisk prövning, men bolaget har också möjlighet att föra substanser till klinisk nivå innan samarbeten bildas. Samarbeten tillför expertis till de olika utvecklings- och forskningsprojekten inom olika sjukdomsområden. De validerar också Karo Bios kliniska koncept och bolagets teknologi för läkemedelsframtagning.

Bolagets samarbeten omfattar bl a Abbott Laboratories för typ 2-diabetes, Wyeth Pharmaceuticals för åderförkalkning, Bristol-Myers Squibb för fetma och Merck & Co., Inc. för östrogenreceptorer inklusive kvinnosjukdomar. Karo Bio har ingått avtal där bolaget utlicensierar teknologi, till Aventis Pharma, Bayer AG, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., GPC Biotech, NovImmune S.A., och Serono International S.A.



Duke University
Karolinska Insitutet
Sahlgrenska Hospital
University of Bochum
University of California (UCSF)
University of Turku

Abbott Laboratories
Bristol-Myers Squibb
Merck & Co., Inc.
Wyeth Pharmaceuticals
Aventis

Nukleära receptorer

Nukleära receptorer är proteiner i cellerna som hjälper till att reglera många organ i kroppen. Kunskap om de nukleära receptorerna skapar möjlighet att utveckla nya och mer potenta läkemedel med färre biverkningar. Läkemedlen ger möjlighet att behandla många folksjukdomar i världen och de har en betydande marknadspotential.

VD har ordet

År 2002 har varit ett krävande år för bioteknikbranschen världen över. I detta marknadsklimat har Karo Bio koncentrerat sig på att utveckla företaget och projektportföljen.

Samarbetet med Merck på östrogenreceptorområdet (ER) ledde till en stor framgång i juli 2002, vilket gav en milestonebetalning till Karo Bio. I fråga om samarbetet med Bristol-Myers Squibb håller, även om den första läkemedelskandidaten drogs tillbaka från kliniska prövningar i mars 2002, en ny substans på att selekteras för att testas i kliniska prövningar avseende behandling av fetma. Tillsammans med Abbott har vi gjort viktiga framsteg vad gäller att identifiera den första substansen för behandling av diabetes. Det senaste samarbetet inom området åderförkalkning med Wyeth, vilket undertecknades i september 2001, har gjort stora framsteg under de första 18 månaderna sedan projektet inleddes, bland annat har man funnit nya kristallografistrukturer hos målproteinet, lever X-receptorn, och genom identifiering av lovande läkemedelssubstanser.

Jag är mycket nöjd med dessa olika samarbeten som Karo Bio bildat; inte bara på grund av att projekten går framåt mot klinisk utveckling utan också för att varje program genomförs i samarbete med ett större läkemedelsföretag inom områden med stora ännu ej tillgodosedda medicinska behov. Min bedömning är att Karo Bios projekt inte bara är innovativa men även har potentiella, betydande fördelar jämfört med befintliga behandlingar.

Stora läkemedelsföretag fortsätter att leta efter nya projekt som kan fylla deras oftast bristfälliga portföljer med nya och innovativa projekt. Den modell jag ser växa fram i branschen är att bioteknikföretagen får en allt större betydelse som de stora läkemedelsföretagens upptäcktsgren. Karo Bio har en utmärkt position på denna marknad. Vi har en ledande teknologi inom läkemedelsframtagning med fokus på nukleära receptorer, vilka det finns användning för inom andra områden än de som Karo Bio redan utforskat och samarbetat omkring. Därför fortsätter vi att arbeta med nya interna projekt omkring vilka vi kan inleda ett samarbete med olika läkemedelsföretag inom den närmaste framtiden. I synnerhet antiinflammationsprojektet med fokusering på glukokortikoidreceptorn liksom prostatacancerprojektet med fokusering på androgenreceptorn och estrogenreceptorprojektet med fokusering på kvinnors hälsovård är tre exempel på interna Karo Bio-program som vi lägger resurser på med avseende på nya sådana samarbeten.

Karo Bio är ett spännande forskningsbaserat läkemedelsföretag med stor styrka: fyra projekt tillsammans med välkända läkemedelsföretag, en portfölj med nya och innovativa interna projekt samt en stark teknologibas som skyddas av patent och varumärken. Vi har för avsikt att dra fördel av denna styrka och utveckla företaget för att nå framtida framgångar.

Huddinge januari 2003

Björn Nilsson, Ph.D.
Verkställande direktör

Karo Bios strategi

KOSTNADER OCH RISKER

Ur ett patient- och affärsperspektiv är läkemedelsutveckling av stort värde när produkterna når marknaden.

Det gäller särskilt inom områdena för metabola sjukdomar där hundratals miljoner patienter lider av sjukdomar som åderförkalkning, diabetes och fetma, vilka utgör marknader för flera miljarder dollar. Det är därför frestande för ett bioteknikföretag på hälso- och sjukvårdsområdet att ta på sig ansvaret för att utveckla och föra ut produkter på marknaden. Sannolikheten för att en enskild substans har framgång i de kliniska prövningarna och når marknaden är emellertid drygt 10 procent (IBM Business Consulting Services: Pharma 2010) samtidigt som den genomsnittliga utvecklingskostnaden för ett nytt läkemedel har ökat och passerat 800 miljoner USD (BioCentury 11 mars, 2002). Det är därför viktigt att utveckla hållbara affärsmodeller som minskar risken vid läkemedelsutveckling utan att påtagligt minska möjligheten till en värdeökning.

Karo Bios strategi vad gäller forskning och utveckling är fokuserad på läkemedlets upptäcktsfas, vilken föregår den kliniska utvecklingen.

Fokus på läkemedelsframtagning

Ett starkt fokus på läkemedelsframtagning befriar Karo Bio från de betydande kostnader och risker som utveckling och marknadsföring av ett nytt läkemedel medför. Företagets strategi inbegriper samarbete med välkända läkemedelsbolag under läkemedelsframtagnings- och utvecklingsfaserna. De tillför kunskap och resurser under framtagningsfasen och har ensamt ansvar för utveckling, produktion och marknadsföring. Koncentrationen på läkemedelsframtagningen gör det möjligt för Karo Bio att styra resurserna till områden där företaget kan inta en ledande position. Samtidigt reduceras de betydande risker som finns inom bioteknikbranschen.

Nukleära receptorer som målproteiner för läkemedelsutveckling

Karo Bio är ett etablerat företag inom området nukleära receptorer och avser att fortsätta fokusera på detta område. Detta fokus ökar möjligheterna att hitta och behålla betydelsefulla samarbetspartners samt förbättra befintliga behandlingar och utveckla nya och innovativa sätt att behandla vanliga sjukdomar.

Strategin med inriktning på nukleära receptorer minskar också risken jämfört med en fokusering på målproteiner som inte är lika väl kartlagda. I detta avseende är åtskilliga av de nukleära receptorer som Karo Bio fokuserar på validerade, eftersom de är nära kopplade till viktiga sjukdomar.

Nukleära receptorer är viktiga målproteiner för utveckling av nya läkemedel för ett antal olika folksjukdomar. De utgör den näst största gruppen målproteiner på den globala läkemedelsmarknaden, vilken har en omsättning på 400 miljarder USD per år (IBM Business Consulting Services: Pharma 2010). Marknaden för nukleära receptorer uppskattas vara

LÄKEMEDELSFRAMTAGNING

Klinisk utveckling är associerad med hög risk och höga kostnader samt kräver ansenliga resurser och stor utvecklingskompetens. För att minska projekt- och företagsrisker fokuserar Karo Bio på läkemedelsframtagning, med syfte att få fram läkemedelskandidater (CD, candidate drugs) med inriktning på nukleära receptorer. Klinisk utveckling genomförs i samarbete med läkemedelsföretag. Karo Bios partners är ansvariga för att föra fram nya kemiska substanser (NCE, New chemical entity) till marknaden.

PROJEKTCYKLER SKAPAR VÄRDEN

Karo Bios teknologi för läkemedelsframtagning är uppbyggt runt nukleära receptorer, vilket innebär att alla nukleära receptorer snabbt kan bli målprotein för utveckling av nya läkemedel. Med varje projektcykel ökar Karo Bio sin kunskap och sina patent och varumärken.

mellan tio och femton procent av den globala marknaden och förväntas växa. Exempel på läkemedel som verkar genom nukleära receptorer inbegriper östrogener för hormonersättningsbehandling, antiöstrogener för behandling av cancer och olika steroider för behandling av inflammatoriska sjukdomar.

Många av läkemedlen på marknaden har biverkningar eller otillräcklig effekt, eftersom de utvecklades innan en ingående kunskap om strukturen och funktionen hos dessa receptorer fanns. Karo Bio har utvecklat en integrerad teknologi för upptäckt av läkemedel, vilket medger framtagning av precisionsläkemedel som ökar effektiviteten och minskar riskerna för biverkningar.

Patent och varumärken

Karo Bios fokus på läkemedelsframtagning och målproteiner gör det möjligt för Karo Bio att vara en av de ledande aktörerna inom detta område. Eftersom nukleära receptorer liknar varandra i hög grad vad gäller struktur och funktion skapar koncentrationen på läkemedelsframtagning synergier mellan projekten. Patent och varumärken blir starkare för varje projekt som företaget driver. Starka patent och varumärken ökar företagets attraktion som samarbetspartner och ger Karo Bio och dess partners frihet att bedriva sin verksamhet.

Biverkningar

Biverkningar är alltid ett problem vid alla läkemedelsprojekt. Karo Bio anser att denna risk bäst hanteras genom en djup förståelse av målproteinerna samt en teknologi för läkemedelsframtagning som stödjer design och selektion av substanser med de önskvärda säkerhetsprofilerna. Karo Bio anser att dess teknologi i detta hänseende är stark och att riskerna kan undvikas genom tillgången till den stora erfarenhet och de stora resurser som företagets samarbetspartners ger.

Affärsidé

Utifrån sin position som ett ledande bolag inom området nukleära receptorer och läkemedelsframtagning som baseras på proteinforskning har Karo Bio som mål att

- *utveckla läkemedel för större marknader*
- *genomföra klinisk utveckling, marknadsföring och försäljning via samarbetspartners*
- *finansiera projekt via samarbeten*
- *skapa ett intäktsflöde från milestonebetalningar och royalties*

AFFÄRSIDÉ

Karo Bio kommer att använda sin ledande teknologi för upptäckt och utveckling av precisionsläkemedel för behandling av folksjukdomar. Genom sitt starka forskningsnätverk kommer Karo Bio att fortsätta utveckla nya, innovativa projekt som ökar företagets kunskap om nukleära receptorer och hur de kan användas för behandling av olika sjukdomar. Det potentiella värde dessa projekt har skall realiseras genom samarbetsprojekt med stora läkemedelsbolag vilka kommer att ha ansvar för klinisk utveckling, marknadsföring och försäljning. Dessa samarbetsprojekt ger ett intäktsflöde på kort sikt i form av engångsersättningar och forskningsfinansiering samt på kort och lång sikt intäkter i form av milestonebetalningar och royalties.

LÄKEMEDELSBOLAGENS BEHOV AV SAMARBETEN

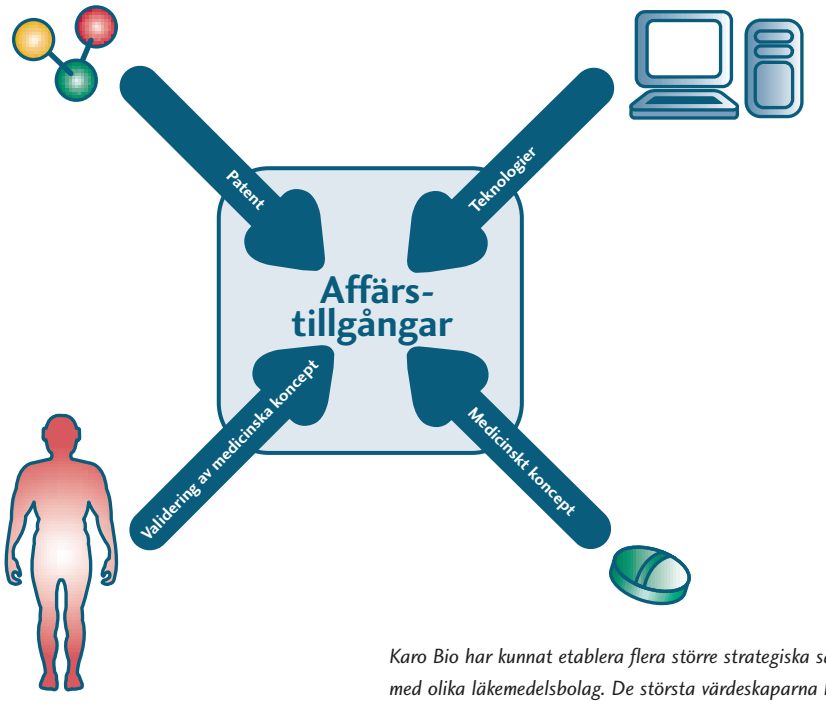
Samarbete med de internationella läkemedelsbolagen ger nödvändig finansiell styrka samt ytterligare kompetens och resurser för forskning, utveckling och marknadsföring, vilka är helt avgörande faktorer för en framgångsrik utveckling av nya produkter.

Strategin att bilda strategiska samarbeten med läkemedelsbolagen är baserad på branschens behov av nya och innovativa projekt. Behovet är nu mycket stort eftersom branschens tillväxt planar ut och antalet nyregistrerade läkemedel minskar drastiskt (IBM Business Consulting Services: Pharma 2010). Det finns därmed en stark efterfrågan på nya projekt och produkter. Trenden har också förstärkts i och med att patenten börjar löpa ut för allt fler äldre produkter, vilket medför att konkurrensen från generiska läkemedel ökar. Bristerna i projektportföljerna har inte korrigerats tillräckligt genom ett antal samgåenden och förvärv under de senaste åren. Antalet nya produkter som lanserats har i själva verket minskat signifikant. Bland de nya produkterna finns ett växande antal produkter med biotekniskt ursprung, vilket visar på bioteknikföretagens allt större betydelse vid utveckling av framtida läkemedel.

SKAPA VÄRDEN GENOM STRATEGISKA SAMARBETEN

Tillgodose läkemedelsföretagens behov

Med en befolkning som blir allt äldre och den alarmerande globala utvecklingen av metabola sjukdomar i stora befolkningsgrupper är behovet stort av innovativa sätt att behandla patienter. Läkemedelsföretagen letar därför efter innovativa projekt och efter en teknologi som möjliggör upptäckt av läkemedelskandidater med hög innovationsgrad. Karo Bio har kunnat tillgodose bägge dessa behov. Företaget har varit framgångsrikt när det gäller att utveckla nya och



Karo Bio har kunnat etablera flera större strategiska samarbeten med olika läkemedelsbolag. De största värdeskaparna bakom dessa samarbeten har varit Karo Bios tillgång till innovativa kliniska koncept, till teknologier för läkemedelsframtagning, till en stark position vad gäller patent samt till medicinska data som stödjer användbarheten hos de mediciner Karo Bio ämnar utveckla.

lovande kliniska koncept genom sina akademiska nätverk och explorativa forskning.

Karo Bio är därför en eftertraktad partner för de läkemedelsföretag som letar efter projekt på området nukleära receptorer och läkemedelsutveckling.

Patent och varumärken

Karo Bios patentportfölj, är en viktig värdeskapare. Företaget fortsätter att stärka sin position genom patentansökningar för receptorer, kliniska koncept, teknologi och kemiska substanser. Den starka patentpositionen ger samarbetspartners "freedom to operate" eftersom Karo Bio och dess samarbetspartners kan arbeta i skydd av patenten.

Validering av ny medicinsk behandling

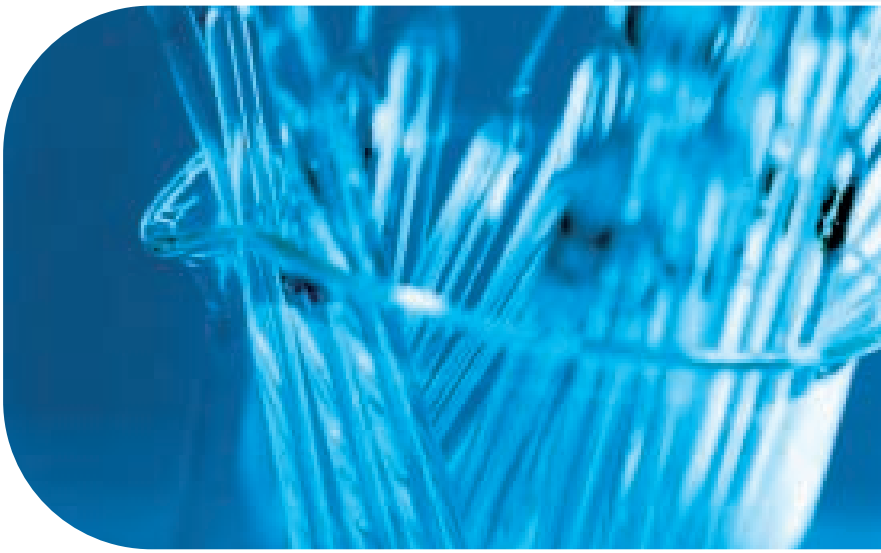
Sannolikheten för att en behandling skall fungera på patienten är också en viktig värdeskapare. Karo Bio bygger värden inom detta område genom företagets kunskap om nukleära receptorer som målproteiner, genom kliniska "advisory boards" bestående av ledande kliniska experter samt genom studier med djurmodeller som visar att behandlingsprincipen fungerar. Företaget försöker emellertid att minska djurförsöken och har utvecklat system för selektion av läkemedel som i stor utsträckning minskar behovet av djurförsök.

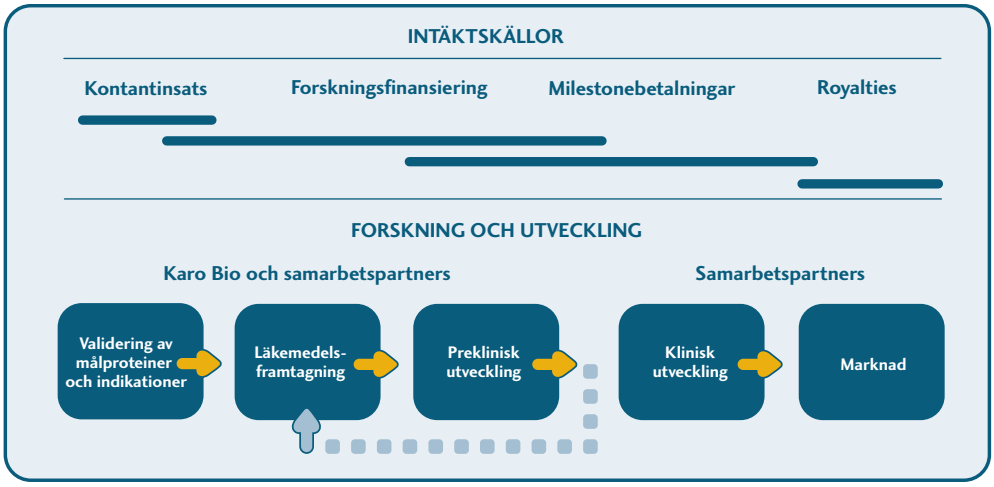
Ökande möjligheter till framgång

Eftersom Karo Bio etablerar samarbeten redan under läkemedlets upptäcktsfas är det möjligt att ha flera parallella samarbeten. Det ökar sannolikheten för att någon av Karo Bios substanser med framgång kan lanseras på marknaden. Ett annat viktigt skäl för att etablera ett samarbete under läkemedlets upptäcktsfas är att förvärva projektkunskap, ett stort engagemang och resurser. Karo Bio vet av erfarenhet att detta är viktigt för en framgångsrik utveckling genom avancerade djurförsök och avancerad klinisk prövning.

AFFÄRSMODELL

I Karo Bios affärsmodell ingår att träffa avtal med samarbetspartners till företagets projekt i läkemedlets upptäcktsfas. Partnern tillhandahåller avsevärda forskningsresurser utöver de resurser som Karo Bio kan tillföra. Samarbetsavtalen täcker det gemensamma samarbetet för framtagning av läkemedel samt utvecklingsfasen och villkoren för marknadsföringsperioden. Fasen för framtagning av läkemedel består normalt av en inledande treårsperiod som ofta förlängs. Karo Bio ger sina samarbetspartners en exklusiv licens till Karo Bios teknologier och patent under det gemensamma samarbetet för läkemedelsframtagning. När den aktiva samarbetsfasen har nått sitt slut återfår Karo Bio rätten till sina teknologier och kan ingå nya samarbeten, även om den tidigare samarbetspartnern går vidare med kliniska studier. Östrogenreceptorområdet är ett exempel på ett område där Karo Bio framgångsrikt uppnått målen för läkemedelsframtagning och där partnern nu går vidare mot kliniska studier. Karo Bio arbetar nu med att få fram nya lovande substanser och har som mål att ingå nya strategiska samarbeten inom olika sjukdomsområden där östrogen receptorer utgör viktiga mål för läkemedelsframtagning.





Karo Bio behåller rättigheterna till sin teknologi. Efter genomförande av gemensam läkemedelsutveckling och förkliniska studier startar Karo Bio nya projekt som siktar på nya strategiska samarbeten.

Intäkter

Karo Bio får intäkter från strategiska samarbeten inom nukleära receptorer på fyra sätt:

- *Kontantinsatser som erhålls när samarbetet inleds. Beloppet beror på bolagets teknologi, projektets utvecklingsfas, samarbetets omfattning samt antalet potentiella applikationer. Kontantinsatsen ligger normalt inom intervallet 10-100 MSEK.*
- *Forskningsfinansiering som erhålls i form av ett fast belopp för varje forskare som är engagerad i projektet. Ersättning som utgår under forskningssamarbetets löptid, normalt tre år, kan endast avbrytas till följd av extraordinära omständigheter. Varje projekt startar vanligtvis med 10-15 forskare och allteftersom projektet närmar sig utvecklingsfasen, minskas Karo Bios resurser successivt.*
- *Milestonebetalningar som erhålls när substansen når eller passerar ett viktigt och på förhand angivet steg i utvecklingsprocessen. Den första betalningen erläggs normalt när effekt har uppnåtts i olika djurstudier och den sista betalningen när det färdiga läkemedlet registrerats. En substans som fullföljer alla steg i utvecklingsprocessen når fyra till tio milestonebetalningar om totalt 150-500 MSEK.*
- *Royalty som baseras på partnerns totala produktförsäljning vilken utvecklats inom ramen för samarbetet. Oftast ligger royaltysatsen i ett intervall av 7-15 procent av försäljningsintäkterna, beroende på samarbetsavtalets struktur. Royaltysatsen kan variera för individuella substanser beroende på produktens försäljningsintäkter. Ett avtal innefattar också viss försäljningsbonus.*

Dessutom skapar teknologispecifika samarbeten baserade på BioKey®-teknologi potentiella intäkter åt Karo Bio. Dessa omfattar både milestonebetalningar och royalty på produkter.

Framtida intäktsmöjligheter

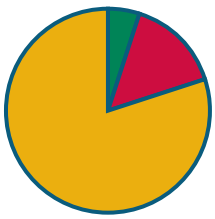
De samarbetsavtal Karo Bio har med stora läkemedelsföretag för framtagning av läkemedel som verkar på nukleära receptorer kan skapa stora värden för såväl samarbetspartnern som Karo Bio, om samarbetsprojekten är framgångsrika. Summan av de ersättningar Karo Bio har rätt till enligt avtalen, beräknat på antagandet att två läkemedelssubstanser från varje samarbete lanseras på läkemedelsmarknaden, uppgår till 276 MUSD. Ersättningarna ifråga är kontantinsatser, forskningsfinansiering och milestonebetalningar enligt beskrivningen ovan och enligt kända uppgifter vid samarbetenas initiering. Royalty från försäljning av läkemedel på marknaden är inte inkluderad i detta belopp. Därmed kan intäkterna för Karo Bio bli väsentligt högre än detta belopp, men även lägre, beroende på framgången i projekten. Sannolikheten för att en enskild substans har framgång i de kliniska prövningarna och når marknaden är emellertid drygt 10 procent (IBM Business Consulting Services: Pharma 2010).

Genom avtalsstrukturen finns möjligheten att Karo Bio erhåller intäkter från ett forskningssamarbete även efter det att Karo Bios aktiva deltagande i projektet upphört. Karo Bios affärsmodell bygger på att samarbetspartnern driver projektet vidare in i kliniska prövningar, varvid i så fall milestonebetalningar blir aktuella i takt med projektets framgångsrika utveckling mot färdigt läkemedel.

Av intäkterna Karo Bio redovisat från dessa fyra samarbeten under räkenskapsåren 1997-2002, utgör större delen kontantinsatser och forskningsfinansiering. När projekten går vidare in i kliniska prövningar kommer milestonebetalningar, för dessa projekt, att utgöra en väsentlig intäktskälla, givet att projekten är framgångsrika.

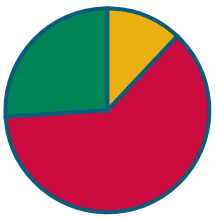
Därmed torde andelen milestonebetalningar i Karo Bios intäkter öka under de närmaste åren, vilket i sin tur leder till en ökad volatilitet och osäkerhet i intäktsströmmarna. Med en ökad blandning av projekt i klinisk fas, drivna av samarbetspartners, och forskningssamarbeten med nya samarbetspartners, där Karo Bio har en aktiv roll och erhåller kontantinsatser och forskningsfinansiering, finns en betydande potential samtidigt som stabiliteten i intäktsströmmarna ökar. Genom att tidigare forskningssamarbeten går vidare in i klinisk fas ökar Karo Bios möjligheter till nya samarbeten avseende samma nukleära receptorer, såsom östrogenreceptorerna.

