



The Cyclodextrin Company



A CYCLOLAB Kft

**Rögös, 30 éves út a Chinointól a világ
vezető ciklodextrin-alapú biotech
központjáig**

Szente Lajos

Cyclolab Kft.



The Cyclodextrin Company

Fontos háttérinformációk és *Captatio benevolentiae*