FÖRDELNING AV POTENTIELLA INTÄKTER ENLIGT STRATEGISKA SAMARBETSAVTAL



Milestonebetalningar, 80%
Forskningsfinansiering, 15%
Kontantinsatser, 5%

FÖRDELNING AV FAKTISKA INTÄKTER FRÅN STRATEGISKA SAMARBETEN 1997-2002



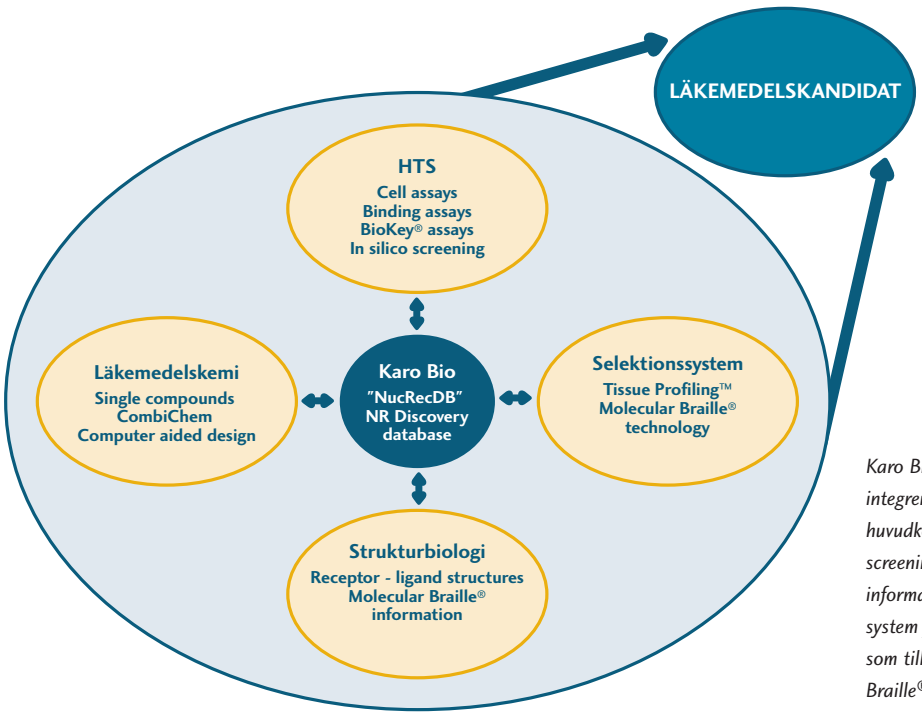
Milestonebetalningar, 12%
Forskningsfinansiering, 62%
Kontantinsatser, 26%

Karo Bios teknologi för läkemedelsutveckling

Företaget har skapat en integrerad teknologiplattform baserad på dess styrka inom strukturbiologi, datorstödd läkemedelsdesign, läkemedelskemi, Molecular Braille®-teknologi samt dess screeningsteknologier. Tillsammans gör dessa teknologier det möjligt för Karo Bio att snabbt identifiera receptorspecifika kemiska substanser, att rationellt optimera deras potens och specificitet och att systematiskt välja ut de mest lovande substanserna för klinisk utveckling. Dessutom har Karo Bios nära samarbete med den akademiska världen och Karo Bios interna kunskap om nukleär receptorbiologi och dithörande sjukdomar gett företaget en stark ställning som ökar möjligheten till förbättring av befintliga behandlingar och till utveckling av nya och innovativa behandlingar.

NUKLEÄRA RECEPTORER SOM MÅLPROTEINER FÖR LÄKEMEDELSUTVECKLING

Nukleära receptorer tillhör en familj av funktionellt och strukturellt besläktade proteiner. Dessa receptorer har alla en huvudsaklig biologisk funktion - de reglerar alla geners uttryck. Det innebär att gener sätts på eller stängs av och nukleära receptorer kan därför beskrivas som genströmbrytare. I sista hand påverkar genregleringen cellernas produktion av vissa proteiner som är viktiga för cellfunktionen vid olika hälso- och sjukdomstillstånd. Till största delen sker detta genom en direkt bindning av receptorn till DNA-sekvenser belägna intill de gener som regleras, vilket leder till en ökning eller minskning av dessa geners uttryck. Många klassiska hormoner och vitaminer fungerar genom samverkan med nukleära receptorer. Som exempel kan nämnas kvinnligt och manligt könshormon (östrogen respektive testosteron), vitamin A, vitamin D och sköldkörtelhormon, vilka alla verkar genom nukleära receptorer. Nukleära receptorer fungerar som viktiga regulatorer av de gener som ingår i många viktiga fysiologiska funktioner och påverkar många sjukdomstillstånd.



Karo Bio har utvecklat en integrerad teknologibas där huvudkomponenterna omfattar screening, receptorstruktur-information, kemisystem samt system för selektion av läkemedel, som till exempel Molecular Braille®-teknologi.

TEKNOLOGI FÖR LÄKEMEDELSUTVECKLING

Karo Bios teknologi för läkemedelsutveckling bygger på fyra hörnstenar:

- Strukturbiologi
- Läkemedelskemi
- Teknologi för substansscreening
- Molecular Braille®-teknologi

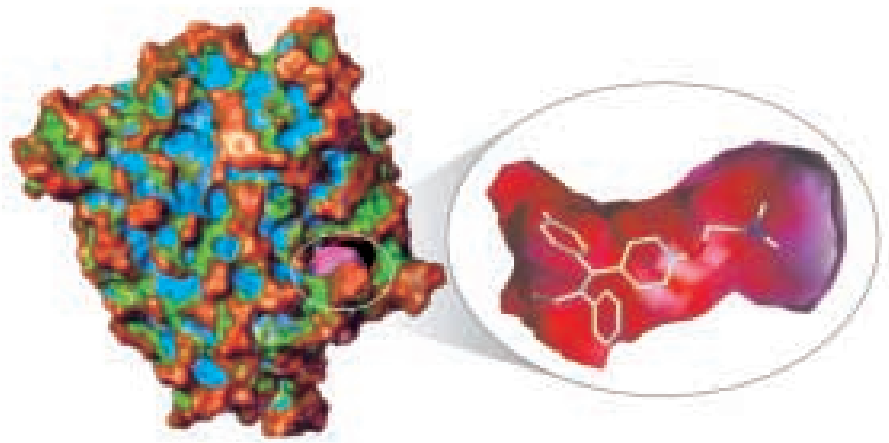
STRUKTURBIOLOGI

Nukleära receptorer är proteiner som består av flera hundra aminosyror och tusentals atomer. Eftersom dessa receptorer binder hormoner och läkemedel på ett selektivt och specifikt sätt, är kunskapen om deras tredimensionella struktur av stor betydelse för möjligheten att optimera substanser som identifierats genom screening samt för design av helt nya läkemedel.

Karo Bio och dess samarbetspartners var först med att bestämma den tredimensionella strukturen hos målproteiner, som till exempel den ligandbindande domänen hos östrogenreceptorerna alfa och beta, sköldkörtelhormonerna alfa och beta samt glukokortikoidreceptorn. Tillgång till sådana strukturer möjliggör design av läkemedelssubstanser som minskar biverkningar och som möjliggör utveckling av nya innovativa behandlingsstrategier. Hormonerna som binder till sina receptorer kan jämföras med nycklar som passar i ett nyckelhål där receptorn utgör nyckelhålet. Receptorerna är emellertid flexibla och kan anpassa sig till och binda olika nycklar. Inom vissa gränser kan låset anpassa sin struktur till olika nycklar. Detta visar att det inte räcker att fastställa endast en tredimensionell struktur med en ligand för att förstå hur receptorerna fungerar. I stället måste för varje nukleär receptor bestämmas ett antal tredimensionella strukturer med hjälp av olika läkemedelssubstanser. Därför har bestämningen av receptorstrukturen blivit en mycket viktig komponent i den iterativa process som kännetecknar modern läkemedelsframtagning på Karo Bio. De olika strukturerna som de ligandbundna receptorerna bildar, styra olika biologiska aktiviteter i olika vävnadstyper.

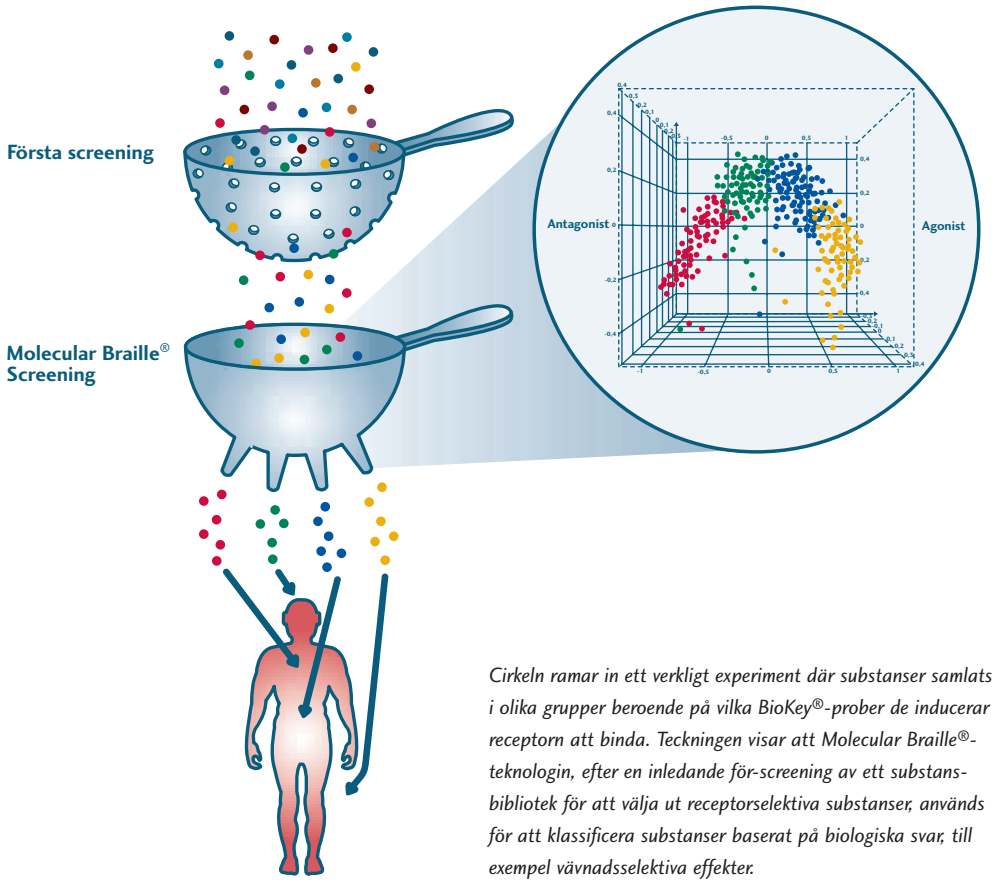
Datorstödd läkemedelsdesign

Med hjälp av datorgrafik kan receptorstrukturer betraktas på olika sätt. Karo Bios teoretiska kemister ser hur hela strukturen påverkas när receptorn har bundit olika substanser. De kan dessutom fokusera på olika detaljer i den ficka där hormonet binder för att räkna ut hur substansernas bindning till receptorn kan förbättras. Med hjälp av receptorns strukturinformation utvecklar och syntetiserar kemisterna helt nya substanser eller gör förbättringar av redan existerande substanser. I det senare fallet kan substanser som identifierats vid högkapacitetstestning av kemiska substansbibliotek optimeras för en bättre bindning, selektivitet och specificitet. Vid datorstödd läkemedelsdesign kan den kemiska strukturen hos nya föreningar dockas in i den ligandbindande fickan. Detta gör det möjligt att visualisera och att förstå hur förbättringar kan göras på läkemedelskandidaten. Om lås- och nyckelanalogin används gör denna teknologi det möjligt för en låssmed att mycket snabbare tillverka en ny nyckel och med ett mycket bättre resultat.



Receptorn har en komplex struktur som är uppbyggd av hundratals aminosyror och tusentals atomer. Bilden visar ytan på den del av receptorn som binder hormoner eller läkemedelssubstanser. En läkemedelssubstans binds i en hålighet inuti receptorn och förstoringen av området visar hur substansen passar in i den hormonbindande fickan.

MOLECULAR BRAILLE® - ETT SYSTEM FÖR VAL AV SUBSTANSER MED VÄVNADSSELEKTIVA EFFEKTER



Cirkeln ramar in ett verkligt experiment där substanser samlats i olika grupper beroende på vilka BioKey®-prober de inducerar receptorn att binda. Teckningen visar att Molecular Braille®-teknologin, efter en inledande för-screening av ett substansbibliotek för att välja ut receptorselektiva substanser, används för att klassificera substanser baserat på biologiska svar, till exempel vävnadsselektiva effekter.

LÄKEMEDELSKEMI

Karo Bio har byggt upp en erfaren grupp av läkemedelskemister. Tidigare baserades läkemedelsframtagning på syntes av enskilda föreningar som optimerades genom omfattande tester. Karo Bio använder emellertid nu ett antal nya teknologier som avsevärt accelererar processen för framtagning av nya läkemedel. Karo Bio använder till exempel kombinatorisk kemi som undersöker ett stort antal kemiska kombinationer genom syntes av ett stort antal läkemedelskandidater samtidigt. I teorin bör det vara möjligt att designa substanser med önskvärda egenskaper enbart på basis av receptorstrukturinformationen. Eftersom receptorstrukturen är plastisk kan vissa modifieringar av substanserna leda till oväntade egenskaper. För att öka möjligheten till framgång kombineras därför rationell strukturbaserad design med en fullständig modifiering av de kemiska substanserna i områden som på ett avgörande sätt kan påverka receptorstrukturen. De nya substansernas egenskaper verifieras med hjälp av olika cellbaserade tester och i djurmodeller.

TEKNOLOGI FÖR SUBSTANSSCREENING

Vid läkemedelsframtagning spelar screeningsteknologier en viktig roll vid olika steg i processen. För att finna nya läkemedelssubstanser som är riktade mot ett givet målprotein är det mycket ändamålsenligt att testa olika substansbibliotek för att identifiera en lämplig substans som utgångspunkt för läkemedelsutveckling. Karo Bio har samlat en stor grupp olika kemiska substanser och installerat ett automatiskt system för högkapacitetstestning för att snabbt, exakt och till låg kostnad screena substanser avseende deras kapacitet att binda till nukleära receptorer. Substanser som identifierats vid en högkapacitetstestning måste optimeras av läkemedelskemister för att få fram en potent och selektiv substans för klinisk utveckling. Tusentals substanser syntetiseras som en del av optimeringsprocessen. För att välja ut de mest lovande substanserna för prekliniska studier och en eventuell klinisk utveckling screenas dessa substanser med hjälp av receptorselektivitets-, Tissue Profiling™- och Molecular Braille®-testmetoder. Karo Bio har för alla dessa

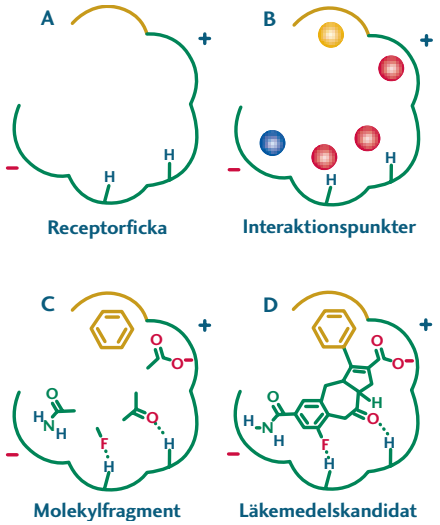
screeningsteknologier etablerat en industrialiserad och parallell metodik för att snabbt karakterisera och prioritera substanser för vidare utveckling.

MOLECULAR BRAILLE®-TEKNOLOGI OCH CELLULAR BRAILLE™-TEKNOLOGI

Nukleära receptorer reglerar genuttrycket. Denna reglering är baserad på en strukturberoende interaktion mellan den nukleära receptorn och andra reglerproteiner i en cell. Den struktur en nukleär receptor antar är beroende av den ligand (hormon eller läkemedel) som är bunden till receptorn. Den respons som en substans får i ett biologiskt system kan därför förutsägas, baserat på strukturen hos den nukleära receptor som inducerats av substansen.

Karo Bio har utvecklat en egen metod, den så kallade Molecular Braille®-teknologin, vilken snabbt kan förutsäga strukturen hos en nukleär receptor när en ligand binds. Molecular Braille®-teknologin bygger på användningen av receptorspecifika BioKey®- peptidprober som känner igen och binder till unika receptorstrukturer. Genom att använda en panel med dessa BioKey®-peptidprober kan ett fingeravtryck eller profil från den struktur som en ligand gett receptorn, fastställas. Substanser som inducerar samma receptorstruktur har samma Molecular Braille®-profil och ger därför samma biologiska respons. På samma sätt ger substanser som producerar olika strukturer hos receptorn unika profiler och har biologiska effekter som skiljer sig åt. Karo Bio har använt Molecular Braille®-teknologin för att screena och profilbestämma tusentals substanser för nukleära receptorer. Karo Bio har till exempel använt Molecular Braille®-teknologin för att screena ett antal sköldkörtelhormonliknande substanser och kan korrekt förutsäga vilka substanser som har den önskade metabola aktiviteten. Molecular Braille®-teknologin gör det möjligt för Karo Bio att snabbt karakterisera ett stort antal substanser och att fokusera på de substanser som är de mest lovande läkemedelskandidaterna.

En ytterligare utveckling av Molecular Braille®-teknologin är Cellular Braille™-teknologin, som möjliggör karakterisering av substansers effekt på receptorfunktionen hos levande celler.



Strukturbaserad läkemedelsdesign

När strukturen hos den hormonbindande fickan är känd, kan nya kemiska substanser designas.

A Receptorhåligheten identifieras med avseende på dess spatiala och kemiska egenskaper.

B "Hot spots" eller intressanta områden i håligheten identifieras.

C Molekulära fragment kopplas till "hot spots".

D En ny kemisk substans tillverkas steg för steg.

Patent och varumärken

PATENT

Karo Bios immateriella egendom skyddas främst genom patent. Patent är ensamrättigheter vilka beviljas av patentmyndigheter i utbyte mot information om uppfinningen i form av en skriven patentspecifikation och är avsedda att främja innovationer. Att erhålla ett gott patentskydd är avgörande vid läkemedelsutveckling, där investeringarna för att föra ut läkemedelsprodukter på marknaden är avsevärda.

Vid patentansökningar lämnas först en ansökan in till en nationell patentmyndighet. Därefter förs patentprocessen vidare genom en ytterligare patentansökan enligt International Patent Cooperation Treaty (PCT)-systemet, vilket gör det möjligt för Karo Bio att söka skydd på de marknader som är relevanta för Karo Bio. Karo Bio söker patentskydd i länder som utgör stora marknader för medicinska produkter, samt i länder där medicinsk forskning och utveckling förekommer. Efter PCT-stadiet, behandlas patentansökningar normalt hos större patentverk, bland annat European Patent Office, Japanese Patent Office och US Patent Office. Varje patentverk har sina egna krav vad gäller patenterbarhet och patentjurister som specialiserat sig inom detta område arbetar tillsammans med Karo Bios huvudsakliga patentjurist. Processen för att erhålla patentskydd tar vanligtvis flera år.

Dagliga frågor rörande immateriella rättigheter sköts internt av ansvariga för dessa frågor på Karo Bio i Sverige och i USA. Dessutom har Karo Bio har ett nära samarbete med ledande patentombud och jurister i Europa och i USA.

Karo Bio strävar efter att erhålla ett starkt patentskydd för nyligen upptäckta läkemedelssubstanser och för medicinsk användning av befintliga substanser, processer och metoder samt för teknologier, som till exempel testsystem, och för isolerade gener och proteiner. Dessutom bevakar Karo Bio utomstående bolags verksamheter för att bevaka eventuella intrång i bolagets patent.

Kemiska substanser

Karo Bio ansöker om patent för alla nya substanser och serier av substanser som utvecklas. Patent som beviljas från dessa ansökningar utgör grunden för patentskyddet för

PATENT

Kemiska substanser

Patentfamiljer:	*32*
Beviljade patent:	*41*
Totalt antal ärenden:	*171*

Medicinsk användning

Patentfamiljer:	*7*
Beviljade patent:	*2*
Totalt antal ärenden:	*29*

Teknologi

Patentfamiljer:	*23*
Beviljade patent:	*77*
Totalt antal ärenden:	*168*

Totalt

Patentfamiljer:	*62*
Beviljade patent:	*120*
Totalt antal ärenden:	*368*

Under 2002 fick Karo Bio 41 nya patent beviljade. Trots detta har det totala antalet patentärenden under 2002 minskat till 368 jämfört med 419 år 2001. Orsaken till detta är att Karo Bio lagt ner strategiskt mindre viktiga patentärenden.

nya läkemedelsprodukter. I december 2002 hade Karo Bio 32 patentfamiljer i denna kategori.

Teknologi
Karo Bios breda kunnande vad gäller läkemedelsutveckling utgör basen för bolagets framgångsrika samarbete med olika aktörer på läkemedelsmarknaden. Patent som omfattar nya teknologier för läkemedelsutveckling är viktiga för att skydda bolagets kompetens. Karo Bios teknologipatent är värdefulla affärsverktyg för Karo Bio, eftersom en del av teknologierna erbjuds eller licensieras som en tjänst inom ramen för samarbeten. Karo Bio ansöker därför om patent som täcker de flesta aspekterna på de teknologier för läkemedelsutveckling som bolaget använder. I december 2002 hade Karo Bio 23 patentfamiljer i denna kategori.

Medicinsk användning
Medicinsk användning är ett annat område där Karo Bio aktivt söker patentskydd via förfarandepatent. Patentansökningar som avser användning av kända kemiska substanser för behandling av vissa sjukdomar lämnas in under tiden som forskningen framskrider. I december 2002 hade Karo Bio 7 patentfamiljer i denna kategori.

VISSA AV KARO BIOS VÄSENTLIGA PATENT

Patent - Östrogenhormonreceptorer
Karo Bio har vissa patenträttigheter för den isolerade östrogenreceptorn beta (ER beta) genom godkända patent i USA, Europa, Australien, Japan, Kanada och Sydkorea. Merck & Co., Inc. har erhållit en världsomfattande licens till dessa patent. Karo Bio har också ett antal patentansökningar som avser användningen av strukturinformation om ER alfa och ER beta.

Patent - Sköldkörtelhormonreceptorer
Karo Bio har tagit fram receptorstrukturerna för sköldkörtelhormonreceptorerna alfa och beta, vilka är nödvändiga redskap för utveckling av vävnadsselektiva substanser. Fyra nya patentansökningar har under 2002 lämnats in för nya substanser som kan användas vid behandling av olika sjukdomar. Karo Bio har också patent för metoder att skräddarsy substanser som verkar på sköldkörtelhormonreceptorer samt för kosmetisk användning av sköldkörtelhormoner. Patent finns även för speciella beredningsformer.

Patent - Glukokortikoidhormonreceptorer
Karo Bio har ansökt om patent för en ny serie läkemedelssubstanser under 2002 utöver de ansökningar som tidigare lämnats in. Flera av ansökningarna gäller nya glukokortikoidreceptorsubstanser som kan användas vid behandling av inflammatoriska sjukdomar. Karo Bio har dessutom ansökt om flera patent för diabetesbehandling samt för metoder för design av nya substanser.

Patent - Lever X-receptorer
Karo Bio har i flera länder ansökt om patent för LXR beta-proteiner och deras motsvarande nukleotidsekvenser. Ett patent i Europa beviljades under 2002 som ett komplement till patent som redan beviljats i Australien och i USA. Dessa patenträttigheter ger Karo Bio ett starkt utgångsläge för identifiering och optimering av läkemedelssubstanser som selektivt verkar på LXR beta.

Patent - Androgenreceptorer
Karo Bio har exklusiv licens till patent för det humana androgenreceptorproteinet och dess motsvarande nukleotidsekvens i Europa, Kanada och Japan.

BioKey®-teknologi
Karo Bio har ansökt om patent för BioKey®-teknologin på alla större marknader, till exempel Europa, USA och Japan. Ett patent har beviljats i Australien. Patentansökningarna ger generisk täckning av teknologin för identifiering av inhibitorer för små molekyler och möjliggör högkapacitetstestning avseende nya ligander, även om detaljerad funktionell information om det aktuella målproteinet saknas.

Molecular Braille®-teknologi
Karo Bio har ansökt om patent för Molecular Braille®-probteknologin på alla större marknader, inklusive Europa, USA och Japan. Patentansökningarna avser metoder som förutsäger substansers förmåga att påverka den biologiska aktiviteten hos receptorerna och utgör ett generiskt patentskydd för denna teknologi. Teknologin använder sig av multipla biopolymerprober och beskriver strukturförändringar hos ett målprotein som uppstår genom bindningen av en substans till målproteinet. Patentansökningarna täcker också metoder för G-kopplade proteinreceptorer (AlphaKey™-teknologi) samt vidareutveckling av Cellular Braille™-teknologin.

VARUMÄRKEN
Varumärkesansökningar har lämnats in för flera av Karo Bios produkter och logotyper. Följande varumärken har beviljats; Karo Bio (Community Trade Mark), AlphaKey-teknologin, BioKey-teknologin, Cellular Braille-teknologin, Molecular Braille-teknologin, samt Novalon Pharmaceutical Corp.

Karo Bios forskningsprogram

Karo Bio fokuserar på utveckling av läkemedel som använder nukleära receptorer som målproteiner för behandling av folksjukdomar. Karo Bio är inriktat på läkemedelsutvecklingens upptäcktsfas och samarbetar med läkemedelsbolag som utför klinisk utveckling och marknadsföring. Utöver de strategiska samarbeten omfattar Karo Bios forskning också interna projekt, som kommer att bli föremål för samarbeten på olika stadier samt explorativ forskning som uppgraderas till projekt när kliniska indikationer och receptorer har validerats. En fjärde typ av verksamhet har fått sitt namn efter affärsmöjligheterna som den erbjuder: Licensiering av teknologi.

Mångfalden projektformer skapar förutsättningar för en flexibel projektportfölj, som gör att Karo Bio bättre kan utnyttja de affärsmöjligheter som uppstår.

LÄKEMEDELSFRAMTAGNINGS- OCH UTVECKLINGSPROCESSEN

Läkemedelsframtagning

Utvecklingsprocessen för läkemedel inleds när det finns starka belägg för att ett målprotein kan knytas till en viss sjukdom. För Karo Bios del betyder detta att sökandet efter kemiska substanser med kapacitet att binda till en specifik nukleär receptor inleds. Dessa substanser modifieras därefter kemiskt för att uppnå optimal bindningsaffinitet, receptorselektivitet, vävnadsselektivitet och effekt i olika cell- och djurmodeller. När en tillfredsställande profil har uppnåtts väljs substanserna ut till preklinisk utveckling, en process som bland annat omfattar toxicitetsstudier i djurmodeller och undersökning av upptagning, distribution, metabolism och sekretion. Om en substans uppvisar positiva egenskaper i samtliga dessa tester väljs den ut till klinisk utveckling. En så kallad IND-ansökan (Investigational New Drug) skickas till registreringsmyndigheten och efter godkännande kan de kliniska studierna inledas.

Klinisk utveckling

Den kliniska utvecklingen börjar med fas I-studier, det vill säga studier över läkemedlets effekt på människor. Dessa studier utförs som regel på friska försökspersoner och innebär att ett antal allmänna säkerhetsparametrar och frågor som berör substansens verkningsmekanism bedöms. Substansen testas också med låga och höga koncentrationer för att garantera goda säkerhetsmarginaler mot biverkningar.

De kliniska studierna i fas I följs av studier i fas II, i vilka fokusering sker på substansens verkan. Om ett läkemedel visar sig ha önskad verkan utökas patientstudierna till fas III. Studierna i fas III genomförs vanligtvis vid flera olika kliniska centra för att eliminera metodfel som kan uppstå vid vissa centra. Studierna i fas III är också viktiga ur säkerhetssynpunkt, eftersom de utförs med en större patientpopulation för att skapa större möjlighet att upptäcka sällsynta individuella skillnader som beror på substansens verkan eller säkerhet.

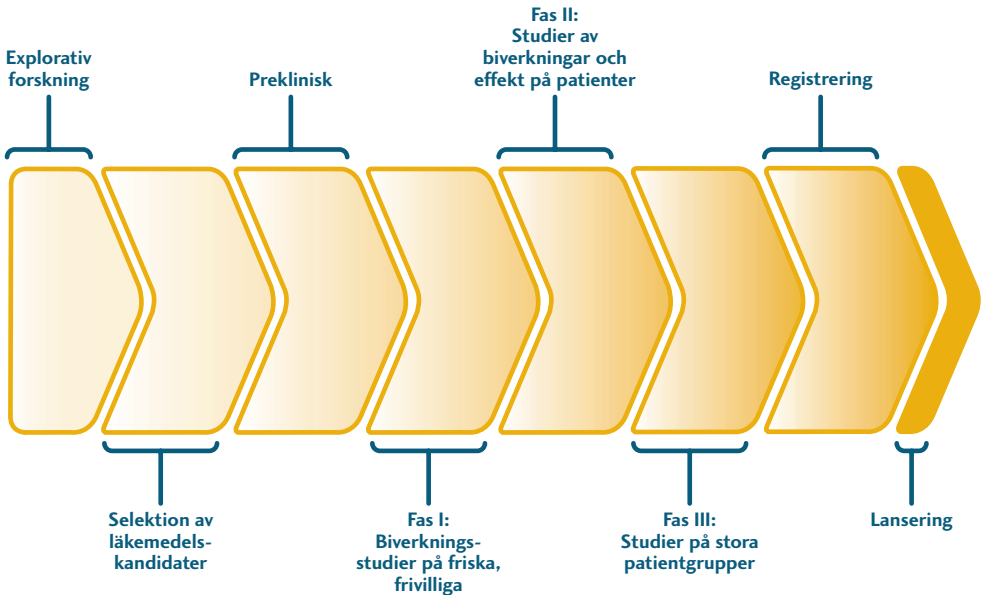
Den kliniska utvecklingen kan ta tre till tio år beroende på indikationen, studiens resultat och läkemedelsbolagets planering och erfarenhet. När all klinisk dokumentation har sammanställts och utvärderats lämnas en ansökan om ett nytt läkemedel (NDA, New Drug Application) in till registreringsmyndigheten.

FOKUS PÅ NUKLEÄRA RECEPTORER

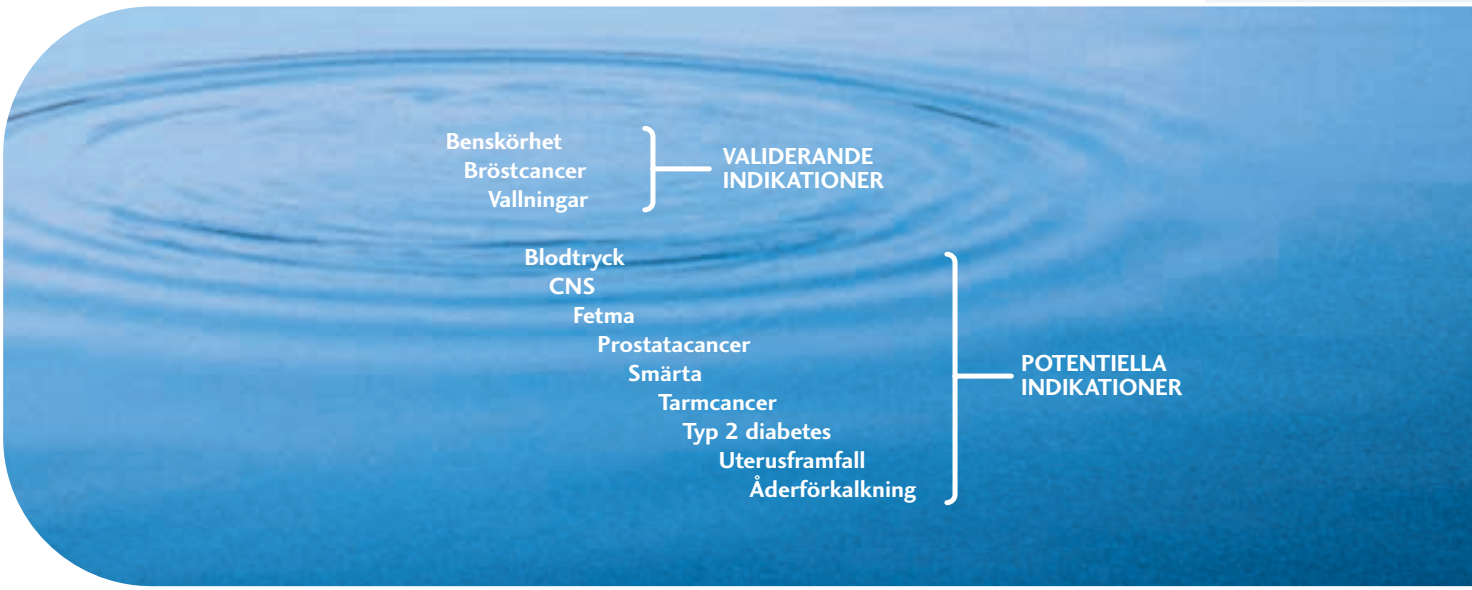
Nukleära receptorer är den näst största gruppen målproteiner för läkemedel. Sekvensen för det mänskliga genomet tyder på att det finns mellan 50 och 70 receptorer, men bara ett fåtal av dessa används som målproteiner för läkemedelsutveckling. De omfattar bland annat östrogenreceptorn (det kvinnliga könshormonet) som exempelvis används vid bröstcancer och benskörhet, glukokortikoidreceptorn som fungerar som målprotein för antiinflammatoriska steroider samt PPAR, en receptor som ökar känsligheten för insulin vid behandling av typ 2-diabetes, androgenreceptorn (AR) för behandling av prostatacancer, mineralkortikoidreceptorn (MR) för behandling av högt blodtryck samt vitamin A- och D-receptorer för behandling av cancer och olika hudåkommor.

De hormoner eller vitaminer som verkar via dessa receptorer är aktiva i alla kroppens organ. Upptäckten att nya kemiska substanser med olika receptor- eller vävnadsselektiva effekter kan utvecklas håller på att skapa nya möjligheter att utveckla läkemedel som är effektivare och säkrare jämfört med de läkemedel som redan finns på marknaden. För varje

KLINISK UTVECKLING

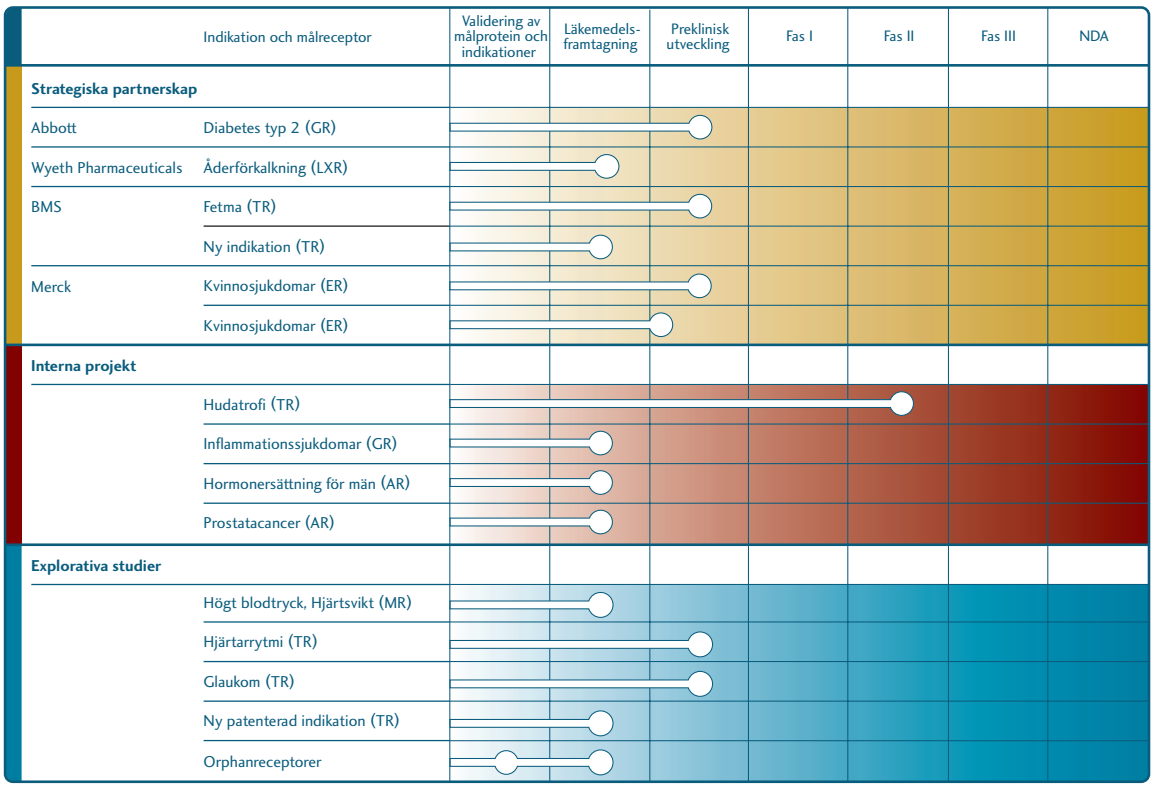


ÖKNING AV KLINISKA INDIKATIONER



Antalet indikationer för nukleära receptorer växer i takt med ökad kunskap. För varje receptor utökas antalet kliniska indikationer som en följd av forskning på Karo Bio och i vetenskapssamhället. Östrogenreceptorer är ett sådant exempel där det har varit en snabb utveckling från några få validerade till ett flertal nya potentiella indikationer.

KARO BIOS PROJEKTPORTFÖLJ



enskild receptor håller antalet möjliga kliniska tillämpningar på att öka över tid, i takt med att Karo Bio får allt bättre kunskap om genomet och dess roll för kroppens hälsa och sjukdomstillstånd.

Klinisk utveckling

Karo Bio utnyttjar möjligheterna inom området nukleära receptorer. Bolaget har etablerat en teknologi, som ger möjlighet till upptäckt och selektion av vävnadsselektiva substanser med hög potens och bredare säkerhetsmarginaler och befinner sig i framkanten av utvecklingen av nya innovativa kliniska indikationer. Detta har möjliggjorts genom mycket produktiva forskningssamarbeten som skapat nya möjligheter, antingen genom ny kunskap om den roll som redan kända receptorer spelar för uppkomsten av sjukdomar eller genom upptäckten av nya receptorer.

PROJEKTFORMER

Läkemedelsutveckling är förenad med stora risker. Därför är det mycket viktigt att maximera möjligheterna till framgång. Karo Bio gör det genom att organisera projektverksamheten i tre kategorier: strategiska samarbeten, interna projekt samt explorativ forskning.

Strategiska samarbeten

Nukleära receptorer är viktiga målproteiner för behandling av metabola sjukdomar såsom diabetes, fetma, cancer och åderförkalkning samt inom breda områden som exempelvis kvinnosjukvård.

Det finns visserligen stora möjligheter inom dessa områden, men de kräver stora ekonomiska resurser, stora organisationer och lång erfarenhet av läkemedelsutveckling. Eftersom klinisk utveckling är förenad med stora risker och det har visat sig att sådan verksamhet bör utföras av stora läkemedelsbolag, har Karo Bio valt att söka samarbetspartners för klinisk utveckling inom vissa områden. I de flesta fall inleds samarbetet under läkemedlets upptäcktsfas, något som medför vissa fördelar. En fördel är att forskarna från det bolag som ingår i samarbetet tillför viktiga kunskaper och resurser vad gäller val av optimal klinisk utvecklingskandidat. Forskarna engagerar sig också starkt för projektet inom sina egna organisationer, vilket ökar möjligheterna till att få fram läkemedel som kan lanseras på marknaden. Karo Bios erfarenheter visar att partnerns kompetens och engagemanget från forskarna som deltar i samarbetet ökar sannolikheten för att projektet skall bli framgångsrikt.

Karo Bio har också möjlighet att driva flera projekt parallellt, vilket i sin tur förbättrar bolagets möjligheter att föra projekten hela vägen till marknaden.

Interna projekt

Karo Bio har en omfattande portfölj med interna projekt som i varierande grad är förberedda för strategiska samarbeten. Timingen för det strategiska samarbetet är en avgörande faktor, eftersom maximalt affärsutbyte är ett viktigt krav. Förutsättningarna för detta är att projektet

- är innovativt
- stöds av en stark teknologi
- omfattar viktiga kliniska indikationer
- erbjuder starkt patentskydd

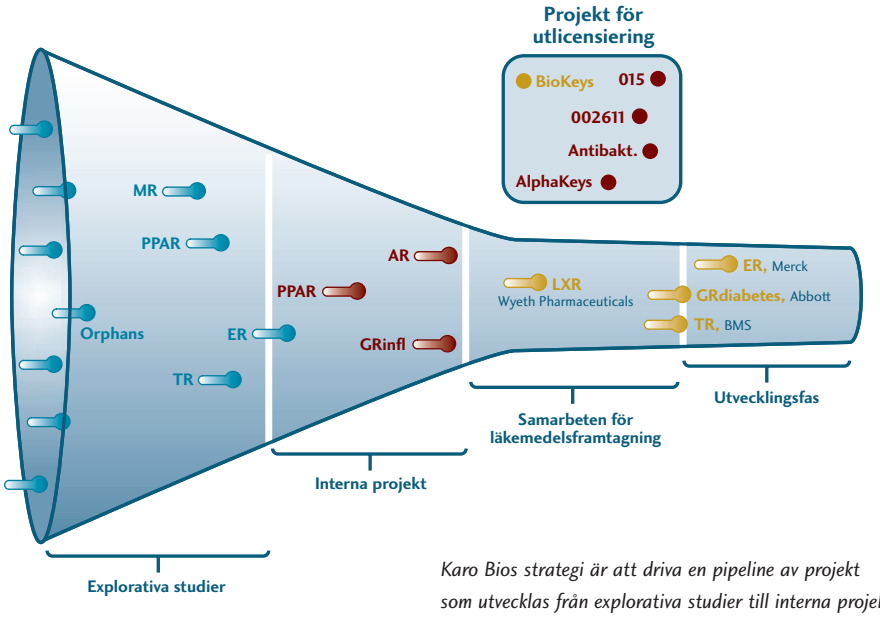
För att utveckla projekt som uppfyller kraven ovan, bedriver Karo Bio explorativ intern forskning i samarbete med akademiska grupper. Den explorativa forskningen blir uppgraderad till interna projekt när man finner bevis för att receptorn är ett viktigt målprotein för en viss sjukdom och när Karo Bio är säker på dess konkurrensfördelar och att det finns en betydande marknadspotential för läkemedelsprodukterna. När projekten uppgraderas ges de också högre prioritet och tilldelas större resurser. Marknadsföringen av projektet inom läkemedelsbranschen inleds när en stark patentposition uppnåtts och de kliniska bevekelsegrunderna erhållit ytterligare stöd av experimentdata.

Explorativa studier

Karo Bios explorativa verksamhet är viktig för utvecklingen av projekten. Karo Bio har mycket framgångsrikt utvecklat nya teknologier, upptäckt nya receptorer och skapat nya kliniska strategier. Detta har blivit möjligt genom en kombination av intern utveckling, inlicensierad teknologi samt samarbeten med universitet och högskolor.

Licensiering av teknologi

Karo Bio har utvecklat en screenings-teknologi som används internt. Eftersom BioKey®-teknologin är mycket värdefull även utanför Karo Bios kärnverksamhet licensierar bolaget teknologin till bolag med behov av screening-teknologi för nya målproteiner som identifierats genom genomforskning.



Karo Bios strategi är att driva en pipeline av projekt som utvecklas från explorativa studier till interna projekt med mer resursallokering och därefter till strategiska samarbeten. Karo Bio har också flera substanser och teknologier för utlicensiering.

Strategiskt samarbete - Östrogenreceptorer

Östrogenreceptorer är viktiga målproteiner för behandling av ett antal viktiga sjukdomar och de kliniska möjligheterna för dessa receptorer kan komma att öka med ökad kunskap om östrogenreceptorerna. Under 1997 etablerade Karo Bio ett samarbete med Merck & Co., Inc. för framtagning av nya substanser som verkar genom östrogenreceptorer. Fasen för läkemedelsframtagning avslutades under oktober 2002 och Merck & Co., Inc. är nu ansvarigt för framtida preklinisk och klinisk utveckling. En viktig preklinisk milstolpe uppnåddes under 2002 vilket resulterade i en milestonebetalning till Karo Bio.

KLINISKT BEHOV

Östrogen, ett steroidhormon, verkar genom specifika receptorer som reglerar en mängd fysiologiska funktioner. Hos kvinnor bildas östrogen huvudsakligen i äggstockarna och distribueras sedan av kärlsystemet till olika organ och vävnader som det påverkar. Östrogen upphör att bildas när kvinnan når menopaus. Menopausen är en av de viktigaste hälsofrågorna för kvinnor.

Behandling med naturliga och syntetiska östrogener bidrar till att lindra en del av de problem som många kvinnor upplever under och efter menopausen, t.ex. benskörhet, blodvallningar, humörsvängningar och urogenital atrofi. Benskörhet är en sjukdom som gör skelettet tunt, svagt, skört och mer frakturbenäget. Urogenital atrofi ger symptom i form av sveda eller smärta när man urinerar, inkontinens, vaginal klåda och torrhet samt smärta vid samlag.

Många kvinnor väljer att avstå från hormonersättningsbehandling (HRT) på grund av rädslan för bröstcancer eller livmodercancer. Andra vill undvika östrogenets biverkningar, som till exempel blödningar. En studie (Women's Health Initiative) med syftet att undersöka den långsiktiga nyttan med HRT avbröts nyligen på grund av starka bevis för en ökad risk för invasiv bröstcancer och en generell riskökning jämfört med nyttan när alla slutresultat (endpoints) beaktats. Av dessa och många andra skäl undviker många kvinnor över 50 år hormonersättningsterapi.

Östrogen har många effekter i olika vävnader, både positiva och negativa. Därför försöker läkemedelsföretagen identifiera läkemedel som antingen imiterar eller blockerar östrogenets effekt på ett selektivt, vävnadsspecifikt sätt.

Sådana läkemedel kallas ofta ”SERMs”, vilket är en förkortning för selektiva östrogenreceptormodulatorer. Beroende på dess vävnadsselektiva profil skulle det idealiska läkemedlet kunna förhindra blodvallningar, fungera som östrogen i hjärnan för att undvika humörsvängningar, förhindra hjärtinfarkt och bröstcancer, stärka skelettet och förhindra benskörhet samt minska risken för livmodercancer.

Exempel på selektiva östrogenreceptormodulatorer som finns på marknaden är tamoxifen (Nolvadex®), som används för behandling av bröstcancer och raloxifen (Evista®), som används för att förebygga och behandla benskörhet. Ingen av de existerande ”SERMs” har en idealisk profil. Framför allt lindrar de inte blodvallningar eller urogenitala besvär.

Det fanns endast en känd östrogenreceptor fram till 1995 då forskare vid Novum forskningspark och forskare på Karo Bio gemensamt upptäckte en ny subtyp av östrogenreceptor. Den ursprungliga subtypen benämdes ER alpha och den nya ER beta. ER beta har en vävnadsdistribution som är skild från ER alpha och som kan bidra till vävnadsselektiviteten hos “SERMs”. De “SERMs” som för närvarande finns på marknaden utvecklades innan ER beta upptäcktes och är kända för att ha en suboptimal selektivitet på receptornivå vilket kan bidra till biverkningar.

SAMARBETET MED MERCK & CO., INC.

I oktober 1997 inledde Karo Bio och Merck & Co., Inc. ett treårigt samarbete för läkemedelsframtagning inom området östrogenreceptorer. I oktober 2000 förlängdes samarbetet med ytterligare två år. Programmet har varit framgångsrikt och nått sina primära mål; identifiering av selektiva substanser för olika östrogenreceptorer med potential för ett flertal kliniska indikationer.

Forskningssamarbetet är baserat på östrogenreceptorer som mål för framtagning av läkemedel som framför allt kan vara användbara för behandling av kvinnosjukdomar. Enligt villkoren i avtalet, vilka fortsätter att gälla, avslutades programmets forskningssamarbetsfas i slutet av oktober 2002. Merck & Co., Inc. äger exklusiv ensamrätt världen över till samtliga substanser som identifierats under samarbetet och är ansvarigt för den vidare prekliniska och kliniska utvecklingen.

En viktig preklinisk framgång i samarbetet med Merck & Co., Inc. nåddes i juli, vilket ledde till en milestonebetalning till Karo Bio under det tredje kvartalet. Karo Bio kan komma att erhålla ytterligare framtida milestonebetalningar från Merck & Co., Inc., vilka är avhängiga av en framgångsrik utveckling av substanser fram till och genom kliniska prövningar, samt godkännande av nya substanser liksom royalty på försäljningen av sådana substanser.

Marknaden

Det finns en mängd sjukdomar som kan behandlas med läkemedel som påverkar östrogenreceptorer. Marknaden för läkemedel som påverkar östrogenreceptorer är för närvarande mycket stor och kan komma att utvidgas betydligt med utvecklingen av nya receptorselektiva läkemedel som godkänts för indikationer, vilka kommer att tillgodose hittills icke tillgodosedda behov. Den totala marknaden för sådana substanser uppgår för närvarande till 5-7 miljarder USD (Lehman Brothers, Pharma Pipeline 2002) och kan komma att öka med utvecklingen av förbättrade läkemedel och med utvecklingen av nya indikationer.

Strategiskt samarbete - Diabetes

Förekomsten av typ 2-diabetes ökar med epidemisk fart i hela världen. Den ökande incidensen av sjukdomen har kopplats till livsstil, diet (fetma) och en befolkning som blir allt äldre, men fetma är troligen den vanligaste orsaken. Abbott Laboratories och Karo Bio har sedan januari 2000 samarbetat med utvecklingen av en ny terapi för behandling av typ 2-diabetes, med glukokortikoidreceptorn som målprotein för läkemedlet. Målet med samarbetet är att utveckla lever-selektiva antagonister som normaliserar de förhöjda fastegluksnivåerna genom att hämma produktionen av glukos i levern vid typ 2-diabetes.

KLINISKT BEHOV

Behandlingsmöjligheterna för typ 2-diabetes är fortfarande otillräckliga trots ett stort antal befintliga behandlingsmetoder. En förhöjd produktion av glukos i levern är en av de bidragande orsakerna till hyperglykemi (förhöjda glukosnivåer). Trots detta finns inga läkemedel som direkt påverkar denna förhöjda glukosnivå.

Glukokortikoiderna, av vilka kortisol är den som är vanligast förekommande hos människan, utsöndras av binjurarna som svar på olika stressreaktioner. Glukokortikoidreceptorn medierar denna effekt. Ett av svaren på glukokortikoidstimulans är en ökad glukosproduktion. Den ökade glukosproduktionen kan framkalla diabetes eller försvåra redan uppkommen diabetes. Vid tillstånd av låga glukokortikoidnivåer förekommer tvärtom en minskad glukosproduktion och en tendens till hypoglykemi. En leverselektiv glukokortikoidantagonist kan därför minska glukosproduktionen i levern och förbättra tillståndet för diabetiker. Tidigare försök att blockera glukokortikoidernas effekt vid diabetes har försvårats genom att de substanser som användes i allmänhet blockerade glukokortikoidens effekt i all vävnad och skapade problem i samband med brist på glukokortikoider, exempelvis i form av lågt blodtryck, chocktillstånd och till och med dödsfall om organismen utsattes för tillräckligt starka påfrestningar.

Karo Bio har i samarbete med sitt forskningsnätverk utvecklat ett koncept för behandling av typ 2-diabetes.

Metoden går ut på att utveckla en lever-selektiv glukokortikoidantagonist. Glukokortikoidreceptorns lever-selektiva antagonister kan användas för betydligt effektivare terapi vid behandlingen av typ 2-diabetes.

SAMARBETET MED ABBOTT LABORATORIES

Karo Bio och Abbott Laboratories har i ett gemensamt samarbete fokuserat på glukokortikoidreceptorns glukosreglerande förmåga. Bolagen har sedan januari 2000 samarbetat för att utveckla en ny terapi för behandling av typ 2-diabetes med ett läkemedel som utnyttjar glukokortikoidreceptorn. Målet med samarbetet är att utveckla lever-selektiva antagonister som normaliserar den höga produktion av glukos i levern som sker vid förekomst av typ 2-diabetes.

Abbott Laboratories är en idealisk partner för Karo Bio eftersom bolaget är starkt engagerat och mycket kompetent inom diabetesområdet. Abbott Laboratories ansvarar inte bara för den prekliniska och kliniska utvecklingen, företaget är också mycket aktivt inom själva upptäcktsfasen och har avsatt resurser inom biologi och kemi.

Karo Bio och Abbott Laboratories har också tillsammans fastställt den tredimensionella strukturen hos glukokortikoidreceptorn. Detta är en upptäckt som i över tio års tid har försökt förverkligas, både inom läkemedelsbranschen och på universitet och högskolor, och det är därför en mycket stor framgång. Tillgången till den tredimensionella strukturen tillför projektet viktig information som kan användas för utveckling av potenta och selektiva substanser. Projektet fokuserar för närvarande på att välja ut läkemedelskandidater för klinisk utveckling.

Marknaden

Typ 2-diabetes blir allt vanligare och utgör 90 procent av alla diabetesfall. Det är uppskattat att 5-15 procent av individerna i olika befolkningsgrupper har diabetes. Den nuvarande diabetesmarknaden uppskattas till 10 miljarder USD och beräknas öka till 15 miljarder USD år 2004 (Lehman Brothers, Pharma Pipeline 2002).

Strategiskt samarbete - Åderförkalkning

Åderförkalkning kännetecknas av förtjockade och förhårdnade artärer, ett tillstånd som ökar risken för allvarliga hjärt-kärlsjukdomar som trombos, hjärtinfarkt och stroke. Det finns överväldigande bevis för att höga kolesterolnivåer i plasma och kolesterolavlagringar i artärerna bidrar till utvecklingen av denna sjukdom. Nyligen har också upptäckts att lever X-receptorn har en nyckelfunktion vad gäller reglering av kolesteroltransport och - metabolism. Karo Bio inledde under 2001 ett samarbete med Wyeth Pharmaceuticals med målsättningen att utveckla nya terapier för behandling och förebyggande av åderförkalkning genom att använda lever X-receptorn som målprotein.

KLINISKT BEHOV

Åderförkalkning kännetecknas av förtjockade och förhårdnade blodkärl. Tillståndet beror på avlagring av fettsubstanser, som kolesterol, olika avfallsprodukter från cellerna samt kalcium. Åderförkalkningsförloppet kan börja tidigt i livet och medför med tiden uppbyggnad av så kallad plack, som hårdnar när en människa åldras. Resultatet blir en begränsning av blodflödet, särskilt i artärerna och i områden där blodkärlen förgrenar sig. Det uppstår också risk för blodproppar. När detta inträffar i hjärtat blir resultatet en hjärtattack, om det sker i hjärnan uppstår istället stroke. Blodflödet i extremiteterna kan också begränsas, vilket medför smärta vid motion och kroppsrörelse. Kända riskfaktorer är rökning, brist på motion och höga kolesterolnivåer. De nuvarande behandlingsmetoderna fokuserar på en sänkning av kolesterolhalten i plasma. På ett övertygande sätt har visats att sådan behandling minskar risken för utveckling av de hjärt-kärlsjukdomar som förknippas med åderförkalkning.

Kolesterol är en viktig substans. Den är utgångspunkt för kroppens syntes av steroidhormoner och är en viktig komponent i cellmembranet. I blodet finns kolesterolet i proteinpartiklar. Beroende på partiklarnas sammansättning kan olika former av kolesterol definieras. Förhöjda nivåer av LDL-kolesterol (Low-Density-Lipoprotein) och sänkta nivåer av HDL-kolesterol (High-Density-Lipoprotein) i plasma utgör betydande riskfaktorer för hjärtsjukdomar i form av

gradvis uppbyggnad av aterosklerotisk plack som blockerar blodflödet och skadar hjärtat.

Lever X-receptorn är en receptor som tillhör familjen nukleära hormonreceptorer. Nyligen har upptäckts att denna receptor har en nyckelfunktion vad gäller kolesterolmetabolismen. Det finns två olika receptortyper, undertyperna LXR alfa och LXR beta, vilka binder kolesterolmetaboliter och reglerar uttrycket för flera olika gener som ingår i kolesterolets metabolism och transport. Aktivering av lever X-receptorer inducerar ett kolesterolflöde till HDL som för kolesterolet till levern för clearance (omvänd kolesteroltransport, RCT). Lever X-receptorer är därför potentiellt viktiga målproteiner för behandling och förebyggande av åderförkalkning.

På ett tidigt stadium i sjukdomsprocessen bildas skumceller, som är kolesterolhaltiga makrofager, en speciell sorts vita blodceller. Om det omvända kolesterolflödet avbryts, vilket observerats i patienter med Tangiers sjukdom (som orsakas av en mutation i den genetiska koden för kolesteroltransportproteinet ABCA1) kommer kolesterol att ackumuleras i vävnaden och antalet skumceller ökar. Eftersom lever X-receptorn är viktig för regleringen av ABCA1, bör aktivering av receptorn stimulera produktionen av transportprotein, vilket i sin tur skulle avlägsna de farliga kolesterolavlagringarna i artärerna och därmed förhindra åderförkalkning. Stödet för denna behandlingsprincip är att patienter med Tangiers sjukdom saknar fungerande transportprotein och därför utvecklar åderförkalkning.

SAMARBETET MED WYETH PHARMACEUTICALS

Karo Bio har en stark teknologi och ett omfattande patentskydd för lever X-receptorn. Med detta som bakgrund inledde Karo Bio hösten 2001 ett strategiskt samarbete med Wyeth Pharmaceuticals. Parterna samarbetar under läkemedlets upptäcktsfas. Wyeth ansvarar för preklinisk och klinisk utveckling samt försäljning och marknadsföring. Inledningsvis kommer fokus att vara på åderförkalkning som första kliniska indikation. Det finns goda skäl att anta att lever X-receptorn är ett viktigt målprotein också för andra metabola sjukdomar och även dessa kommer att ingå i samarbetsavtalet. Om samarbetet ger upphov till två tydligt avgränsade produkter för global marknadsföring kommer Karo Bio att erhålla upp till 100 MUSD, i form av kontantinsatser, forskningsfinansiering och milestonebetalningar i samband med utveckling och globala godkännanden. Karo Bio kommer också att få royalty från försäljningsintäkterna och en marknadsbonus om vissa försäljningsmål uppfylls. Samarbetet har gjort stora framsteg under 2002.

Marknaden

Den nuvarande marknaden för lipidsänkande läkemedel uppgår till 18 miljarder USD och förväntas öka till 25 miljarder USD år 2004 (Lehman Brothers, Pharma Pipeline 2002).

Strategiskt samarbete - Fetma

Fetma är ett problem som ökar lavinartat trots alla försök att informera människor om hur viktigt det är att minska intaget av kalorier och motionera mer. Därför finns det ett behov av läkemedel på det här området. Sköldkörtelhormonet har en viktig uppgift, nämligen att reglera kroppens metabolism. Höga nivåer med sköldkörtelhormon medför viktförlust. Det går dock inte att använda det naturliga sköldkörtelhormonet för att behandla fetma, eftersom det orsakar biverkningar i form av hjärtbesvär. Karo Bio samarbetar med Bristol-Myers Squibb för att utveckla nya sköldkörtelhormonanaloger för behandling av fetma.

KLINISKT BEHOV

Fetma är ett av de allvarligaste hälsoproblemen i västvärlden, och medför ofta livshotande kroniska sjukdomar som degenerativ artrit, hyperlipidemi, hypertension, kranskärlssjukdom och typ 2-diabetes. Fetma är förknippad med en ökad dödlighets- och sjukdomsrisk och ökar snabbt i både den industrialiserade världen och i utvecklingsländerna. Bara i USA uppgår kostnaderna för sjukvård i samband med fetma till mer än 50 miljarder USD per år. Fetma orsakas av ett för stort intag av kalorier i förhållande till kroppens energiförbrukning. Det är emellertid förmodligen inte enbart den totala ökningen av kaloriintaget som ligger bakom den dramatiska ökningen av antalet människor som lider av fetma. I Storbritannien, till exempel, konsumerade människor tio procent färre kalorier under 1991 jämfört med 1980, men ändå fördubblades antalet individer med sjuklig fetma under samma period. En förändrad livsstil, bland annat med en mindre andel kroppsarbete, antas vara en viktig del av problemet samt att människor bär med sig gener som ger ökad förmåga att lagra fett. Flera årtiondens försök att informera människor om hur viktigt det är med en hälsosam diet och motion, har så här långt misslyckats varför det behövs en pharmakologisk insats. Befintliga läkemedel som antingen hämmar aptiten eller minskar intaget av fett har biverkningar och är inte tillräckligt

effektiva. Det finns därför behov av att utveckla nya terapier, som möjliggör en säker ökning av kroppens energiförbränning.

Naturligt sköldkörtelhormon ökar visserligen ämnesomsättningen, något som antas minska risken för fetma, men det påverkar också hjärtat och kan därför inte användas för behandling av fetma. Utveckling av nya selektiva sköldkörtelhormonanaloger utan biverkningar som påverkar hjärtat ger därför möjlighet till en lovande behandlingslösning på detta hittills olösta hälsoproblem.

SAMARBETET MED BRISTOL-MYERS SQUIBB

Metoden att behandla metabola störningar med subtypselektiva substanser för sköldkörtelhormonreceptorn är helt ny och har utvecklats av Karo Bio i nära samarbete med bolagets forskarnätverk. Målsättningen är att öka metabolismen utan att samtidigt öka risken för biverkningar som påverkar hjärtat. Karo Bio har tillsammans med Bristol-Myers Squibb utvecklat ett koncept för vävnadsselektiva sköldkörtelhormonanaloger. Samarbetet inleddes i oktober 1997. Det har varit mycket produktivt och parterna har tillsammans visat att behandlingen fungerar i djurmodeller. Samarbetet med Bristol-Myers Squibb förlängdes med ett år hösten 2000 och därefter med ytterligare ett år under 2001, då det samtidigt utökades till att även omfatta Molecular Braille®-teknologin. Teknologin är idealisk för selektion och karakterisering av vävnadsselektiva läkemedel och mycket lovande resultat har uppnåtts i projektet.

Bristol-Myers Squibb erlade en kontantinsats när samarbetet inleddes och finansierar Karo Bios forskning inom området metabola sjukdomar som påverkas av substanser som verkar via sköldkörtelhormonreceptorn. Bristol-Myers Squibb kommer att få globala marknadsföringsrättigheter för produkter som utvecklats genom detta samarbete och Karo Bio kommer att få royalty på försäljningen. Karo Bio kommer också att få ytterligare milestonebetalningar när substanserna genomgår olika faser i utvecklingen. Under hösten 2001 inleddes den första av de kliniska prövningarna för behandling av fetma men substansen drogs tillbaka våren 2002 av säkerhetsskäl. Inga biverkningar hade observerats hos djur eller människor men substansens egenskaper kunde ha gett upphov till säkerhetsproblem i ett senare skede av utvecklingen.

En andra generations substanser för kliniska prövningar har utvecklats och forskningssamarbetet förlängdes hösten 2002 med ytterligare sex månader. Andra generationens substanser har inte den första generationens nackdelar.

Marknaden

Eftersom det medicinska behovet vad gäller behandling av fetma i stor utsträckning inte tillgodosetts har ett nytt, säkert och effektivt läkemedel därför en betydande marknadspotential. Den aktuella marknaden för receptbelagda läkemedel för behandling av fetma beräknas uppgå till cirka 1,2 miljarder USD (Lehman Brothers, Pharma Pipeline 2002), men varje år spenderas enbart i USA mer än 30 miljarder USD på olika produkter som hjälper människor att gå ner i vikt.

Interna projekt

Prostatacancer och hormonersättningsterapi utgör två viktiga kliniska indikationer i Karo Bios androgenreceptorprojekt. Ett annat prioriterat projekt i Karo Bios interna pipeline är glukokortikoidreceptorprojektet för behandling av inflammatoriska tillstånd.

ANDROGENRECEPTORER

Hormonersättningsterapi för män

Medvetenheten om att produktionen och den biologiska tillgängligheten på manligt könshormon minskar i takt med åldrandet växer sig allt starkare. Hos kvinnor upphör östrogenproduktionen abrupt efter menopausen, medan processen sker successivt hos män. De potentiellt fördelaktiga effekterna med hormonersättningsterapi för män hålls tillbaka av rädslan för att inducera eller stimulera prostatacancer. Det finns ett tydligt behov av förbättrade läkemedel med androgena effekter som förhindrar utveckling av benskörhet hos män och/eller muskelförsvagning men som även skyddar prostata (HRT för män). En av nackdelarna med de nuvarande läkemedlen är att de inte kan administreras oralt.

Karo Bios kunskap och erfarenhet från utveckling av selektiva läkemedel med nukleära receptorer som målproteiner ger företaget konkurrensfördelar. Karo Bio har exklusiv licens till androgenreceptorn i Europa och inriktar sig för närvarande på framtagning av nya läkemedelssubstanser.

Prostatacancer

Det finns för närvarande flera behandlingsalternativ för prostatacancer och antiandrogener ingår i denna arsenal. Det finns emellertid också utrymme för förbättring av befintliga substanser. Även de bästa antiandrogenerna har låg receptoraffinitet. Den slutliga målsättningen skulle vara att endast påverka prostatan och inte vävnad i exempelvis muskler, ben och CNS. Det finns också andra möjliga användningsområden för androgenreceptorantagonister, vid sidan av prostatacancer. Tunnhårighet hos män (androgenetic alopecia) och kraftig hårväxt i ansiktet (hirsutism) hos kvinnor är två exempel på sådana. Utveckling och syntes av nya antagonister pågår för närvarande.

GLUKOKORTIKOIDRECEPTORN

Inflammatoriska sjukdomar

Glukokortikoiderna är de effektivaste antiinflammatoriska medlen som finns idag, men de har ett antal biverkningar som begränsar användningen av dem. De viktigaste biverkningarna är benskörhet, diabetes, hudatrofi (förtunning av huden), muskelförsvagning samt infektioner. Med ny kunskap om glukokortikoidreceptorns exakta verkningsmekanism verkar det nu vara möjligt att utveckla potenta antiinflammatoriska glukokortikoider som saknar de allvarligaste biverkningarna. Nyckeln till problemets lösning finns att söka i detaljkunskap om receptorns struktur och funktion och tillgång till teknologier som ger möjlighet till utveckling och syntes av substanser som aktiverar receptorns antiinflammatoriska egenskaper utan att aktivera de egenskaper hos receptorn som ger upphov till allvarliga biverkningar. Karo Bios teknologibas, bland annat tredimensionell bestämning av receptorer med olika ligander och Molecular Braille®-teknologi, lämpar sig väl för detta. Karo Bio arbetar för närvarande med utveckling och syntes av nya substanser som har förutsättningar att bli viktiga antiinflammatoriska medel med ett signifikant förbättrat terapeutiskt index.

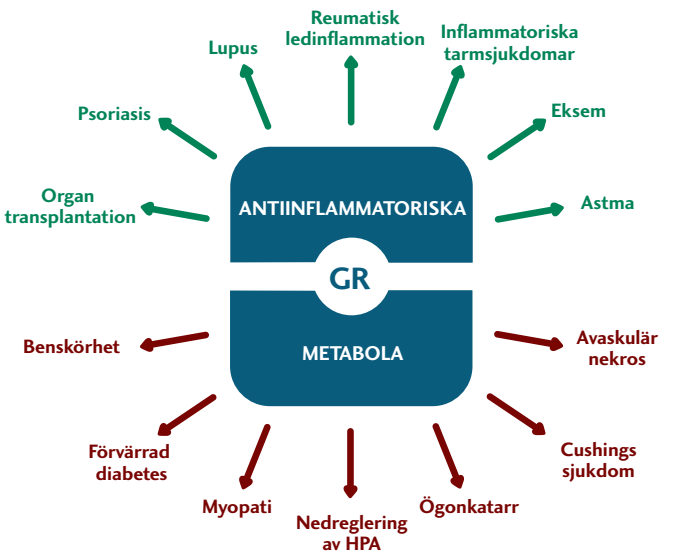
SKÖLDKÖRTELHORMONRECEPTORN

Hudsjukdomar

Hudatrofi är ett tillstånd där huden förtunnas vilket gör att den delvis förlorar sin funktion. Negativa konsekvenser av detta är att det lätt uppstår sår och att läkningsprocessen försämras. Hudatrofi kan uppstå vid topikal behandling med glukokortikoider men kan också bero på åldrande eller solexponering. Atrofierad hud kännetecknas av en markant minskning av kollagen, ett protein som är mycket viktigt för hudens struktur. Karo Bio har tidigare med hjälp av djurmodeller visat att analoger till sköldkörtelhormon, bland annat KB002611, kan återställa kollagenproduktionen (uppmätt som bildningen av prokollagen) efter exponering för starka steroider. Genom en serie amerikanska patent och europeiska patentansökningar har Karo Bio tillgång till en patentportfölj som bland annat omfattar KB002611 för dermatologiska applikationer.

Karo Bio har också kliniska data som tyder på att KB002611 kan användas för att förhindra steroidinducerad hudatrofi och söker en partner för en vidare utveckling av produkten.

GLUKOKORTIKOIDER GER ÖNSKVÄRDA OCH SKADLIGA EFFEKTER



Glukokortoidreceptorn är involverad i ett antal metabola och inflammatoriska svar. Det är därför väsentligt, för att undvika biverkningar, att utveckla läkemedelssubstanser som har antiinflammatoriska effekter men färre biverkningar.

Explorativa studier

För att framgångsrikt kunna upprätthålla ett starkt flöde av nya projekt bedriver Karo Bio omfattande explorativ forskning och utvärderar ständigt nya projekt, inklusive nya behandlingar. Eftersom nukleära receptorer liknar varandra vad gäller struktur och funktion kan Karo Bio snabbt starta nya projekt.

ÖSTROGENRECEPTOR

Östrogenreceptorn har två subtyper, östrogenreceptorn alfa och den nya östrogenreceptorn beta. Karo Bio och samarbetspartners upptäckt av betareceptorn har öppnat nya möjligheter att behandla ett antal sjukdomar. Karo Bio fortsätter att stärka sin ställning på området och förbereder sig för nya samarbeten. Karo Bio förbereder sig nu för nya strategiska samarbeten inom området. Ett stort antal substanser har screenats och lovande klasser av substanser är nu föremål för vidareutveckling. Projektet är i en övergångsfas från explorativ forskning till ett högprioriterat internt projekt och Karo Bio bedömer att möjligheterna för nya samarbeten inom området är goda.

SKÖLDKÖRTELHORMONRECEPTORN

Glaukom

Under hösten 2001 ingick Karo Bio ett avtal med det italienska företaget SIFI angående explorativa studier över möjligheten att behandla glaukom med sköldkörtelhormonanaloger. SIFI är ett bolag med många produkter inom området ögonsjukdomar och har också stor explorativ erfarenhet.

Hjärtarytmi

Det finns ett stort behov av att utveckla nya och säkra läkemedel mot hjärtarytmi. Karo Bios läkemedelskandidat KB130015 har i djurstudier uppvisat egenskaper som ett potentiellt nytt och säkert medel mot hjärtarytmi. Karo Bio letar efter en licenstagare för denna substans och andra generationens substanser.

PPAR- OCH MINERALKORTIKOIDRECEPTORN

PPAR har blivit ett mycket viktigt målprotein för behandling av typ 2 diabetes och är en receptor som ökar känsligheten för insulin. Dessa läkemedel har viktiga egenskaper för behandling av typ 2 diabetes men är också förknippade med biverkningar, som till exempel ödem och viktökning. Genom att använda Molecular Braille®-teknologin och andra teknologier utforskar Karo Bio möjligheten att utveckla läkemedel utan dessa biverkningar.

Arbetet med mineralkortikoidreceptorn är ett exempel på ny verksamhet där tidigare kända nukleära receptorer ingår.

De skadliga effekterna av aldosteron, det hormon som aktiverar mineralkortikoidreceptorn, blir allt tydligare. För mycket aldosteron orsakar högt blodtryck och har negativa effekter på hjärtat. De enda två antimineralkortikoider på marknaden har liten affinitet och uttalade biverkningar genom interaktion med andra nukleära hormonreceptorer. En mineralkortikoid som har en receptorantagonist med stor receptornaffinitet och specificitet förväntas därför få stor klinisk användning.

ORPHANRECEPTORER

Många av de nukleära receptorerna kallas för orphanreceptorer därför att man saknar kunskap om dessa receptorers naturliga hormoner och vitaminer. Det är troligt att det finns fler receptorer som ännu inte har upptäckts. Funktionerna hos de receptorer som upptäckts så här långt behöver även dokumenteras ytterligare. Inom detta område samarbetar Karo Bio med akademiska grupper, en strategi som i hög grad påverkat Karo Bios projektportfölj. Det var i detta program som östrogenreceptorn beta upptäcktes, något som senare låg till grund för samarbetet med Merck & Co., Inc. Upptäckt och karakterisering av lever X-receptorn var ett annat genombrott, vilket utgör hörnstenen i samarbetet med Wyeth Pharmaceuticals inom området åderförkalkning. Karo Bio är fortfarande aktivt på det här området, i samarbete med universitet och högskolor, och framtida aktiviteter kommer bland annat att omfatta ytterligare kartläggning av kända orphanreceptorer samt forskning efter nya receptorer. Karo Bio utforskar också de möjligheter som kunskapen om koaktivatorer för nukleära receptorer ger.

Licensiering av teknologi

BIOKEY®-TEKNOLOGIN

Den BioKey® assay-teknologi som Karo Bio utvecklat tillhandahåller en lösning som gör det möjligt att utveckla och genomföra HTS-kompatibla testmetoder när detaljerad biokemisk information saknas om målproteinet. BioKey®-prober kan också användas för att validera att hämning av den biokemiska funktionen hos ett målprotein ger önskad fysiologisk effekt på en cell. Denna teknologi tillhandahåller den unika möjligheten att avlägsna de flesta flaskhalsarna inom den läkemedelsframtagning som har sitt ursprung i generering av målproteiner från genomforskning.

Förutom målproteiner med okänd funktion lämpar sig BioKey®-metoden i högsta grad för målproteiner som är svåra att testa med hjälp av traditionella HTS-metoder. I fråga om många validerade målproteiner finns det biokemiska tester men de kan inte formas till en HTS-kompatibel screening. BioKey®-metoden kan användas som en HTS-screening och den småskaliga, biokemiska testningen kan användas för att bekräfta inhibitorernas aktivitet vad gäller denna viktiga grupp målproteiner. Därför kan användningen av BioKey®-metoden betydligt förkorta den tid som krävs för ett läkemedelsutvecklingsprogram för dessa viktiga och ofta avgörande målproteiner.

BioKey®-prober kan också användas som verktyg för målproteinvalidering med två metoder. BioKey®-prober kan föras in i celler för att visa på en försvagad funktion hos målproteinerna. Vid den andra metoden för målvalidering används BioKey®-prober för att snabbt identifiera substanser med liten molekylvikt genom HTS. Dessa substanser används som målproteinets ”farmakologiska validatorer”. Följaktligen medger BioKey®-teknologin en snabb utveckling av både valideringsverktyg och HTS-kompatibla screeningsmetoder.

BioKey®-teknologins konkurrensfördelar

- BioKey®-metoder identifierar molekylära substanser som binder till biologiskt relevanta platser och hämmar målproteinfunktionen.
- Utvecklingen av en HTS-metod kräver inte kunskap om den biokemiska funktionen hos ett målprotein.
- Identifieringsprocessen med BioKey®-prober kan genomföras parallellt, vilket gör det möjligt att utveckla testmetoder för flera målproteiner samtidigt.
- HTS-kompatibla BioKey®-metoder kan användas på målproteiner med okänd funktion.
- Målproteiner som är svåra att screena med traditionella HTS-metoder kan screenas med hjälp av BioKey®-metoder.
- Vanliga HTS-format kan användas för alla BioKey®-metoder oavsett målprotein.
- BioKey®-prober och substanser som identifierats med BioKey®-metoder kan användas för att validera målproteiner.

Karo Bios egen BioKey®-teknologi används för validering och screening av många olika typer av målproteiner, bland annat målproteiner som identifierats genom genomforskning och sådana som det är svårt eller till och med omöjligt att genomföra screening på med traditionella storskaliga metoder. Denna innovativa teknologi används inom Karo Bios interna program för läkemedelsframtagning avseende nukleära receptorer och i licensieringsavtal med läkemedels- och bioteknikföretag.

Validering av målproteiner genomförs på proteinnivå snarare än på DNA- eller RNA-nivå.

Patentansökningar gällande BioKey®-teknologin för identifiering av nya substanser har lämnats in för alla stora marknader, till exempel Europa, USA och Japan.

BioKey®-teknologin används internt men licensieras också när den används i områden utanför fältet nukleära receptorer.

Karo Bio har ingått avtal där Bolaget utlicensierar teknologi, bland annat till Aventis Pharma, Bayer AG, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., GPC Biotech, NovImmune S.A., och Serono International S.A.

Personal och organisation

Företagets vision omfattar förväntningar och engagemang vad gäller framgångar för företaget.

VÅRA ANSTÄLLDA

Karo Bio är en dynamisk arbetsplats. Det är där forskning i frontlinjen möter en konkurrenskraftig läkemedelsindustri. Företaget drar till sig välutbildade, kompetenta medarbetare på båda enheterna i Sverige och USA, vilka spelar en viktig roll vad gäller Karo Bios hittillsvarande och framtida utveckling genom att bidra till att företagets visioner förverkligas.

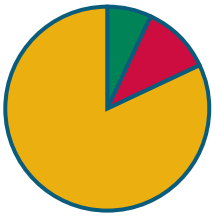
Karo Bios forskningsverksamhet har en bred kompetens inom kemi och biologi, bland annat läkemedelskemi, datorstödd läkemedelsdesign, strukturbiologi, proteinbiokemi, molekylärbiologi, cellbiologi och screening. Projektledare, som har dubbelt ansvar genom att arbeta nära linjechefer och strategiska samarbetspartners, använder både interna och externa resurser samt från företagets omfattande akademiska nätverk. Karo Bios samarbete med partners sker genom utvalda projektgrupper vilket är nödvändigt för fortsatt framgång.

Ledningsgruppen, under ledning av företagets verkställande direktör, har ansvar för företagets utveckling, strategiprioriteringar samt nya affärsmöjligheter. Koncernfunktionerna omfattar Marketing & Business Development, Finance, Human Resources samt Investor Relations, vilka alla leds av grupper med medlemmar från båda enheterna. Verkställande direktören leder alla gruppaktiviteter och har stöd av cheferna för forskning och utveckling i Sverige och i USA. Chefen för forskning och utveckling i USA har även det övergripande ansvaret för lokala frågor i sin roll som chef för den amerikanska verksamheten.

KOMPENSATIONS-, KOMPETENS- OCH LEDARSKAPSUTVECKLING

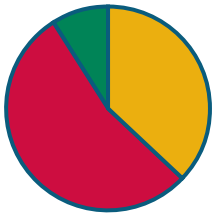
Eftersom de anställda utgör Karo Bios viktigaste resurs gör Karo Bio sitt yttersta för att utverka löneersättningar som är i nivå med konkurrenternas. Vid Karo Bios bägge enheter sätts årliga mål för och genomförs utvecklingssamtal med alla anställda som en grund för lönesättning samt personlig och professionell utveckling. Karriärplanering har varit en prioriterad aktivitet under 2002 i ett omfattande program som fokuserats på ledarskaps- och kommunikationsträning.

PERSONALOMSÄTTNING



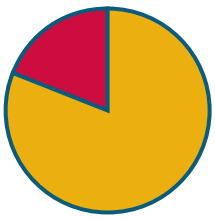
- Anställda 1 januari 2002
- Nyanställda 11%
- Avgående 7%

UTBILDNINGSNIVÅ



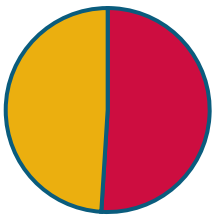
- Doktorsexamen 37%
- Universitetsutbildning 54%
- Övriga 9%

FÖRDELNING AV BEFATTNINGAR



- Forsknings-organisation 81%
- Övriga 19%

KÖNSFÖRDELNING



- Män, 49%
- Kvinnor, 51%

Kvalitetskontroll och miljö

KARO BIOS SAMHÄLLSANSVAR

Karo Bio strävar hela tiden efter kvalitet inom alla delar av verksamheten. Det innebär att vi upprätthåller högsta möjliga kvalitet, både i verksamheten - forskning och resultat - och inom övriga områden som påverkas av bolagets verksamhet.

Karo Bios verksamhet har också sociala effekter, vid sidan av utvecklingen av ny kompetens och nya läkemedel. Karo Bio samverkar också med samhället utanför i egenskap av arbetsgivare, genom att man hanterar känsliga substanser och produkter och fungerar som partner till den akademiska världen.

Karo Bios målsättning är att förbättra människors hälsa genom att utveckla behandlingar för folksjukdomar. Detta är en ädel målsättning, som naturligtvis medför att Karo Bio måste se till att bolagets dagliga verksamhet i möjligaste mån får positiv - istället för negativ - inverkan på omvärlden.

Miljöpåverkan

Alla företag använder i viss utsträckning naturresurser. Detta gäller naturligtvis även ett forskningsföretag som inte har egen produktion. Karo Bio arbetar dagligen med kemiska substanser och mikroorganismer. Säkerhet, kvalitet och reglerade arbetsmetoder krävs för att skydda den inre arbetsmiljön och minimera effekten på natur och miljö.

Inom organisationen finns ett antal säkerhets- och miljöfunktioner som inrättats för att säkerställa att Karo Bio uppfyller befintliga regler och bestämmelser, likaväl som bolagets egen miljömålsättning. Avyttringen av farligt avfall och kemiska produkter sker i samarbete med professionella entreprenörer som ser till att avfallshanteringen sköts på bästa möjliga sätt.

Karo Bios miljöprogram förbättras hela tiden, men vi måste anstränga oss ännu hårdare för att uppfylla och säkerställa Karo Bios målsättning inom miljöområdet. Det första steget är att implementera en detaljerad översikt över vilka krav som finns, och därefter utveckla verktyg för utvärdering och kvalitetssäkring av framtida miljöåtgärder.

Forskning - ett stort ansvar

Karo Bio bedriver ledande bioteknologisk forskning. Ny kunskap om den mänskliga kroppen och dess funktion har producerats med en hastighet som tidigare inte kunnat föreställas. Genom kartläggningen av det mänskliga genomet har erhållits en i stort sett fullständig bild av människans genetiska sammansättning.

Avancerad forskning för också med sig ansvar. Mycket forskning utförs i samarbete med akademiska institutioner, som exempelvis Karolinska Institutet i Sverige. Det ger tillgång till akademisk forskning med stora resurser och en omfattande kunskapsbank. När Karo Bio har säkerställt ett patent är policyn att alltid publicera resultatet i den mån detta är möjligt och relevant för att förmedla information om viktiga upptäckter till andra forskare.

Genetik, stamceller och djurtester

Vetenskapliga frågor blir ofta föremål för samhällsdebatt ur ett etiskt perspektiv, till exempel genteknik och djurförsök.

Karo Bios forskning är i huvudsak koncentrerad på nukleära receptorer som målproteiner för utveckling av läkemedel. Kunskapen om det mänskliga genomet och cellernas utveckling i människan är en förutsättning för att kunna förstå och avgöra om potentiella läkemedelssubstanser har förmåga att påverka förloppet för olika sjukdomar.

Karo Bio använder ofta genetiskt modifierade mikroorganismer i sin forskning inom läkemedelsframtagning. De processer och substanser som Karo Bio använder i sin forskning har dock ingenting att göra med genetisk manipulation eller kloning av människor.

Upptäckten och utvecklingen av läkemedel styr användningen av djur vid test av substansernas säkerhet och verkan. Karo Bio arbetar aktivt för att minska antalet djurförsök. Genom att utveckla teknologier där många tester istället utförs på kultiverade celler, exempelvis i form av Tissue Profiling™-teknologi, har andelen djur som används under forskningsfasen drastiskt kunnat minskas. De djurförsök som trots allt blir nödvändiga utförs alltid av professionella samarbetspartners.

Riskhantering och känslighetsanalys

Karo Bio är, liksom alla affärsföretag, utsatt för olika risker vilka förändras under tiden. Relevanta risker i Karo Bios fall kan delas upp i affärsrisker och finansiella risker.

AFFÄRSRISKER

Risker i samband med läkemedelsutveckling

Läkemedelsutveckling är förknippad med hög risk och statistiskt är det endast drygt 10 procent av substanserna som når marknaden. Den genomsnittliga kostnaden för att utveckla ett nytt läkemedel är i storleksordningen 800 MUSD (BioCentury 11 mars, 2002), vilket innebär att icke vinstgivande bioteknikföretag måste leta efter samarbetspartners för klinisk utveckling. Karo Bio inleder samarbeten redan under läkemedlets framtagningsfas i motsats till många andra bioteknikföretag, vilka tar substanserna genom de tidiga stadierna i den kliniska utvecklingen i avsikt att skapa ett värde för samarbeten i de senare utvecklingsskedena.

Karo Bio har på ett framgångsrikt sätt skapat värden i sina samarbeten om läkemedelsutveckling, eftersom företaget har tillgång till ledande teknologier, innovativa kliniska koncept och starka patent och varumärken. Tack vare Karo Bios strategi att tidigt inleda samarbeten, tar Karo Bios partners på sig ekonomi- och verksamhetsansvaret för utvecklingen, vilket innebär att Karo Bio kan driva många projekt och samarbeten samtidigt. Det ökar företagets möjligheter att nå ut på marknaden med en substans.

Samarbeten i ett tidigt skede ger också Karo Bio ovärderlig kompetens från sina partners för den sena prekliniska och tidiga kliniska utvecklingen, vilket är mycket viktigt för att de kliniska prövningarna i slutskedet skall lyckas.

Utvecklingsriskerna minskas ytterligare genom en fokusering på nukleära receptorer som målproteiner för utveckling för läkemedel. Karo Bio prioriterar projekt i vilka det finns principstöd för att det kliniska konceptet och substanserna kommer att fungera på människor.

Konkurrens

Karo Bio letar efter partners med ett strategiskt engagemang inom samarbetsområdet. Karo Bio undviker, så långt det är möjligt, att delta i samarbeten som utgör partnerns reservstrategier för mer avancerade projekt. Denna konkurrens undviks bäst genom att bilda samarbeten för unika kliniska koncept och genom att säkerställa omfattande resursåtaganden från partnerns sida.

Det förekommer alltid konkurrens från andra bioteknikföretag och Karo Bios strategi för att ligga i framkanten är att upprätthålla sin starka ställning vad gäller de patent och varumärken som företaget utvecklat under en 15-års period samt genom att behålla sin ledande position med avseende på teknologier för läkemedelsutveckling och innovativa koncept för behandling av sjukdomar.

Förutsättningen för Karo Bios affärsmodell är att förbli i framkanten inom området nukleära receptorer och läkemedelsframtagning. För att minska risken för att tappa sin ställning fokuserar Karo Bio på nyckelreceptorer och fortsätter att skapa teknologier samt patent och varumärken kring dessa receptorer. Detta uppnås i stor utsträckning genom intern utveckling men också genom externa samarbeten med några av de ledande forskarna på området. Karo Bio arbetar också i stor omfattning med så kallade vetenskapliga råd för att säkerställa att de kliniska strategierna och koncepten är unika och för att möta nya kliniska behov.

FINANSIELLA RISKER OCH KÄNSLIGHETSANALYS

Karo Bios finanspolicy fastställer ansvarsfördelningen för finansverksamheten, vilka finansiella risker företaget är villigt att ta samt riktlinjer för hur sådana risker skall minskas och hanteras. Policyn, som varje år är föremål för genomgång och godkännande av Karo Bios styrelse, har utformats för kontroll och hantering av följande risker.

- Valutarisk
- Finansieringsrisk
- Likviditetsrisk
- Ränterisk
- Kreditrisk i placeringar

Den finansiella riskhanteringen är centraliserad i företaget och är finansdirektörens ansvar.

Valutarisk

Förändringar i valutakurser påverkar Karo Bios resultat och egna kapital på olika sätt:

- Resultatet påverkas när intäkter och kostnader är denominerade i olika valutor - transaktionsrisk.
- Resultatet påverkas när tillgångar och skulder är denominerade i olika valutor - omräkningsrisk.
- Resultatet påverkas när utländska dotterbolags resultaträkningar räknas om till svenska kronor - omräkningsrisk.
- Eget kapital påverkas när utländska dotterbolags balansräkningar räknas om till svenska kronor - omräkningsrisk.

Operativa risker

Karo Bio är verksamt i en internationell bransch. Det mesta av koncernens intäkter är denominerade i US dollar och cirka femtio procent av kostnaderna uppstår i svenska kronor. Återstoden av Karo Bios kostnader är till övervägande delen denominerad i US dollar, men också i euro, engelska pund samt danska och norska kronor. Detta leder till en betydande exponering för valutafluktuationer, en kombina-

tion av både omräknings- och transaktionsrisker. Karo Bios rapportvaluta är svenska kronor.

Diagrammet visar effekten på Karo Bios intäkter och rörelseresultat, om den svenska kronan stärks med 10 procent. Därvid har både omräknings- och transaktionsrisker beaktats. Den totala effekten på rörelseresultatet skulle vara -6 MSEK.

Företagets nuvarande finanspolicy stipulerar att kassaflödesexponeringen skall säkras. Valutakurssäkring åstadkoms främst genom terminskontrakt. Mellan 50 och 90 procent av prognostiserade kassaflöden under en tolvmånadersperiod skall säkras. I detta avseende måste det finnas en viss nivå av säkerhet för att beakta möjliga transaktioner och dithörande kassaflöden. Kontrakterade kassaflöden, som till exempel forskningsfinansiering enligt samarbetsavtal, säkras för avtalsperioden om upp till 36 månader. Emellertid säkras inte mer än 50 procent av kontrakterade kassaflöden för att ta hänsyn till framtida kostnader hänförliga till valutaflöden. Effekten av policyn är att inverkan från valutafluktuationer fördröjs.

Vid årsslutet uppgick det totala nominella värdet på existerande terminsaffärer till 19 MSEK, med en genomsnittlig återstående livslängd om åtta månader. Orealiserade vinster på dessa kontrakt uppgick till 3 MSEK vid årsskiftet. Terminsaffärer som förföll under 2002 påverkade rörelseresultatet med -2 MSEK.

Valutaeffekt 2002 på (MSEK)

Valuta	Intäkter	Rörelse-resultat
USD	-15	-8
Övriga	-	2
Totalt	-15	-6

Effekt på koncernens intäkter och rörelseresultat, före säkringstransaktioner, om den svenska kronan stärks med 10 procent.

Omräkning av utländska dotterbolags räkenskaper
Koncernredovisningen påverkas av valutafluktuationer när utländska dotterbolags resultaträkningar och balansräkningar räknas om till svenska kronor för att inkluderas i Karo Bios koncernredovisning. Det är företagets policy att inte säkra en sådan exponering. Eget kapital belastades med 4 MSEK under 2002 på grund av sådana valutakursdifferenser.

Finansiella risker
Valutarisker i finansiella flöden som kan hänföras till skulder och investeringar minskas genom att placeringar görs i svenska kronor, såvida inte en placering i utländsk valuta skulle utgöra säkring för en befintlig exponering.
Karo Bios skulder som klassificeras som finansiella i rapporteringshänseende består av en koncernintern skuld från moderbolaget till Karo Bio USA, Inc. och en skuld till Duke University. Koncernmellanhavandet är inte säkrat. Skulden till Duke University beaktas genom att betalningarna inkluderas i det prognostiserade operativa kassaflödet och är i övrigt inte valutasäkrad. Följaktligen leder valutaomräkningen av dessa skulder till valutakursvinster i finansnettot uppgående till 6 MSEK under 2002.

Finansieringsrisk
Risken att företaget inte kommer att ha kontinuerlig tillgång till nödvändig finansiering definieras som finansieringsrisk. Från tid till annan har företaget anskaffat ytterligare kapital på kapitalmarknaden för att säkerställa tillräckliga medel med avseende på företagets verksamhet och stabilitet.

Likviditetsrisk
Likviditetsrisken avser risken för att företaget inte har tillräckliga medel tillgängliga för att betala kortfristiga förutsedda eller oförutsedda utgifter. Risken är förknippad med tillgång och förfallostruktur avseende kortfristiga placeringar och risken att det inte finns någon marknad för ett specifikt instrument som företaget önskar avyttra. Likviditetsrisken hanteras genom att strukturera förfallodagar på placeringar baserat på kassflödesprognoser och också genom att begränsa placeringar i obligationer med låg likviditet på andrahandsmarknaden.

Ränterisk
Ränterisk är risken för att en ränteförändring får en negativ effekt på värdet hos räntebärande tillgångar. Enligt policyn hanteras ränterisken genom att göra placeringar med varierande villkor och förfallodagar.

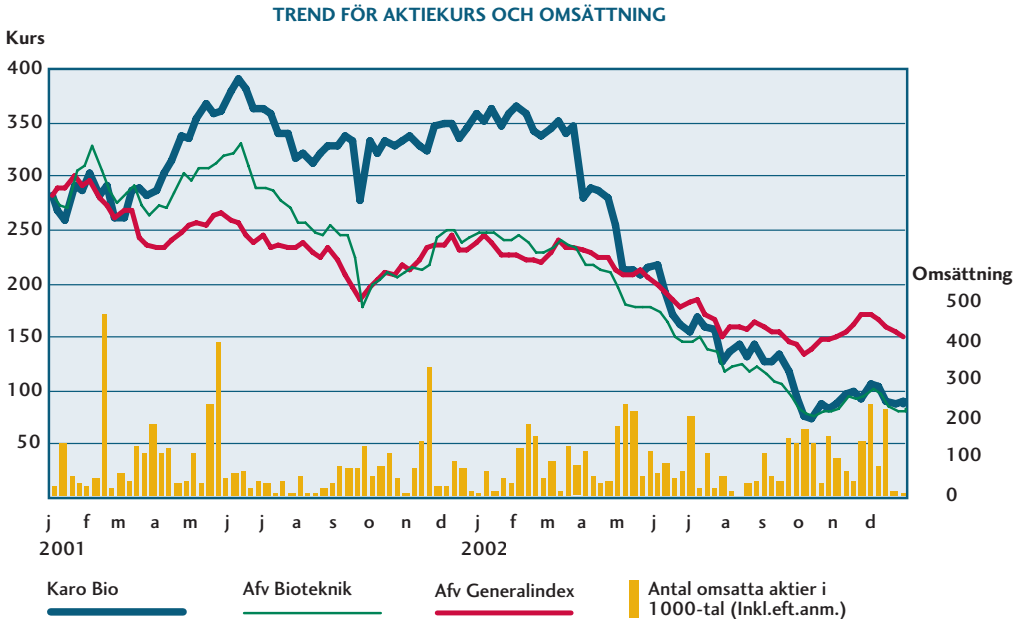
Kreditrisk i placeringar
Kreditrisk avser risken för att Karo Bio inte erhåller betalning för en placering. Kreditrisken delas upp i emittentrisk och motpartsrisk.

Emittentrisk är risken för att värdepappren, som Karo Bio har i sin ägo, förlorar sitt värde på grund av att emittenten inte kan uppfylla sina åtaganden i form av räntebetalningar och betalning på förfallodagen.

Motpartsrisk är risken att den part som Karo Bio köper värdepapper från eller säljer värdepapper till inte kan tillhandahålla värdepapper eller göra betalningar enligt vad som har överenskommits.

I policyn hanteras kreditrisken genom att reglera vilka parter Karo Bio får göra affärer med och vilken kreditvärdighet som krävs för placeringar.

Karo Bios aktie- och ägarstruktur



Karo Bio är noterat på Stockholmsbörsens O-lista sedan den 3 april 1998.

AKTIEKAPITAL

Antalet aktier ökade 2002 med 26 586 genom utnyttjande av teckningsoptioner.

Bolagets aktiekapital uppgick vid årets utgång 2002 till 60 263 285 SEK fördelat på 12 052 657 aktier med ett nominellt värde på 5 SEK. Därutöver fanns teckningsoptioner motsvarande 358 777 aktier utestående, av vilka 18 777 teckningsoptioner avser förvärvet 2000 av Karo Bio USA, Inc. och 340 000 teckningsoptioner avser Incitamentsprogram 2001 i enlighet med beslut på bolagsstämman i april 2001.

TREND FÖR AKTIEKURS OCH OMSÄTTNING

Under 2002 sjönk Karo Bios aktiekurs från 355 SEK till 85 SEK, en minskning med 76 procent. Under samma period sjönk Affärsvärldens generalindex (AFGX) med 37 procent och dess bioteknikindex sjönk med 67 procent. Vid utgången av 2002 uppgick Karo Bios börsvärde till 1 024 MSEK jämfört med 4 269 MSEK vid årets början.

Karo Bio-aktien introducerades till en kurs på 92 kronor, vilket motsvarar ett totalt börsvärde om 725,6 MSEK. Introduktionsdagens slutkurs var 134 kronor.

Under 2002 omsattes 4 621 239 Karo Bio-aktier på Stockholmsbörsen, motsvarande en omsättningshastighet på 36 procent jämfört med 122 procent som genomsnitt för Stockholmsbörsen.

BETAVÄRDE

Karo Bio-aktien hade den 31 december 2002 ett betavärde på 1,24 baserat på senaste betalkurs varje börsdag sedan börsintroduktionen den 3 april 1998. Om en aktie följer börsindex blir betavärdet 1,0. Ett högre värde indikerar större kursrörlighet än börsgenomsnittet.

KAPITALMARKNADSAKTIVITETER

Karo Bio tar en aktiv roll på kapitalmarknaden genom att organisera kapitalmarknadsaktiviteter och delta i andra aktiviteter anordnade av banker och branschorganisationer mm. Under 2002 höll Karo Bio två kapitalmarknadsdagar, en i Stockholm i mars och en i London i maj. Bolaget deltog i mer än 30 aktiviteter anordnade av andra arrangörer.

UTDELNINGSPOLITIK

Karo Bio har inte lämnat utdelning sedan bolaget grundades 1987. Styrelsen har inte för avsikt att föreslå någon utdelning förrän bolaget erhåller betydande royaltyintäkter eller på annat sätt genererar goda vinster och kassaflöden.

ÄGARSTRUKTUR PER 31 DECEMBER 2002

Aktieinnehav antal aktier	Antal aktieägare	Andel i % av aktieägare	Antal aktier	Andel i % av aktiekapital
1 - 500	3 366	85,5	405 706	3,4
501 - 1 000	225	5,7	192 781	1,6
1 001 - 10 000	228	5,8	751 075	6,2
10 001 - 50 000	76	1,9	1 740 294	14,4
50 001 - 100 000	13	0,3	900 239	7,5
100 001 -	32	0,8	8 062 562	66,9
Totalt	**3 940**	**100,0**	**12 052 657**	**100,0**

DE STÖRSTA AKTIEÄGARNA PER 31 DECEMBER 2002

Ägare	Antal aktier	Andel av kapital & röster, %
Alecta Pensionsförsäkring	1 193 267	9,9
Claesson, Johan	854 441	7,1
Handelsbanken	660 662	5,5
Fjärde AP-Fonden	405 800	3,4
Tredje AP-Fonden	380 500	3,2
Skandia	334 134	2,8
Sjätte AP-Fonden	313 804	2,6
Fidelity	286 350	2,4
Royal Trust London	279 175	2,3
Robur	270 810	2,2
Baxter Family	265 690	2,2
Catella	250 000	2,1
Karo Bio anställda	695 179	5,8
Övriga	5 862 845	48,5
Totalt	**12 052 657**	**100,0**

INVESTMENTBANKER SOM FÖLJER KARO BIO-AKTIEN

Investmentbank	Analytiker/Stad
ABG Securities	Ingemar Kihlström, Stockholm
Alfred Berg / ABN AMRO	Mattias Häggblom, Stockholm
D. Carnegie	Angelica Fatourous, Stockholm
Dresdner Kleinwort Benson	Shawn Manning, London
Handelsbanken	Susanna Urdmark, Stockholm
Lehman Brothers International	Ed Godber, London
Morgan Stanley	Daniel Mahony, London
Nordea Securities	Stefan Wikholm, Stockholm
Nordisk Fondkommission	Conny Granelli, Stockholm
Swedbank Markets	Martin Sikorski, Stockholm

Källa: VPC AB och information från aktieägare. Aktieinnehav inkluderar familj och aktier ägda genom bolag.

AKTIEKAPITALETS UTVECKLING

År	Transaktion	Ökning i antal aktier	Ackumulerat antal aktier	Totalt aktie-kapital (SEK)	Emissionsbelopp (SEK)[1]
	Kapitalstruktur 1 januari 1998	-	3 943 586	39 435 860	-
1998	Aktiesplit 2:1	3 943 586	7 887 172	39 435 860	-
1998	Nyemission utan företräde	1 050 000	8 937 172	44 685 860	96 600 000
1998	Nyemission utan företräde[2]	240 000	9 177 172	45 885 860	22 080 000
2000	Apportemission	2 206 198	11 383 370	56 916 850	699 759 830[3]
2000	Riktad nyemission	600 000	11 983 370	59 916 850	196 868 448
2000	Utnyttjande av teckningsoption	15 731	11 999 101	59 995 505	78 655
2001	Utnyttjande av teckningsoption	26 970	12 026 071	60 130 355	134 850
2002	Utnyttjande av teckningsoption	26 586	12 052 657	60 263 285	132 930

[1] Netto efter förekommande transaktionskostnader.

[2] Till följd av övertilldelningsoption.

[3] Apportemission, inget kontant emissionbelopp.

Femårsöversikt

(MSEK om ej annat anges)			KONCERNEN		
RESULTATRÄKNING	**1998**	**1999**	**2000**[1]	**2001**	**2002**
Nettoomsättning	78,0	88,0	100,6	136,9	177,7
Administrationskostnader	-17,0	-18,3	-35,9	-58,7	-54,7
Forsknings- och utvecklingskostnader	-74,1	-90,5	-126,9	-160,6	-175,6
Övriga rörelseintäkter och rörelsekostnader[2]	-0,6	-2,1	-0,3	-10,1	-6,2
Rörelseresultat före goodwillavskrivning	-13,7	-22,9	-62,5	-92,5	-58,8
Goodwillavskrivning	-5,2	-5,2	-162,9	-241,8	-241,8
Rörelseresultat	-18,9	-28,1	-225,4	-334,3	-300,6
Resultat från finansiella poster	9,0	7,4	12,1	13,4	16,1
Resultat efter finansiella poster	-9,9	-20,7	-213,3	-320,9	-284,5
BALANSRÄKNING					
Licenser och liknande rättigheter	0,7	0,6	0,5	23,7	13,8
Goodwill	36,1	30,9	577,9	336,1	94,4
Inventarier	18,1	17,2	24,7	38,8	30,1
Summa anläggningstillgångar	54,9	48,7	603,1	398,6	138,3
Övriga omsättningstillgångar	12,0	9,0	13,6	7,4	11,0
Kassa och bank samt kortfristiga placeringar	209,1	187,8	329,0	282,3	201,1
Summa omsättningstillgångar	221,1	196,8	342,6	289,7	212,1
Summa tillgångar	**276,0**	**245,5**	**945,7**	**688,3**	**350,4**
Eget kapital	218,6	197,9	881,6	557,7	269,1
Långfristiga skulder	-	-	-	13,9	8,1
Kortfristiga skulder	57,4	47,6	64,1	116,7	73,2
Summa skulder och eget kapital	**276,0**	**245,5**	**945,7**	**688,3**	**350,4**
KASSAFLÖDESANALYS					
Kassaflöde från den löpande verksamheten	-16,2	-15,3	-20,8	-11,9	-70,9
Kassaflöde från investeringsverksamheten	-12,4	-5,9	-27,2	-34,9	-10,3
Operativt kassaflöde	**-28,6**	**-21,2**	**-48,0**	**-46,8**	**-81,2**
Kassaflöde från finansieringsverksamheten	110,7	-	189,1	0,1	0,1
Årets kassaflöde	**82,1**	**-21,2**	**141,1**	**-46,7**	**-81,1**
NYCKELTAL					
Eget kapital	218,6	197,9	881,6	557,7	269,1
Avkastning på eget kapital, %	-4,5	-10,4	-24,2	-57,5	-105,7
Avkastning på sysselsatt kapital, %	-4,7	-11,0	-64,8	-113,7	-141,5
Rörelsemarginal före goodwillavskrivning, %	-17,6	-26,0	-60,4	-67,6	-33,1
Rörelsemarginal, %	-24,2	-31,9	-222,3	-244,4	-169,2
Vinstmarginal, %	-12,7	-23,5	-212,0	-234,6	-160,1
Soliditet, %	79,2	80,6	93,2	81,0	76,8
Räntebärande tillgångar (netto)	209,1	187,8	329,0	282,3	201,1
Investeringar i licenser och liknande rättigheter	-	-	-	10,7	5,1
Nettoinvesteringar i inventarier	12,4	5,9	9,0	24,2	5,3
Genomsnittligt antal anställda	72	80	115	122	133
Varav verksamma inom forskningen	63	71	96	102	107

[1] Inkluderar Karo Bio USA, Inc. från och med maj 2000. Se även not 20.
[2] Vinster och förluster från transaktioner i utländsk valuta inkluderas i övriga rörelseintäkter respektive övriga rörelsekostnader från och med räkenskapsåret 2000.

DATA PER AKTIE (SEK)[1]	1998	1999	KONCERNEN 2000	2001	2002
Resultat per aktie					
- genomsnittligt antal aktier	-1,11	-2,25	-19,51	-26,70	-23,62
- antal aktier vid årets slut	-1,08	-2,25	-17,78	-26,69	-23,60
Operativt kassaflöde per aktie					
- genomsnittligt antal aktier	-3,21	-2,31	-4,39	-3,89	-6,74
- antal aktier vid årets slut	-3,12	-2,31	-4,00	-3,89	-6,74
Eget kapital per aktie, årets slut	23,82	21,57	73,47	46,37	22,33
Börskurs vid årets slut	88,00	123,00	295,00	355,00	85,00
Börskurs/eget kapital per aktie vid årets slut, %	369	570	402	766	381
ANTAL AKTIER (miljoner)[1]					
Genomsnittligt antal aktier	8,9	9,2	10,9	12,0	12,0
Genomsnittligt antal aktier, inklusive teckningsoptioner	8,9	9,2	11,0	12,3	12,4
Antal aktier vid årets slut	9,2	9,2	12,0	12,0	12,1
Antal aktier vid årets slut, inklusive teckningsoptioner	9,2	9,2	12,2	12,4	12,4

[1]De utställda teckningsoptionerna innebär ingen utspädning, eftersom en konvertering till aktier skulle medföra en förbättring av resultatet och kassaflöde per aktie för respektive år.

Definitioner

Avkastning på eget kapital	Resultat efter finansiella poster i procent av genomsnittligt eget kapital.
Avkastning på sysselsatt kapital	Resultat efter finansiella poster i procent av summan av genomsnittligt eget kapital och räntebärande skulder.
Rörelsemarginal före goodwillavskrivning	Resultat före avskrivning av goodwill i procent av nettoomsättningen.
Rörelsemarginal	Rörelseresultat i procent av nettoomsättningen.
Vinstmarginal	Årets resultat i procent av nettoomsättningen.
Soliditet	Eget kapital i procent av balansomslutningen.
Räntebärande tillgångar (netto)	Kassa och bank samt kortfristiga placeringar.
Nettoinvesteringar i inventarier	Investeringar i inventarier efter avyttringar.
Operativt kassaflöde	Kassaflöde från den löpande verksamheten och investeringsverksamheten.
Resultat per aktie	Årets resultat per aktie enligt nedan.
Kassaflöde per aktie	Operativt kassaflöde per aktie enligt nedan.
Eget kapital per aktie	Eget kapital per aktie enligt nedan.
Börskurs/eget kapital per aktie	Börskurs i procent av eget kapital per aktie.
Genomsnittligt antal aktier	Vägt genomsnitt av antal aktier utestående under året.
Genomsnittligt antal aktier, inklusive teckningsoptioner	Vägt genomsnitt av antal aktier, inklusive teckningsoptioner, utestående under året.
Antal aktier vid årets utgång	Antal aktier utestående vid årets utgång.
Antal aktier vid årets utgång, inklusive teckningsoptioner	Antal aktier, inklusive teckningsoptioner, utestående vid årets utgång.

Styrelse & revisorer

Per-Olof Mårtensson (1937), Höganäs
Ordförande sedan 2000
Invald 1994
Verkställande direktör Karo Bio AB1991-2000
Övriga styrelseuppdrag: BioInvent International AB (ordförande),
Maxim Pharmaceuticals Inc., Photocure a/s (vice ordförande) med flera.
Aktier i Karo Bio: 85 116

Bertil Hållsten (1932), Saltsjö-Boo
Invald 1994
Ph.D.
Aktier i Karo Bio: 14 000

Björn Nilsson (1956), Sollentuna
Invald 2001
Ph.D.
Verkställande direktör Karo Bio AB
Övriga styrelseuppdrag: BioInvent International AB
Aktier i Karo Bio: 1 000
Optioner i Karo Bio: 20 000

Leon E. Rosenberg (1933), Princeton, New Jersey, USA
Invald 2000
M.D., Ph.D.
Professor, Princeton University
Övriga styrelseuppdrag: Lovelace Respiratory Research Institute, Research!America,
Association for Patient Oriented Research, Pharmaceutix, Ltd.,
Medicines for Malaria Venture, Cellular Genomics, Inc.
Aktier i Karo Bio: 1 754

Kaija Saarimäki (1953), Tullinge
Invald 1994
Assistant, Investor Relations & Corporate Communications
Anställdas representant
Aktier i Karo Bio: 6 400
Optioner i Karo Bio: 410

Dana Fowlkes (1950), Chapel Hill, NC, USA
Invald 2000
M.D., Ph.D.
Övriga styrelseuppdrag: General Partner,
Bio Vista Capital, LLC.
Aktier i Karo Bio: 458 863
Optioner i Karo Bio: 5 000

Lars Ingelmark (1949), Halmstad
Invald 1999
Senior Vice President, Chef Investeringsområde Life Science, Sjätte AP-Fonden.
Övriga styrelseuppdrag: Scandinavian Life Science Venture (ordförande),
Svensk Våtmarksfond (ordförande), Biora AB, Capio AB, Mölnlycke Health Care AB m.fl.
Aktier i Karo Bio: 2 000

Dan Sten Olsson (1947), Göteborg
Invald 1995
Verkställande Direktör för Stena AB
Övriga styrelseuppdrag: Stena Line AB (ordförande),
övriga företag i Stenasfären och Sveriges Redareförening.
Aktier i Karo Bio: 129 278
Aktierna ägs av Stena AB som kontrolleras av Dan Sten Olsson.

Bo Carlsson (1958), Stockholm
Invald 1997
Project Manager
Anställdas representant
Aktier i Karo Bio: 4 361
Optioner i Karo Bio: 2 000

REVISORER

Öhrlings PricewaterhouseCoopers AB.
Huvudansvarig revisor: Claes Dahlén (1950), Sollentuna.
Auktoriserad revisor.
Revisor i Karo Bio sedan 2001.

Angivna antal aktier i Karo Bio avser den 31 januari 2002 och inkluderar även familj och innehav via bolag.

Suppleanter & ledande befattningshavare

SUPPLEANTER

John D. Baxter (1940), San Francisco, California, USA
Invald 1999
M.D., Ph.D.
Konsult och initiativtagare till Karo Bio AB
Professor of Medicine, University of California, San Francisco, USA
Övriga styrelseuppdrag: SciClone Pharmaceuticals Inc., Calhoun Vision Inc., och One Touch Technologies.
Aktier i Karo Bio: 265 690

Per Otteskog (1947), Solna
Invald 1994
Ph.D.
Senior Vice President Karo Bio
Aktier i Karo Bio: 25 925
Optioner i Karo Bio: 5 000

Ann-Gerd Thorsell (1954), Stockholm
Invald 2001
Associate Scientist
Anställdas representant
Aktier i Karo Bio: 5 822
Optioner i Karo Bio: 1000

Jan-Åke Gustafsson (1943), Stockholm
Invald 1987
M.D., Ph.D.
Konsult och initiativtagare till Karo Bio AB
Professor vid Institutionen för Medicinsk Näringslära och VD för Centrum för Bioteknik vid Karolinska Institutet.
Aktier i Karo Bio: 40 732

Eva Koch (1966), Stockholm
Invald 2001
Ph.D.
Research scientist
Anställdas representant
Aktier i Karo Bio: -
Optioner i Karo Bio: 1 500

LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE

Björn Nilsson (1956)
Ph.D.
Verkställande Direktör
Anställd av Karo Bio sedan 2001
Aktier i Karo Bio: 1 000
Optioner i Karo Bio: 20 000

Berit Edlund (1948)
Director, Human Resources
Anställd av Karo Bio sedan 2001
Aktier i Karo Bio: -
Optioner i Karo Bio: 5 000

Mats Johnson (1958)
Vice President Marketing and Business Development
Anställd av Karo Bio sedan 2001
Aktier i Karo Bio: 2 000
Optioner i Karo Bio: 5 000

Per Otteskog (1947)
Ph.D.
Senior Vice President
Anställd av Karo Bio sedan 1987
Aktier i Karo Bio: 25 925
Optioner i Karo Bio: 5 000

Anders Berkenstam (1959)
Ph.D.
Vice President R&D Sweden
Anställd av Karo Bio sedan 2001
Aktier i Karo Bio: -
Optioner i Karo Bio: 5 000
Ledande befattningshavare sedan januari 2003

Paul Hamilton (1957)
Ph.D.
Vice President R&D USA
Anställd av Karo Bio sedan 1997
Aktier i Karo Bio: 14 851
Optioner i Karo Bio: 7 630
Ledande befattningshavare sedan januari 2003

Bertil Jungmar (1961)
Vice President, Chief Financial Officer
Anställd av Karo Bio sedan 2001
Aktier i Karo Bio: 300
Optioner i Karo Bio: 6 000

Angivna antal aktier i Karo Bio avser den 31 januari 2002 och inkluderar även familj och innehav via bolag.

Förvaltningsberättelse

VERKSAMHETEN

Karo Bio är ett ledande företag för framtagning av läkemedel som verkar via nukleära receptorer. Företaget utvecklar receptor- och vävnadsselektiva läkemedel för behandling av folksjukdomar. Karo Bio har verksamhet i Sverige och i USA.

Karo Bio har fyra strategiska samarbeten med internationella läkemedelsföretag för utveckling av nya behandlingsmetoder för folksjukdomar. Karo Bio driver också flera interna projekt inom olika kliniska områden där företaget har konkurrensfördelar för framtagning av nya läkemedel som verkar genom nukleära receptorer. För att kontinuerligt generera nya projekt bedrivs explorativ forskning inom kliniskt viktiga områden avseende nukleära receptorer. Denna forskning omfattar nya indikationer för klassiska receptorer men också upptäckt och karakterisering av nya receptorer.

STRATEGISKA SAMARBETEN

Östrogenreceptorer - Merck & Co., Inc.

Östrogenreceptorer är viktiga målproteiner för utveckling av nya läkemedel inom många områden inklusive kvinnosjukdomar. Viktiga kliniska indikationer för östrogenliknande substanser är till exempel bröstcancer, postmenopausala symptom samt benskörhet. Dessutom finns det flera andra sjukdomar för vilka det kan finnas en roll för nya östrogenliknande substanser. Generellt finns det behov av att förbättra säkerhetsprofilen och effektiviteten hos befintliga substanser. Karo Bios upptäckt, i samarbete med andra, av den nya östrogenreceptorn beta har möjliggjort utveckling av nya selektiva substanser för olika östrogenreceptorer, vilka kan ge fördelar jämfört med befintliga läkemedel.

I oktober 1997 inledde Karo Bio och Merck & Co., Inc. ett samarbete för att ta fram läkemedel som verkar via östrogenreceptorer. Samarbetet har nått sitt främsta mål genom identifiering av selektiva substanser med potentiell användning för ett flertal olika sjukdomar. En viktig preklinisk framgång i samarbetet med Merck & Co., Inc. nåddes i juli 2002, vilket ledde till en milestonebetalning till Karo Bio under det tredje kvartalet. Det gemensamma programmet för läkemedelsframtagning har slutförts och Merck & Co., Inc. har nu ansvaret för den vidare prekliniska och kliniska utvecklingen. Karo Bio kan komma att erhålla ytterligare framtida milestonebetalningar från Merck & Co., Inc., vilka är beroende av en framgångsrik utveckling av substanser fram till och genom kliniska prövningar. Ett slutgiltigt godkännande av läkemedelssubstanser kan dessutom leda till royalty från försäljning av dessa substanser.

Åderförkalkning - Wyeth Pharmaceuticals
I samarbetet med Wyeth Pharmaceuticals utgör lever X-receptorn (LXR) ett målprotein för behandling av åderförkalkning. Alltsedan det upptäcktes att LXR har en nyckelfunktion vid reglering av kolesterolomsättning har LXR blivit ett nytt och lovande målprotein för både behandling och förebyggande av åderförkalkning. Karo Bio samarbetar med Wyeth Pharmaceuticals sedan september 2001 och under 2002 har stora framsteg gjorts beträffande utveckling av olika klasser av läkemedelskandidater samt genom bestämning av receptorstrukturer.

Diabetes - Abbott Laboratories
Typ 2-diabetes är ett vanligt tillstånd som påverkar 10-15 procent av den vuxna befolkningen och som, om det inte behandlas, leder till allvarliga komplikationer, t.ex. hjärt-kärlsjukdomar, neuropati, försämrad sårläkning samt en ökad risk för infektioner. Nuvarande behandlingar är otillräckliga och förknippade med biverkningar. Karo Bio samarbetar med Abbott Laboratories med utveckling av nya och förbättrade behandlingar av typ 2-diabetes. Målet med samarbetet är att utveckla leverselektiva antagonister som normaliserar den höga produktion av glukos i levern som sker vid förekomst av typ 2-diabetes. Leverselektiva glukokortikoidantagonister som är effektiva i relevanta djurmodeller har utvecklats. Det treåriga samarbetet inleddes i januari 2000 och befinner sig nu i slutskedet för val av de första kliniska utvecklingskandidaterna.

Fetma - Bristol-Myers Squibb
Samarbetet med Bristol-Myers Squibb fokuserar på utveckling av en ny behandling för fetma med sköldkörtelhormonreceptorer (TR) som målproteiner. Sköldkörtelhormon reglerar ämnesomsättningen i kroppen vilket gör TR till ett potentiellt målprotein för behandling av fetma. Naturligt hormon kan emellertid inte användas för detta syfte på grund av biverkningar på hjärtat. Karo Bio har utvecklat en strategi för att undvika sådana biverkningar och samarbetar sedan 1997 med Bristol-Myers Squibb för utveckling av nya läkemedel mot fetma med TR som målprotein. Företagen har gemensamt utvecklat flera serier av substanser som ökar ämnesomsättningen i kroppen och som minskar kroppsvikten i djurmodeller utan biverkningar på hjärtat. Den första kliniska utvecklingskandidaten drogs tillbaka under våren 2002 på grund av ej önskvärda kemiska egenskaper. Flera lovande alternativa kandidater har tagits fram under året. Avsikten är att återuppta den kliniska utvecklingen med en av de substanser som är i slutskedet av karakterisering för val av läkemedelskandidat. I september 2002 förlängdes samarbetet med ytterligare sex månader.

TEKNIKLICENSIERING
Karo Bios egen BioKey®-teknologi används för validering och screening av många olika typer av målproteiner, bland annat målproteiner som identifierats genom genomforskning och sådana som det är svårt eller till och med omöjligt att genomföra screening på med traditionella storskaliga metoder. BioKey®-teknologin har framgångsrikt tillämpats på över 100 målproteiner av Karo Bio i samarbete med flera partners i USA och Europa. Under året uppnåddes projektmålen i samarbetet med Aventis och Karo Bio erhöll milestonebetalningar.

INTERNA PROJEKT

Manlig hormonersättningsterapi och prostatacancer
Androgenreceptorn är receptorn för det manliga könshormonet och denna receptor är ett viktigt målprotein vid behandling av prostatacancer. Nyckeln till framgång på detta område är tillgång till kunnande och teknologier som möjliggör utveckling av receptor- och vävnadsselektiva läkemedel. Karo Bio är väl positionerat inom området med

tillgång till en stark teknologi för framtagning av läkemedel. Karo Bios teknologi har påtagligt förstärkts under perioden med receptorstrukturer, identifiering av unika BioKey®-prober samt utveckling av Molecular Braille®-profiler för selektion av lovande substanser. Denna teknologibas är anpassad för upptäckt och urval av selektiva läkemedel. Karo Bio innehar också ett exklusivt patentskydd i Europa för androgenreceptorn som målprotein för nya läkemedel.

Inflammatoriska sjukdomar

Det finns ett stort behov av att förbättra behandlingen av inflammatoriska sjukdomar. Antiinflammatoriska steroider är de mest effektiva antiinflammatoriska läkemedel man känner till idag men de har ett antal biverkningar, vilket begränsar den allmänna användningen av dessa viktiga läkemedel. Glukokortikoidreceptorn är målet för de antiinflammatoriska steroiderna som för närvarande finns på marknaden. Karo Bio använder sin ledande teknologi, som till exempel Molecular Braille® och receptorstrukturer för att upptäcka nya och mer selektiva antiinflammatoriska läkemedel med signifikant färre biverkningar. Stora framsteg har gjorts i fråga om identifiering av lovande substanser och företaget arbetar intensivt med att ytterligare förbättra dessa substanser genom att tillverka nya och förbättrade kemiska analoger.

Hudsjukdomar

Karo Bio har utvecklat en salva som innehåller en sköldkörtelhormonanalog (KB002611). Kliniska data talar för att användning av denna produkt kan användas för att inducera prokollagenbildning för att förhindra steroidinducerad hudatrofi hos patienter som genomgår steroidbehandling. Produkten har också en potentiell användning vid andra hudåkommor. Karo Bio söker samarbetspartner för vidare klinisk utveckling av denna produkt.

EXPLORATIVA STUDIER

Karo Bio fortsätter att stärka sin projektportfölj genom intern läkemedelsframtagning och genom samarbete inom det vetenskapliga nätverket. Ett nytt projekt med PPAR-receptorn som målprotein för behandling av diabetes lanserades under året. På östrogenreceptorområdet bygger Karo Bio upp flera möjligheter till nya samarbeten. Betydande framsteg har också gjorts inom ett flertal projekt genom tillämpning av Molecular Braille®-teknologin. Karo Bio har även väsentligen utökat sitt substansbibliotek. Ett program för att systematiskt utvärdera orphanreceptorer som målproteiner för läkemedelsutveckling lanserades under 2002.

ORGANISATION

Vid utgången av året hade Karo Bio 133 (133) anställda. Av dessa var 37 (37) baserade i USA och 105 (109) verksamma inom forskning.

I januari 2003 tillkännagav Karo Bio ett omorganisations- och besparingsinitiativ, inkluderande en personalneddragning. De två direktörerna för forskningsverksamheten i Sverige respektive USA, dr Anders Berkenstam och dr Paul Hamilton, befordrades till Vice President och ingår i Karo Bios ledningsgrupp. De ersätter den tidigare Chief Scientific Officer dr Dana Fowlkes som beslutat att lämna sin befattning. Den nya organisationen har sammanlagt 116 anställda.

RESULTAT

Koncernens nettoomsättning för året ökade till 177,7 MSEK jämfört med 136,9 föregående år. Intäkterna ökade främst beroende av tredje kvartalets milestonebetalning från Merck & Co., Inc. och helårseffekten från forskningsfinansiering och årets andel av kontantinsatsen från forskningssamarbetet med Wyeth Pharmaceuticals. Intäktsökningen var delvis neutraliserad av effekten från den stärkta svenska valutan i förhållande till US dollar. Intäkterna minskade i fjärde kvartalet främst som en effekt av slutförandet av forskningssamarbetsfasen med Merck & Co., Inc. och den därmed förknippade minskade forskningsfinansieringen.

Koncernens kostnader för året ökade med 7,1 MSEK till 478,3 (471,2) MSEK, vilket är nettoeffekten av högre forskningskostnader och lägre kostnader för administration. Success fee avseende milestonebetalning från Merck & Co., Inc. ingår i övriga rörelsekostnader.

Rörelseresultatet exklusive goodwillavskrivning förbättrades till -58,8 (-92,5) MSEK. Rörelseresultatet inklusive avskrivning på goodwill förbättrades till -300,6 (-334,3) MSEK. Finansnettot uppgick till 16,1 (13,4) MSEK, inklusive valutakursvinster om 6,1 (3,5) MSEK avseende finansiella poster.

KASSAFLÖDE

Kassaflödet från den löpande verksamheten för året uppgick till -70,9 (-11,9) MSEK. Skälet till det lägre nettoutflödet 2001 är främst erhållen kontantinsats från Wyeth Pharmaceuticals under 2001, vilket delvis neutraliseras av högre inbetalningar under 2002. Andra bidragande faktorer är minskning i förutbetald forskningsfinansiering samt förändringar i kortfristiga tillgångar och skulder.

Investeringar i inventarier för året uppgick till 5,3 (24,2) MSEK. Investeringar utgjordes i huvudsak av laboratorie- och IT-utrustning för att förbättra kapacitet och teknologi, såsom instrument för testning av substanser. En betalning om 5,1 MSEK, utgörande investering i licenser och liknande rättigheter, gjordes avseende licensieringen av teknologi i enlighet med betalningsplanen enligt avtalet från maj 2001 med Duke University. Liknande betalningar kommer att ske årligen i ytterligare tre år.

Koncernens kassa och bank samt kortfristiga placeringar uppgick till 201,2 (282,3) MSEK vid årets slut.

EGET KAPITAL OCH AKTIEDATA

Vid årets utgång fanns teckningsoptioner motsvarande 358 777 aktier utestående. Teckningsoptionerna utfärdades i samband med förvärvet av Karo Bio USA, Inc. under 2000 (18 777 teckningsoptioner) och införandet av Incitamentsprogram 2001 (340 000 teckningsoptioner).

Aktiekapitalet uppgick vid årets slut till 60 263 285 SEK efter en ökning med 133 kSEK genom utnyttjande av teckningsoptioner. Totalt antal aktier uppgick till 12 052 657 aktier med ett nominellt värde på 5 SEK. Totalt uppgick koncernens eget kapital till 269,1 MSEK efter beaktande av resultatet för året.

Resultat per aktie för året uppgick till -23,62 (-26,70) SEK, baserat på ett vägt genomsnitt av antalet utestående aktier. Koncernens soliditet vid årets slut var 76,8 procent (81,0) och eget kapital per aktie var vid årets slut 22,32 (46,37) SEK.

MODERBOLAGET

Moderbolaget redovisar intäkter uppgående till 172,8 (119,9) MSEK och ett resultat efter finansiella poster om -751,0 (-89,6) MSEK. Resultatet inkluderar en nedskrivning av aktierna i dotterbolaget Karo Bio USA, Inc. med 691,5 MSEK till ett belopp motsvarande synligt eget kapital i dotterbolaget. Nedskrivningen är baserad på det synsätt som ligger till grund för avskrivning av goodwill i koncernredovisningen, nämligen den snabba utvecklingen och osäkerheten inom bioteknikområdet. Nedskrivningen har ingen effekt på koncernredovisningen, där den relevanta goodwillen kommer vara fullt avskriven enligt plan per 30 april 2003.

Investeringar i utrustning uppgick till 4,5 (20,6) MSEK.

Kassa och bank samt kortfristiga placeringar uppgick till 198,1 (281,4) MSEK vid årets slut.

STYRELSENS ARBETE

Styrelsen arbetar efter en fastställd arbetsordning, vilken reglerar frekvens och dagordning för styrelsemöten, distribution av material till sammanträden samt ärenden att föreläggas styrelsen som information eller för beslut. Ett avsnitt av arbetsordningen reglerar arbetsfördelningen mellan styrelsen, styrelsens ordförande och verkställande direktören samt definierar verkställande direktörens befogenhet. Styrelsens ordförande förbereder styrelsemötena tillsammans med verkställande direktören. Förutom att besluta om företagets strategi, affärsplaner samt vetenskapliga och finansiella planer utvärderar styrelsen bolagets verksamhet och utveckling.

Utöver ordinarie styrelseledamöter och suppleanter utsedda av bolagsstämman har personalen representanter i styrelsen. Bolagets finansdirektör är styrelsens sekreterare.

Styrelsen hade sex ordinarie och fem extra sammanträden under året.

Bolagets stämmovalda revisorer rapporterar från den utförda revisionen direkt till styrelsen vid styrelsemöten. Den huvudansvarige revisorn har också möten med styrelsens ordförande.

En ersättningskommitté bestående av tre styrelsemedlemmar inklusive ordföranden behandlar frågor rörande verkställande direktörens och företagsledningens ersättningar och förmåner.

Vid den ordinarie bolagsstämman valdes en nomineringskommitté bestående av styrelsens ordförande samt en representant från vardera Alecta Pensionsförsäkring och SEB Fonder.

FRAMTIDA UTVECKLING

Karo Bios affärsmodell är baserad på målsättningen att minimera riskerna och att maximera intäkterna på lång sikt. Företaget har fyra strategiska samarbeten med olika läkemedelsföretag. Tre av dessa är samarbeten om läkemedelsframtagning och ett samarbete befinner sig i utvecklingsfasen. Samtliga dessa samarbeten har potentialen att generera flera produkter med motsvarande marknader med högt värde och betydande möjligheter. Varje samarbete utvecklas väl och tre närmar sig klinisk utveckling.

I den kliniska utvecklingen finns alltid risken för bakslag i de enskilda projekten, i synnerhet på grund av frågor som till exempel säkerhet och effektivitet avseende människor. Karo Bio minskar denna affärsrisk genom att samtidigt driva flera projekt med sina samarbetspartners. Totalt sett är företagets förväntningar om att nå klinisk utveckling positiva.

Karo Bios portfölj innehåller flera lovande forskningsprojekt med avseende på potentiella terapeutiska områden på de stora marknaderna och företaget förväntar sig nya samarbeten. Dessutom har Karo Bio en stark tro på att med tiden kommer läkemedelsvärlden att rikta ännu större fokus på och avsätta ännu större resurser inom området nukleära receptorer. Därigenom förstärks de nya affärsmöjligheterna i framtiden.

FÖRSLAG TILL BEHANDLING AV FÖRLUST

Koncernens ansamlade förlust uppgår enligt koncernbalansräkningen till 284 425 kSEK. Styrelsen och verkställande direktören föreslår att moderbolagets ansamlade förlust om 751 016 581 SEK täcks genom att överkursfonden tas i anspråk med 751 016 581 SEK.

Bolagets resultat för räkenskapsåret samt finansiell ställning per den 31 december 2002 framgår av bifogade resultat- och balansräkningar och kassaflödesanalys samt sammanställning över förändringar i eget kapital med tillhörande noter, vilka utgör en integrerad del av denna årsredovisning.

Resultaträkning

kSEK		KONCERNEN			MODERBOLAGET	
	Not	2002	2001	2000	2002	2001
Nettoomsättning	1	177 746	136 853	100 584	172 789	119 925
Rörelsens kostnader	2,3					
Administrationskostnader		-54 673	-58 734	-35 957	-44 839	-55 481
Forsknings- och utvecklingskostnader		-175 586	-160 622	-126 898	-195 792	-158 177
Avskrivning av goodwill		-241 796	-241 796	-162 916	-	-
Återföring från Alecta	4	-	-	3 473	-	-
Övriga rörelsekostnader	5	-6 249	-10 020	-3 685	-6 249	-10 020
		-478 304	-471 172	-325 983	-246 880	-223 678
Rörelseresultat		**-300 558**	**-334 319**	**-225 399**	**-74 091**	**-103 753**
Resultat från finansiella investeringar						
Resultat från andelar i koncernföretag	12	-	-	-	-691 490	-
Ränteintäkter och liknande resultatposter	6	16 909	14 885	13 940	16 886	15 603
Räntekostnader och liknande resultatposter	6	-776	-1 480	-1 864	-2 321	-1 476
		16 133	13 405	12 076	-676 925	14 127
Resultat efter finansiella poster		**-284 425**	**-320 914**	**-213 323**	**-751 016**	**-89 626**
Skatt	7	-	-	-	-	-
ÅRETS RESULTAT		**-284 425**	**-320 914**	**-213 323**	**-751 016**	**-89 626**
Resultat per aktie baserat på vägt genomsnitt av antalet utestående aktier (SEK)	8	-23,62	-26,70	-19,51		

Balansräkning

TILLGÅNGAR (kSEK)		KONCERNEN			MODERBOLAGET	
31 december	**Not**	**2002**	**2001**	**2000**	**2002**	**2001**
Anläggningstillgångar						
Immateriella anläggningstillgångar						
Licenser och liknande rättigheter	9	13 848	23 713	510	35 635	59 147
Goodwill	10	94 349	336 145	577 943	-	-
		108 197	359 858	578 453	35 635	59 147
Materiella anläggningstillgångar						
Inventarier	11	30 063	38 762	24 667	25 429	30 413
Finansiella anläggningstillgångar						
Andelar i koncernföretag	12	-	-	-	26 692	718 182
Summa anläggningstillgångar		**138 260**	**398 620**	**603 120**	**87 756**	**807 742**
Omsättningstillgångar						
Kortfristiga fordringar						
Kundfordringar		693	1 672	5 893	163	632
Fordringar hos koncernföretag		-	-	-	-	49
Övriga fordringar		4 185	1 329	3 962	4 042	1 329
Förutbetalda kostnader och upplupna intäkter	13	6 122	4 407	3 758	4 387	3 139
		11 000	7 408	13 613	8 592	5 149
Kortfristiga placeringar	14	184 866	214 769	41 443	184 866	214 769
Kassa och bank		16 296	67 529	287 523	13 206	66 641
Summa omsättningstillgångar		**212 162**	**289 706**	**342 579**	**206 664**	**286 559**
SUMMA TILLGÅNGAR		**350 422**	**688 326**	**945 699**	**294 420**	**1 094 301**

EGET KAPITAL OCH SKULDER (kSEK)		KONCERNEN			MODERBOLAGET	
31 december	**Not**	**2002**	**2001**	**2000**	**2002**	**2001**
Eget kapital	**15**					
Bundet eget kapital						
Aktiekapital		60 263	60 130	59 996	60 263	60 130
Bundna reserver		493 222	818 467	1 034 924	887 334	976 960
		553 485	878 597	1 094 920	947 597	1 037 090
Fritt eget kapital						
Årets resultat		-284 425	-320 914	-213 323	-751 016	-89 626
		-284 425	-320 914	-213 323	-751 016	-89 626
Summa eget kapital		**269 060**	**557 683**	**881 597**	**196 581**	**947 464**
Långfristiga skulder						
Skulder till koncernföretag		-	-	-	7 372	11 554
Övriga långfristiga skulder		8 078	13 939	-	8 078	13 939
Summa långfristiga skulder		**8 078**	**13 939**	**-**	**15 450**	**25 493**
Kortfristiga skulder						
Leverantörsskulder		11 977	16 462	9 487	11 058	15 531
Skulder till koncernföretag		-	-	-	12 308	14 367
Övriga kortfristiga skulder		5 713	2 799	6 450	5 674	2 805
Upplupna kostnader	16	18 340	21 918	17 025	16 095	16 601
Förutbetalda intäkter		37 254	75 525	31 140	37 254	72 040
Summa kortfristiga skulder		**73 284**	**116 704**	**64 102**	**82 389**	**121 344**
SUMMA EGET KAPITAL OCH SKULDER		**350 422**	**688 326**	**945 699**	**294 420**	**1 094 301**
Ställda säkerheter	*17*	*-*	*-*	*3 967*	*-*	*-*
Ansvarsförbindelser	*18*	*33 769*	*30 982*	*30 928*	*33 769*	*30 928*

Kassaflödesanalys

kSEK		KONCERNEN			MODERBOLAGET	
	Not	2002	2001	2000	2002	2001
Den löpande verksamheten						
Rörelseresultat före finansiella poster		-300 558	-334 319	- 225 399	- 74 091	-103 753
Avskrivningar	3	264 430	258 880	171 604	33 022	19 552
Övriga ej likviditetspåverkande poster	19	-	-	38 294	-	-
		-36 128	-75 439	-15 501	-41 069	-84 201
Erhållen ränta och realisationsvinster		10 721	11 196	15 430	9 407	12 227
Betalda övriga finansiella poster		-1 590	-1 545	-978	-2 321	-1 476
Kassaflöde från den löpande verksamheten före förändring av rörelsekapital		**-26 997**	**-65 788**	**-1 049**	**-33 983**	**-73 450**
Förändringar i rörelsekapital						
Förändring i kortfristiga rörelsefordringar		-3 531	6 589	-1 294	-2 195	26 971
Förändring i leverantörsskulder		-4 485	6 975	472	-4 474	7 063
Förändring i övriga kortfristiga rörelseskulder		-35 841	40 371	-18 976	-28 073	59 032
Kassaflöde från den löpande verksamheten		**-70 854**	**-11 853**	**-20 847**	**-68 725**	**19 616**
Investeringsverksamheten						
Förvärv av koncernföretag	20	-	-	-18 230	-	-
Förvärv av licenser och liknande rättigheter		-5 110	-10 700	-	-10 220	-35 298
Förvärv av inventarier		-5 305	-24 250	-9 009	-4 526	-20 602
Försäljning av inventarier		-	-	50	-	-
Kassaflöde från investeringsverksamheten		**-10 415**	**-34 950**	**-27 189**	**-14 746**	**-55 900**
Operativt kassaflöde		**-81 269**	**-46 803**	**-48 036**	**-83 471**	**-36 284**
Finansieringsverksamheten						
Nyemission		133	134	196 946	133	134
Återbetalning av lån		-	-	-7 789	-	-
Kassaflöde från finansieringsverksamheten		**133**	**134**	**189 157**	**133**	**134**
ÅRETS KASSAFLÖDE		**-81 136**	**-46 669**	**141 121**	**-83 338**	**-36 150**
Likvida medel vid årets början		**282 298**	**328 967**	**187 846**	**281 410**	**317 560**
Likvida medel vid årets slut		**201 162**	**282 298**	**328 967**	**198 072**	**281 410**

Förändringar i eget kapital

KONCERNEN (kSEK)	Aktie-kapital	Bundna reserver	Balanserat resultat	Årets resultat	Summa
Belopp 1 januari 2000	**45 886**	**181 287**	**5 881**	**-35 130**	**197 924**
Valutakursdifferens		296			296
Emissioner					
- apportemission	11 031	688 720			699 751
- nyemission	3 000	193 868			196 868
- optionsutnyttjande	79				79
- pågående nyemission - optioner		2			2
Överföring från bundna reserver, netto		-29 249	-5 881	35 130	0
Årets resultat				-213 323	-213 323
Belopp 31 december 2000	**59 996**	**1 034 924**	**0**	**-213 323**	**881 597**
Valutakursdifferens		-3 132			-3 132
Emission - optionsutnyttjande	134	-2			132
Överföring från bundna reserver, netto		-213 323		213 323	0
Årets resultat				-320 914	-320 914
Belopp 31 december 2001	**60 130**	**818 467**	**0**	**-320 914**	**557 683**
Valutakursdifferens		-4 331			-4 331
Emission - optionsutnyttjande	133				133
Överföring från bundna reserver, netto		-320 914		320 914	0
Årets resultat				-284 425	-284 425
Belopp 31 december 2002	**60 263**	**493 222**	**0**	**-284 425**	**269 060**

Ackumulerad valutakursdifferens uppgår till -7 117 kSEK (-2 786 respektive 346).

MODERBOLAGET	Aktie-kapital	Över-kursfond	Pågående nyemission	Årets resultat	Summa
Belopp 1 januari 2001	**59 996**	**1 007 426**	**2**	**-30 466**	**1 036 958**
Emission - optionsutnyttjande	134		-2		132
Förlustbehandling		-30 466		30 466	0
Årets resultat				-89 626	-89 626
Belopp 31 december 2001	**60 130**	**976 960**	**0**	**-89 626**	**947 464**
Emission - optionsutnyttjande	133				133
Förlustbehandling		-89 626		89 626	0
Årets resultat				-751 016	-751 016
Belopp 31 december 2002	**60 263**	**887 334**	**0**	**-751 016**	**196 581**

Redovisnings- och värderingsprinciper

Tillämpade redovisnings- och värderingsprinciper överensstämmer med årsredovisningslagens bestämmelser och Redovisningsrådets rekommendationer och uttalanden. Om inte annat framgår är principerna oförändrade i jämförelse med föregående år.

Belopp är uttryckta i kSEK (tusental svenska kronor) om inget annat anges. MSEK är en förkortning för miljoner SEK. Belopp och siffror inom parentes avser jämförelsesiffror för 2001, liksom 2000 för koncernen.

KONCERNREDOVISNING

Koncernredovisningen har upprättats enligt förvärvsmetoden i enlighet med Redovisningsrådets rekommendation RR 1:00. I koncernens egna kapital ingår, förutom moderbolagets egna kapital, således endast dotterbolagens resultat efter förvärvstidpunkten. Skillnaden mellan koncernens anskaffningskostnad för aktierna i dotterbolagen och verkligt värde på övertagna identifierbara tillgångar och skulder i dessa vid förvärvstidpunkten redovisas som koncernmässig goodwill och skrivs av över bedömd nyttjandeperiod.

Koncernredovisningen omfattar samtliga dotterbolag. Ett dotterbolag är ett bolag i vilket moderbolaget direkt eller indirekt äger aktier som representerar mer än hälften av rösterna.

Karo Bio AB tillämpar dagskursmetoden för omräkning av bokslut för utländska dotterbolag. Detta innebär att dotterbolagets tillgångar och skulder omräknas till balansdagens kurs och resultaträkningsposter till genomsnittskurs. Valutakursdifferenser förs direkt till koncernens egna kapital.

INTÄKTER

Karo Bio erhåller för närvarande intäkter från strategiska forskningssamarbeten av tre slag; kontantinsatser, forskningsfinansiering och milestonebetalningar. Kontantinsatser erhålls när forskningssamarbeten inleds och är ej återbetalningspliktiga. Forskningsfinansiering erhålls löpande som ett fast belopp för ett definierat antal forskare som arbetar i projektet. Milestonebetalningar utfaller när substanser går in i eller passerar ett betydelsefullt steg i utvecklingsfasen i enlighet med definitionen i respektive samarbetsavtal.

Forskningsfinansiering redovisas som intäkt i den period som Karo Bios forskare arbetar i samarbetet i enlighet med samarbetsavtalet. Kontantinsatser redovisas som intäkter fördelade över forskningssamarbetsperioden för vilken Karo Bio erhåller forskningsfinansiering enligt avtalet, vilket vanligtvis är tre år. Milestonebetalningar redovisas som intäkt när samtliga villkor för rätt till ersättning enligt avtalet är uppfyllda.

Forskningsfinansiering för BioKey®-samarbeten redovisas som intäkt baserat på varje samarbetes färdigställandegrad. Grunden för bestämning av färdigställandegraden är antal nedlagda timmar i relation till totalt antal timmar som uppskattas för färdigställande av arbetet. Intäkter från milestonebetalningar och andra betalningar villkorade vissa händelser från BioKey®-samarbeten, redovisas när de intjänats.

INKOMSTSKATTER

Uppskjuten skatt beräknas enligt balansräkningsmetoden på temporära skillnader som uppkommer mellan redovisade och skattemässiga värden på tillgångar och skulder enligt Redovisningsrådets rekommendation RR 9 Inkomstskatter.

TILLGÅNGAR OCH SKULDER

Tillgångar och skulder upptas till anskaffningsvärde respektive nominellt värde om inte annat framgår. Fordringar upptas till det belopp som efter individuell prövning förväntas inflyta.

TRANSAKTIONER I UTLÄNDSK VALUTA

Karo Bios rapporteringsvaluta är den svenska kronan.

Fordringar och skulder i utländsk valuta omräknas till balansdagens kurs. Intäkter och kostnader omräknas till valutakursen för den månad i vilken transaktionen inträffar.

Merparten av intäkterna erhålls i US dollar medan merparten av kostnaderna genereras i svenska kronor eller US dollar. För att reducera koncernens exponering för fluktuationer i valutakurser säkras framtida nettoflöden i utländsk valuta med valutaterminskontrakt. Upp till 90 procent av prognostiserade nettokassaflöden i utländsk valuta säkras över en tolvmånadersperiod. Kontrakterade kassaflöden, såsom forskningsfinansiering enligt samarbetsavtal, är föremål för säkring för avtalsperioden om upp till 36 månader.

Orealiserade vinster och förluster från valutaterminskontrakt avseende framtida transaktioner uppskjuts och redovisas när de realiseras. Terminspremien periodiseras över kontraktets löptid.

ANLÄGGNINGSTILLGÅNGAR

Materiella och immateriella anläggningstillgångar skrivs av linjärt över tillgångens bedömda nyttjandeperiod, baserat på tillgångarnas anskaffningsvärde enligt följande.

Goodwill	3-10 år
Licenser	3-10 år
Laboratorieutrustning	5-7 år
Lokalombyggnader, IT-utrustning och inventarier	4 år

Goodwill från förvärvet av Karo Bio USA, Inc. (tidigare Novalon Pharmaceutical Corporation) 2000 skrivs av över en treårsperiod. Mot bakgrund av den mycket snabba utvecklingen inom bioteknikområdet kan en längre avskrivningstid inte motiveras. Goodwill från förvärvet av Karo Bio, Inc. (tidigare Serra Pharmaceuticals, Inc.) 1996 skrivs av över tio år föranlett av den bedömda nyttjandeperioden på teknologi och immateriella rättigheter ingående i förvärvet.

Avskrivning av de exklusiva teknologirättigheterna som licensierats från Duke University (se not 9) sker över en treårsperiod med början i maj 2001. Längre avskrivningsperiod bedöms som mindre lämplig på grund av den snabba utvecklingen inom det biotekniska området. Milestonebetalningarna enligt detta avtal kommer att kostnadsföras när de uppstår, för att möta förväntade milestone-betalningar som erhålls från partners.

Anläggningstillgångar bedöms regelbundet för värdenedgång i enlighet med Redovisningsrådets rekommendation RR 17 Nedskrivningar.

KORTFRISTIGA PLACERINGAR

Kortfristiga placeringar i räntebärande värdepapper redovisas till det lägre av anskaffningsvärdet eller verkligt värde. Eventuella över- och underkurser på värdepapper vilka är avsedda att behållas till förfall redovisas till periodiserat anskaffningsvärde.

FORSKNINGS- OCH UTVECKLINGSARBETEN

Utgifter för forskning och utveckling kostnadsförs löpande när de uppkommer i enlighet med RR 15 Immateriella Tillgångar.

AKTIERELATERADE INCITAMENTSPROGRAM

Aktierelaterade incitamentsprogram redovisas i eget kapital. För ytterligare information, se not 24 Optionsprogram, angående Incitamentsprogram 2001.

ÄNDRAD KLASSIFICERING OCH NYA REDOVISNINGSREKOMMENDATIONER

Ändrad klassificering

Vinster och förluster från transaktioner i utländsk valuta inkluderas från och med årsredovisningen för 2002 i övriga rörelseintäkter respektive övriga rörelsekostnader. Ändringen har genomförts för att ge en tydligare bild av rörelsens kostnadsstruktur. Jämförelsesiffrorna för 2001 har omklassificerats i enlighet med detta. Ändringsbeloppen uppgår till -4 667 kSEK för 2002 samt -6 293 och -1 677 kSEK för 2001 respektive 2000. Ändringen har ingen effekt på årets resultat.

Nya redovisningsrekommendationer

Redovisningsrådet har utgivit flera nya redovisningsrekommendationer vilka var tillämpliga från och med 1 januari 2002. Karo Bio har valt förtida tillämpning för vissa av dessa från och med räkenskapsåret 2000, nämligen rekommendationerna avseende koncernredovisning (RR 1:00), immateriella tillgångar (RR 15), avsättningar, ansvarsförbindelser och eventualtillgångar (RR 16) samt nedskrivningar (RR 17). Rekommendationen avseende utformning av finansiella rapporter (RR 22), tillämplig från 1 januari 2002, implementerades 2001.

Under 2002 implementerade Karo Bio den nya rekommendationen Upplysningar om närstående (RR 23). Denna nya rekommendation har ingen annan effekt på Karo Bios räkenskaper än ytterligare tilläggsupplysningar. Övriga nya rekommendationer utgivna av Redovisningsrådet för 2002 är ej tillämpliga för Karo Bio.

Näringslivets Börskommitté (NBK) har utgivit en rekommendation angående information om ledande befattningshavares förmåner, tillämplig för årsredovisningar för räkenskapsåret 2002. Redovisningsrådets Akutgrupp har utfärdat ett uttalande i december 2002 angående upplysningar om aktierelaterade ersättningar till anställda, tillämplig omedelbart vid utfärdandet. Rekommendationen och uttalandet har tillämpats vid upprättandet av årsredovisningen för 2002.

Andra nya redovisningsrekommendationer, tillämpliga från 1 januari 2003, är Händelser efter balansdagen (RR 26), Finansiella instrument - upplysningar och klassificering (RR 27) och Statliga stöd (RR 28). Dessa rekommendationer kommer att tillämpas 2003 och förväntas inte ha någon väsentlig inverkan på bokslutet. Övriga nya rekommendationer bedöms ej vara tillämpliga.

Noter till resultat- och balansräkning, kassaflödesanalys samt eget kapital

NOT 1 Nettoomsättning

Utgörs av forskningsfinansiering, milestonebetalningar och årets andel av kontantinsatser från bolagets samarbetspartners. Se även principer för intäktsredovisning ovan.

NOT 2 Personal

Medelantalet anställda

	2002		2001		2000	
	Antal anställda	Varav män	Antal anställda	Varav män	Antal anställda	Varav män
Moderbolaget						
Huddinge	96	46	87	44	82	42
Dotterbolag						
USA	37	18	35	18	33	18
Koncernen totalt	**133**	**64**	**122**	**62**	**115**	**60**

Löner, andra ersättningar och sociala kostnader

	2002		2001		2000	
	Löner och andra ersättningar	Sociala kostnader (varav pensions-kostnader)	Löner och andra ersättningar	Sociala kostnader (varav pensions-kostnader)	Löner och andra ersättningar	Sociala kostnader (varav pensions-kostnader)
Moderbolaget						
Styrelse och VD	2 953	1 307	7 080	2 610	3 428	1 067
		(392)		(317)		(-)
Övriga anställda	40 641	21 383	34 873	16 786	29 536	14 355
		(6 760)		(4 397)		(3 688)
Dotterbolag						
USA	25 785	1 926	29 278	1 762	12 868	771
Koncernen	**69 379**	**24 616**	**71 231**	**21 158**	**45 832**	**16 193**

Av såväl koncernens som moderbolagets ersättningar avser 2 043 kSEK (6 480 respektive 2 953) verkställande direktörer. I beloppet avseende 2000 ingår även ersättning för pensionskostnader.

ERSÄTTNING TILL STYRELSEN OCH LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE.

Styrelsen

Till styrelsens ordförande utgår årligt arvode om 390 kSEK och till envar av övriga ledamöter, som inte är anställda eller innehar konsultuppdrag i bolaget, 130 kSEK baserat på beslut på bolagsstämman 25 april 2002. Under 2002 utbetalades totalt 910 kSEK som styrelsearvoden. Styrelseledamöter ersätts för direkta kostnader, såsom resekostnader. Ingen särskild ersättning utgår för kommittéarbete. Två styrelsesuppleanter , Dr John D. Baxter, medicine professor vid University of California, San Francisco och Dr Jan-Åke Gustafsson, professor vid Karolinska Institutet, utför vetenskapliga konsulttjänster för bolaget och uppbär därför inget styrelsearvode. Totalt utbetalades 740 kSEK respektive 1 200 kSEK till dessa styrelsesuppleanter för utförda vetenskapliga konsulttjänster. Dr Peter Kushner, styrelseledamot under perioden till och med den 25 april 2002, innehar ett liknande konsultuppdrag hos bolaget, och erhöll 347 kSEK under 2002 för konsulttjänster under tiden som styrelseledamot.

Karo Bio har ett stort akademiskt nätverk som är av största betydelse för bolagets framgång. Karo Bio har olika slags samarbeten med institutionerna i nätverket. Nätverket inkluderar även akademiska institutioner där ledamöter i Karo Bios styrelse innehar professurer. Dessa deltar inte i beredning eller beslut rörande de ekonomiska villkoren i dessa samarbeten i de fall de omfattar den institution där denne själv är verksam.

Ledande befattningshavare

En ersättningskommitté, bestående av tre styrelseledamöter inklusive styrelsens ordförande, handhar frågor avseende ledande befattningshavares ersättningar och förmåner, inklusive verkställande direktören. Per-Olof Mårtensson, styrelseordförande, och Dan Sten Olsson samt professor Leon E. Rosenberg utgjorde ersättningskommitté under 2002. Ersättningskommittén bereder ersättningsfrågor för styrelsebeslut och fattar beslut i ersättningsfrågor av mindre vikt. Styrelsen beslutar i alla principfrågor rörande ersättning till ledande befattningshavare och lönen för verkställande direktören.

Ledande befattningshavare erhåller en fast månadslön och deltar i ett målstyrt bonusprogram. Programmet är kopplat till uppnåendet av mål som godkänts av ersättningskommittén. Maximal bonus för varje deltagare är 20 procent av årslönen för envar. Informationen om bonusbelopp nedan avser bonus för 2002, vilken betalas under 2003. Andra förmåner som erbjuds ledande befattningshavare är tjänstebil och hälsovård. Ledande befattningshavare åtnjuter pensionsförmåner i enlighet med ITP-planen. Dessa förmåner är per definition förmånsbaserade, men genom planens konstruktion och bolagets avtal med Alecta Pensionsförsäkring, som administrerar planen, är planen att anse som en premiebaserad pensionsplan för bolaget. Premier betalas till Alecta Pensionsförsäkring för att täcka framtida pensionsbetalningar. Pensionsförmåner baseras på en pensions-ålder om 65 år och är livsvariga. ITP-planen erbjuder inga pensionsförmåner på inkomster överstigande för närvarande 1 137 kSEK.

Ett koncernövergripande incitamentsprogram förekommer, vilket ledande befattningshavare är berättigade att delta i. Ingen tilldelning gjordes till ledande befattningshavare 2002. Se även not 24 Optionsprogram, angående Incitamentsprogram 2001.

Ledande befattningshavare utgjordes under 2002 av sex personer, inklusive verkställande direktören.

Verkställande direktören erhöll 2002 en total fast ersättning om 2 005 kSEK och en bonus uppgående till 132 kSEK. Pensionskostnader uppgick till 392 kSEK och andra förmåner uppgick till 89 kSEK. Arbetsgivaravgifter och andra sociala kostnader på lön och skattepliktiga förmåner uppgick till 698 kSEK. Utöver pensionsförmåner enligt ITP-planen enligt ovan, är verkställande direktören berättigad till en årlig pension om cirka 123 kSEK. Förmånen är tryggad genom ett avtal med ett livförsäkringsbolag och premier betalas årligen av bolaget. Verkställande direktören innehade 20 000 personaloptioner vid utgången av 2002.

Övriga ledande befattningshavare erhöll 2002 totalt en fast ersättning om 6 257 kSEK och bonus uppgående till 499 kSEK. Pensionskostnader uppgick till 1 325 kSEK och andra förmåner uppgick till 230 kSEK. Arbetsgivaravgifter och andra sociala kostnader på lön och skattepliktiga förmåner uppgick till 1 375 kSEK. Övriga ledande befattningshavare innehade tillsammans 26 000 personaloptioner vid utgången av 2002.

Avtal om avgångsvederlag

Verkställande direktören har rätt till två årslöner som avgångsvederlag vid uppsägning från företagets sida. Övriga ledande befattningshavare har rätt till avgångsvederlag med upp till två årslöner.

NOT 3 Avskrivningar

Avskrivning fördelas på Karo Bios funktioner och tillgångsslag enligt nedan.

Funktion		**Koncernen**			**Moderbolaget**	
		2002	**2001**	**2000**	**2002**	**2001**
Administrationskostnader		3 425	2 264	668	2 798	1 778
Forskning och utveckling		19 209	14 820	8 021	30 224	17 774
Goodwill		241 796	241 796	162 916	-	-
		264 430	**258 880**	**171 605**	**33 022**	**19 552**
Avseende tillgångsslag						
Licenser	(Not 9)	9 865	6 068	108	23 512	11 574
Goodwill	(Not 10)	241 796	241 796	162 916	-	-
Inventarier	(Not 11)	12 769	11 016	8 581	9 510	7 977
		264 430	**258 880**	**171 605**	**33 022**	**19 552**

NOT 4 Återföring från Alecta

Pensionsåterföring från Alecta Pensionsförsäkring uppgick år 2000 till 3 473, varav 2 269 kSEK påverkade kassaflödet under 2001 och 1 435 under 2000. Hela återföringen var utnyttjad vid utgången av 2001.

NOT 5 Övriga rörelsekostnader

I övriga rörelsekostnader ingår royalty till Industrifonden (se vidare not 18), success fees samt valutakursvinster och -förluster från transaktioner i utländsk valuta. Valutakursvinster och -förluster ingår netto med -4 667 kSEK (-6 293 respektive -1 677).

NOT 6 Ränteintäkter och liknande resultatposter

	Koncernen			Moderbolaget	
	2002	**2001**	**2000**	**2002**	**2001**
Ränteintäkter	3 211	4 935	4 625	3 188	5 653
Realisationsresultat från obligations- och räntefonder	7 570	6 446	7 427	7 570	6 446
Valutakursdifferenser	6 128	3 504	1 888	6 128	3 504
	16 909	**14 885**	**13 940**	**16 886**	**15 603**

I beloppet för räntor avseende moderbolaget ingår koncernintern ränta 0 kSEK (1 186). Under 2002 redovisar moderbolaget koncernintern räntekostnad uppgående till 1 549 kSEK.

NOT 7 Skatt

Eftersom Karo Bio redovisar förlust vid inkomstbeskattningen betalar Karo Bio för närvarande inte inkomstskatt. Befintliga skattemässiga förlustavdrag har inte åsatts något värde i redovisningen, då det inte är sannolikt att de kan komma att utnyttjas de närmsta åren.

Vid räkenskapsårets utgång uppgick moderbolagets outnyttjade förlustavdrag till 622 MSEK (557). Därutöver finns förlustavdrag om 46 MSEK (6) i dotterbolagen. Förlustavdrag i amerikanska dotterbolag förfaller efter 15 år och kan bli föremål för begränsningar i enlighet med reglerna för ägarförändringar i skattelagsstiftningen i USA.

Temporära skillnader avseende investeringar i dotterföretag för vilka uppskjuten skattefordran i enlighet med RR 9 Inkomstskatter ej redovisas uppgår till 642 MSEK (429 respektive 208) för koncernen. Dessa temporära skillnader beror främst på att det skattemässiga värdet för investeringar i dotterföretag utgörs av aktier i dotterbolag medan värdet i redovisningen påverkas av goodwillavskrivningar och resultat i dotterbolag, resulterande i skillnader i skattemässigt värde vilket, enligt RR 9 Inkomstskatter, inte redovisas. Motsvarande belopp för moderbolaget uppgår till 744 MSEK (52).

NOT 8 Resultat per aktie

Utnyttjande av teckningsoptioner ger ej upphov till någon utspädningseffekt, eftersom konvertering av dem medför en förbättring av resultatet per aktie 2000-2002.

Uppgifter per aktie har beräknats på följande antal aktier.

Antal utestående aktier (000)	**2002**	**2001**	**2000**
- vägt genomsnitt under året	12 043	12 017	10 932
- vid periodens slut	12 053	12 026	11 999

NOT 9 Licenser och liknande rättigheter

Licenser och liknande rättigheter består av exklusiva rättigheter till teknologier licensierade under 2001 från Duke University i Durham, North Carolina, USA och licenser från University of California, San Francisco avseende vetenskapliga rättigheter som förvärvades 1996.

I maj 2001 ingick Karo Bio ett avtal med Duke University vilket ger Karo Bio ensamrätt till teknologi, inklusive Cellular Braille™, som utvecklats av Duke University Medical Center. Cellular Braille™-teknologin utökar ytterligare kapaciteten för Molecular Braille®-teknologin som tidigare utvecklats av Karo Bio USA i samarbete med forskare på Duke University Medical Center. Det aktiverade beloppet motsvarar nuvärdet av de betalningar som kan fastställas enligt avtalet. Betalningarna kommer att ske över fyra år. Avtalet föreskriver ytterligare mindre betalningar villkorade erhållande av patent och milestonebetalningar.

Under 2001 förvärvade moderbolaget, som ett led i Karo Bios transferprisstrategi, vissa rättigheter till teknologier från det helägda dotterbolaget Karo Bio USA, Inc.

	Koncernen			Moderbolaget	
	2002	**2001**	**2000**	**2002**	**2001**
Ingående anskaffningsvärde	30 319	1 048	1 048	71 259	1 048
Förvärv	-	29 271	-	-	70 211
Utgående ackumulerade anskaffningsvärden	**30 319**	**30 319**	**1 048**	**71 259**	**71 259**
Ingående avskrivningar	-6 606	-538	-430	-12 112	-538
Årets avskrivningar	-9 865	-6 068	-108	-23 512	-11 574
Utgående ackumulerade avskrivningar	**-16 471**	**-6 606**	**-538**	**-35 624**	**-12 112**
Utgående planenligt restvärde	**13 848**	**23 713**	**510**	**35 635**	**59 147**

NOT 10 Goodwill

	Koncernen		
	2002	**2001**	**2000**
Ingående anskaffningsvärde	761 483	761 483	51 564
Förvärv	-	-	709 919
Utgående ackumulerade anskaffningsvärden	**761 483**	**761 483**	**761 483**
Ingående avskrivningar	-425 337	-183 540	-20 624
Årets avskrivning	-241 797	-241 797	-162 916
Utgående ackumulerade avskrivningar	**-667 134**	**-425 337**	**-183 540**
Utgående planenligt restvärde	**94 349**	**336 146**	**577 943**

NOT 11 Inventarier

	Koncernen			Moderbolaget	
	2002	**2001**	**2000**	**2002**	**2001**
Ingående anskaffningsvärde	94 726	69 409	53 857	80 353	60 273
Förvärv	5 305	24 250	15 914	4 526	20 601
Försäljningar och utrangeringar	-1 573	-521	-973	-622	-521
Valutakursdifferens	-3 004	1 588	611	-	-
Utgående ackumulerade anskaffningsvärden	**95 454**	**94 726**	**69 409**	**84 257**	**80 353**
Ingående avskrivningar	-55 964	-44 742	-36 702	-49 940	-42 484
Försäljningar och utrangeringar	1 573	521	724	622	521
Årets avskrivningar	-12 769	-11 016	-8 581	-9 510	-7 977
Valutakursdifferens	1 769	-727	-183	-	-
Utgående ackumulerade avskrivningar	**-65 391**	**-55 964**	**-44 742**	**-58 828**	**-49 940**
Utgående planenligt restvärde	**30 063**	**38 762**	**24 667**	**25 429**	**30 413**

NOT 12 Andelar i koncernföretag

	Moderbolaget	
	2002	**2001**
Ingående anskaffningsvärde	774 724	774 724
Förvärv	-	-
Utgående ackumulerade anskaffningsvärden	**774 724**	**774 724**
Ingående nedskrivningar	-56 542	-56 542
Årets nedskrivningar	-691 490	-
Utgående ackumulerade nedskrivningar	**-748 032**	**-56 542**
Utgående bokfört värde	**26 692**	**718 182**

Namn	**Säte**	**Org.nr.**	**Ägarandel**	**Antal andelar**	**Bokfört värde**
Karo Bio, Inc.	Delaware, USA	94-3083936	100%	1 000	92
Karo Bio USA, Inc.	North Carolina, USA	56-1966375	100%	1 000	26 500
Karo Bio Research AB	Huddinge, Sverige	556588-3641	100%	1 000	100
					26 692

Aktierna i Karo Bio USA, Inc. skrevs ner under 2002 med 691 490 kSEK till ett belopp motsvarande synligt eget kapital i dotterbolaget. Nedskrivningen är baserad på det synsätt som ligger till grund för avskrivning av goodwill i koncernredovisningen, nämligen den snabba utvecklingen och osäkerheten inom bioteknikområdet. Nedskrivningen har ingen effekt på koncernredovisningen, där den relaterade goodwillen kommer att vara fullt avskriven enligt plan per 30 april 2003.

Aktierna i Karo Bio, Inc. skrevs ned under 1997 med 52 292 kSEK varefter bokfört värde motsvarade eget kapital i dotterbolaget. Bakgrunden var att den licensierade teknologin och de exklusiva konsultavtalen med forskare överfördes till moderbolaget. Det framtida utnyttjandet av denna know-how och det ekonomiska utfallet kommer därmed moderbolaget direkt till del.

NOT 13 Förutbetalda kostnader och upplupna intäkter

	Koncernen			Moderbolaget	
Belopp per den 31 december	**2002**	**2001**	**2000**	**2002**	**2001**
Förutbetalda hyror	2 749	2 822	1 948	2 576	2 465
Upplupna ränteintäkter	1 083	211	559	1 083	211
Övriga	2 290	1 374	1 251	728	463
	6 122	**4 407**	**3 758**	**4 387**	**3 139**

NOT 14 Kortfristiga placeringar

Kortfristiga placeringar består av placeringar i obligationer med hög likviditet och en löptid på högst fem år och placeringar i obligations- och räntefonder med hög likviditet. Placeringar i obligations- och räntefonder uppgick till 115 236 kSEK (194 496) och obligationer uppgick till 69 630 kSEK (20 273).

NOT 15 Eget kapital

Aktiekapitalet består av 12 052 657 aktier å nominellt 5 SEK.

Vid emission till överkurs tillförs överkursfonden belopp överstigande nominellt värde på emitterade aktier. Överkursfonden är inte tillgänglig för aktieutdelning till aktieägarna, men kan användas av bolagsstämman för täckning av ansamlade förluster.

Vid årets utgång fanns utestående teckningsoptioner motsvarande 358 777 aktier. Teckningsoptionerna utgavs i samband med förvärvet av Karo Bio USA, Inc. år 2000 (18 777 teckningsoptioner) och introduktionen av Incitamentsprogrammet 2001 (340 000 teckningsoptioner). Teckningsoptioner har konverterats under 2002 resulterande i 26 586 nya aktier.

I enlighet med styrelsens utdelningspolitik kommer styrelsen och verkställande direktören föreslå bolagsstämman 9 april 2003 att ingen utdelning lämnas för räkenskapsåret 2002.

NOT 16 Upplupna kostnader

	Koncernen			Moderbolaget	
Belopp per den 31 december	**2002**	**2001**	**2000**	**2002**	**2001**
Upplupna sociala avgifter	1 283	1 463	1 042	1 283	1 463
Upplupen semesterlön	8 950	9 321	6 543	7 397	7 526
Övriga poster	8 107	11 133	9 440	7 415	7 612
	18 340	**21 918**	**17 025**	**16 095**	**16 601**

NOT 17 Ställda säkerheter

Karo Bio har som säkerhet för valutaterminskontrakt ställt del av värdepappersdepå i Handelsbanken i pant. Den pantsatta delen som kan tas i anspråk för dessa kontrakt per respektive årsskifte anges som ställd säkerhet. Pantsättningen upphörde under 2001.

NOT 18 Ansvarsförbindelser

Mellan 1995 och 1997 delfinansierade Industrifonden Karo Bios utveckling av läkemedelssubstanser för behandling av höga kolesterolhalter med 24 MSEK. Återbetalning av mottaget belopp jämte ränta sker genom en royalty på intäkter från sköldkörtelhormonprojekten t o m år 2010. Som ansvarsförbindelse redovisas intäktsfört belopp jämte upplupen ränta med avdrag för kostnadsförd royalty.

Därutöver hade bolaget ett borgensåtagande år 2000 om 44 kSEK.

NOT 19 Övriga ej likviditetspåverkande poster

Övriga ej likviditetspåverkande poster består av följande.

	Koncernen			Moderbolaget	
	2002	2001	2000	2002	2001
Kassa och bank i förvärvat företag	-	-	38 092	-	-
Övrigt	-	-	202	-	-
	-	-	**38 294**	-	-

NOT 20 Investeringar i koncernföretag

Karo Bio USA, Inc. förvärvades i maj 2000 genom en apportemission. Den bokförda köpeskillingen, inklusive transaktionskostnader, uppgår till 717 990 kSEK. Förvärvet resulterade i en goodwillpost om 709 918 kSEK och en ökning i överkursfonden med 688 729 kSEK. Karo Bio USA konsolideras i koncernredovisningen från maj 2000. Totala värdet av förvärvade tillgångar och skulder, köpeskilling och påverkan på koncernens kassaflöde var enligt följande, utgörande kassaflöde från förvärvet.

	Koncernen
Goodwill	709 918
Inventarier	6 905
Övriga omsättningstillgångar	42 935
Kortfristiga skulder	-41 768
Total köpeskilling	**717 990**
Likvid med emitterade egna aktier	-699 760
	18 230

NOT 21 Operationell leasing

Karo Bio har som ett led i affärsverksamheten ingått leasingavtal med externa parter. Dessa avser främst kontors- och laboratorielokaler, men även kontorsutrustning och bilar, och är alla på marknadsmässiga villkor. Leasingkostnaden för året uppgick till 12 544 kSEK (11 866 respektive 9 239) för Koncernen och 10 331 kSEK (9 185) för moderbolaget. Framtida minimileasingavgifter på avtal som ej är uppsägningsbara förfaller enligt nedan.

Framtida minimileasingavgifter	Koncernen			Moderbolaget	
	2002	2001	2000	2002	2001
Inom ett år	10 164	10 634	10 834	8 257	8 133
Senare än ett men inom fem år	7 805	10 752	20 183	6 333	6 224
Senare än fem år	-	-	-	-	-
	17 969	**21 386**	**31 017**	**14 590**	**14 357**

NOT 22 Inköp och försäljning mellan koncernföretag

Karo Bio AB har under året köpt tjänster av dotterbolag för ett belopp motsvarande 54 645 kSEK (48 428) och sålt tjänster till dotterbolag för 5 256 (0) kSEK.

NOT 23 Arvoden till revisorer

	Koncernen			Moderbolaget	
	2002	2001	2000	2002	2001
Öhrlings PricewaterhouseCoopers					
Revisionsuppdrag	626	413	279	475	248
Andra uppdrag	416	759	302	331	683
	1 042	**1 172**	**581**	**806**	**931**

NOT 24 Optionsprogram

Incitamentsprogram 2001

Karo Bio introducerade ett incitamentsprogram i enlighet med beslut fattat på bolagsstämman den 26 april 2001. Programmet är ett personaloptionsprogram och täcker samtliga fast anställda i Karo Bio AB och dess dotterbolag. Den finansiella exponeringen från personaloptionsprogrammet har säkrats genom emission av 340 000 teckningsoptioner till ett helägt dotterbolag, av vilka 70 000 är avsedda att täcka sociala kostnader mm för programmet och har överförts till extern part. Maximal tilldelning av personaloptioner per person är 20 000 personaloptioner för verkställande direktören, maximalt 6 000 personaloptioner för ledande befattningshavare och maximalt 3 000 personaloptioner för övriga. Personaloptionerna blir oantastbara med 25 procent årligen och kan utnyttjas mellan 31 maj 2002 och 30 april 2008, villkorat fortsatt anställning. De utfärdades utan kostnad för den anställde. Personaloptionerna har ett lösenpris som motsvarar 100 procent av den genomsnittliga börskursen för aktien under en period i närheten av tilldelningen och detta lösenpris uppgår till mellan 321 och 361 kronor. Vid fullt utnyttjande ökar antalet aktier med 2,8 procent, inklusive andelen teckningsoptioner avsedda att täcka sociala kostnader. Nuvarande maximal ökning av antalet aktier, med beaktande av förfallna personaloptioner, är 2,4 procent. De utställda personaloptionerna innebär ingen utspädning av resultatet per aktie för åren 2000-2002, eftersom en konvertering till aktier skulle medföra en förbättring av redovisat resultat per aktie.

Effekten från incitamentsprogrammet på Karo Bios finansiella ställning kommer att vara positiv, då innehavarna av personaloptioner kommer att erlägga likvid till bolaget i enlighet med lösenpriset för att utnyttja personaloptionerna. Ytterligare utbetalningar som uppkommer hänförliga till programmet, vilka huvudsakligen utgörs av arbetsgivaravgifter som utgår vid optionsutnyttjandet, täcks av de ytterligare teckningsoptioner som innehas av extern part. Programmet medför ingen negativ inverkan på bolagets finansiella ställning, förutsatt att nivån på arbetsgivaravgifter inte förändras väsentligt under återstoden av utnyttjandeperioden.

Karo Bio följer tillämpliga rekommendationer utfärdade av Redovisningsrådet avseende redovisning av aktierelaterade ersättningar. Nuvarande redovisningsprincip är att redovisa utnyttjande av teckningsoptioner avseende personaloptioner i eget kapital.

Personaloptionsprogram i förvärvade bolag

Vid förvärvet av det numera helägda dotterbolaget Karo Bio USA, Inc. fanns ett optionsprogram riktat till anställda i bolaget. I samband med förvärvet utfärdade Karo Bio AB teckningsoptioner för att möjliggöra inlösen av vid förvärvet utestående personaloptioner när dessa sedermera utnyttjas. Lösenpriset för personaloptioner motsvarande en aktie i Karo Bio AB är mellan 0,48 och 1,43 US Dollar.

Fördelning av optioner	2002	2001	2000
Antal optioner 1 januari	276 910	72 333	-
Emitterade	2 375	245 547	-
Emitterade i samband med investeringar i koncernföretag	-	-	88 064
Inlösta	-26 586	-26 970	-15 731
Förfallna	-13 020	-14 000	-
Utestående 31 december	**239 679**	**276 910**	**72 333**
Av vilka oantastbara	64 875	11 941	8 336

Inlösen av optioner	2002	2001	2000
Genomsnittligt lösenpris per aktie, SEK	6,24	6,08	7,09
Sammanlagda lösenbelopp, kSEK	166	164	111

Sammanställningen ovan över inlösta optioner avser endast optioner emitterade i samband med investeringar i koncernföretag, då inlösen avseende Incitamentsprogram 2001 inte förekommit.

HUDDINGE DEN 6 FEBRUARI 2003

Per-Olof Mårtensson
Ordförande

Dana M. Fowlkes **Bertil Hållsten** **Lars Ingelmark**

Dan Sten Olsson **Leon E. Rosenberg**

Bo Carlsson **Kaija Saarimäki**

Björn Nilsson
Verkställande direktör

Vår revisionsberättelse har avgivits 7 februari 2003.
Öhrlings PricewaterhouseCoopers AB

Claes Dahlén
Auktoriserad revisor

Revisionsberättelse

Till bolagsstämman i Karo Bio AB (publ.)

Vi har granskat årsredovisningen, koncernredovisningen och bokföringen samt styrelsens och verkställande direktörens förvaltning i Karo Bio AB (publ.) för år 2002. Det är styrelsen och verkställande direktören som har ansvaret för räkenskapshandlingarna och förvaltningen. Vårt ansvar är att uttala oss om årsredovisningen, koncernredovisningen och förvaltningen på grundval av vår revision.

Revisionen har utförts i enlighet med god revisionssed i Sverige. Det innebär att vi planerat och genomfört revisionen för att i rimlig grad försäkra oss om att årsredovisningen och koncernredovisningen inte innehåller väsentliga fel. En revision innefattar att granska ett urval av underlagen för belopp och annan information i räkenskapshandlingarna. I en revision ingår också att pröva redovisningsprinciperna och styrelsens och verkställande direktörens tillämpning av dem samt att bedöma den samlade informationen i årsredovisningen och koncernredovisningen. Som underlag till vårt uttalande om ansvarsfrihet har vi granskat väsentliga beslut, åtgärder och förhållanden i bolaget för att kunna bedöma om någon styrelseledamot eller verkställande direktören är ersättningsskyldig mot bolaget. Vi har även granskat om någon styrelseledamot eller verkställande direktören på annat sätt har handlat i strid med aktiebolagslagen, årsredovisningslagen eller bolagsordningen. Vi anser att vår revision ger oss rimlig grund för våra uttalanden nedan.

Årsredovisningen och koncernredovisningen har upprättats i enlighet med årsredovisningslagen och ger därmed en rättvisande bild av bolagets och koncernens resultat och ställning i enlighet med god redovisningssed i Sverige.

Vi tillstyrker att bolagsstämman fastställer resultaträkningen och balansräkningen för moderbolaget och för koncernen, behandlar förlusten i moderbolaget enligt förslaget i förvaltningsberättelsen och beviljar styrelsens ledamöter och verkställande direktörerna ansvarsfrihet för räkenskapsåret.

Stockholm 7 februari 2003

Öhrlings PricewaterhouseCoopers AB

Claes Dahlén
Auktoriserad revisor

Ordlista

AGONIST	En substans med stimulerande verkan.
ALDOSTERON	Ett hormon som reglerar saltbalansen.
ANDROGEN	Ett manligt könshormon.
ANTAGONIST	En substans med hämmande verkan.
ARTRIT	Inflammation av leder.
BENSKÖRHET	Minskning av benvävnad vilket leder till sköra ben och större risk för benbrott.
BIOKEY®-TEKNOLOGI	En teknologi som utnyttjar molekylära prober som specifikt binder till biologiskt aktiva ytor hos målproteiner. Proberna används vid screening för att finna nya läkemedelssubstanser.
BRAILLE™-TEKNOLOGI	För vidare information se sid 12.
BRÖSTCANCER	Cancer i bröstvävnad. De flesta bröstcancerformer är beroende av kvinnligt könshormon, östrogen, för tillväxt. Detta gör att en östrogen-antagonist kan användas vid behandling av bröstcancer för att begränsa tumörens växt.
CD	Candidate drug – se läkemedelskandidat.
CELLULAR BRAILLE™-TEKNOLOGI	För vidare information se sidan 13.
DE NOVO LÄKEMEDELSFRAMTAGNING	Den innovativa utvecklingsfasen i processen att finna nya läkemedel.
FAG	Bakterievirus.
GENOMISK	Kunskapen om genernas struktur och funktion.
GLUKOKORTIKOID/BINJUREBARKSHORMON	Det hormon som är den naturliga liganden till glukokortikoidreceptorn och som produceras i binjurebarken. Därav även kallat binjurebarks-hormon. Hormonet reglerar kroppens användning av kolhydrater, fett och proteiner och är en normal reaktion på stress.
HJÄRTARYTMI	All avvikelse från den normala hjärtrytmen, sinusrytmen.
HJÄRT-/KÄRLSJUKDOMAR	Exempel på sjukdomar som tillhör gruppen hjärtsjukdomar är hjärtsvikt och hjärtarytmi. En riskfaktor för hjärtsjukdomar är högt kolesterol.
HORMON	En substans som bl a utsöndras av kroppens körtlar och förs med blodet till olika organ där det utövar olika effekt.
HORMONERSÄTTNINGSTERAPI (HRT)	Ersättning av ett hormon som inte längre produceras naturligt av kroppen. Efter klimakteriet produceras låga nivåer av det kvinnliga könshormonet, östrogen.
HUDATROFI	Förtunning av huden.
HÖGT KOLESTEROL (HYPERKOLESTEROLEMI)	Förhöjda nivåer av blodfetter, kolesterol.
IND	Investigational New Drug, ansökan om att få starta kliniska studier, d v s tester på människor.
KLINISK STUDIE	Tester och utvärdering av läkemedel på människor.
KOMBINATORISK KEMI	En metod för framställning av ett stort antal nya substanser genom att sätta ihop ett begränsat antal byggstenar på en mängd olika sätt.
KOLLAGEN	Protein som bygger upp olika vävnaders struktur bl a i huden.
KRISTALL	En bestämd och regelbunden form som naturligt bildas av vissa substanser, även proteiner. Erhållandet av en proteinkristall är ett viktigt steg i bestämningen av en proteinstruktur genom röntgenkristallografi.
LIGAND	En substans, t.ex. ett hormon, som binder till ett receptorprotein.
LÄKEMEDELSKANDIDAT	En substans som har önskade egenskaper i relevanta djurmodeller.

MOLECULAR BRAILLE® TEKNOLOGI	En patentsökt teknologi där man använder ett flertal biopolymera prober för att upptäcka strukturella förändringar i målproteinet, som orsakats av bindning av en substans.
NCE	New chemical entity – ny kemisk substans.
NDA	Ansökan om att få registrera ett nytt läkemedel.
NUKLEOTIDER	Byggsten i DNA.
NUKLEÄRA RECEPTORER	Receptorer i en cell som binder till ligander (ofta hormoner) och aktiverar gentranskriptionen.
OFTALMOLOGI	Läran om ögats fysiologi och patologi, naturliga funktioner och sjukdomar.
ORPHANRECEPTOR	Receptor som man inte har hittat ett naturligt hormon eller vitamin till.
PREKLINISK UTVECKLING	Utvecklingen fram till dess att tillstånd beviljas att testa en läkemedels-substans på människor.
RECEPTOR	Ett protein på cellens yta eller inne i cellen (kärnreceptor) som känner igen och binder till ligander t.ex. steroidhormoner.
SCREENING	Automatiserad eller halvautomatiserad testning av en stor mängd substanser i t.ex. ligandbindningssystem eller i cellbaserade testsystem.
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator.
SKÖLDKÖRTELHORMON	Ett jodinnehållande hormon som produceras av och utsöndras från sköldkörteln. Kallas även thyroideahormon och är nödvändigt för normal metabolism samt mental och fysisk utveckling.
STRUKTURBASERAD LÄKEMEDELSDESIGN	Design av läkemedelssubstanser baserad på den tredimensionella strukturen hos tex ett receptorprotein.
SYNTES AV SUBSTANSER	Kemisk framställning av substanser.
TERAPI	Behandlingsform av en sjukdom.
TOPIKAL BEHANDLING	Behandling av en del av kroppens yta, t ex ögondroppar och hudkräm.
VÄVNAD	En grupp celler med specialiserad funktion. Cellerna kan vara av samma typ eller av olika typer. Ett organ består av flera aggregerade vävnader.
TISSUE PROFILING™	En systematisk testning av substansers biologiska effekt i cellbaserade testsystem härstammande från olika organ av relevans för indikationen ifråga. Tissue Profiling(tm) förenklar identifieringen av vävnadsselektiva substanser och minskar användningen av djurtester i detta stadium av läkemedelsutvecklingen.
TRANSKRIPTION	En process där DNA avläses för bildandet av RNA.
TYP 2-DIABETES	En typ av diabetes som utvecklas hos vuxna och ofta överviktiga patienter.
ÖSTROGEN	Ett kvinnligt könshormon.

Projektledning, design & produktion:
Förnuft & Känsla Marknadskommunikation AB

Foto:
Anders Kustås, Eric Dowell, Roland Persson
Pontus Johansson, GettyImages

Tryck:
Comprint, Stockholm, 2003

KARO BIO

Karo Bio AB
Novum, SE-141 57 Huddinge
(Besöksaddress: Hälsovägen 7)
Tel: +46-8-608 60 00
Fax: +46-8-774 82 61
E-post: info@karobio.se
Hemsida: www.karobio.se

Karo Bio USA, Inc.
4222 Emperor Boulevard, Suite 560
Durham, NC 27703-8466
USA
Tel: +1-919-474 8888
Fax: +1-919-474 0103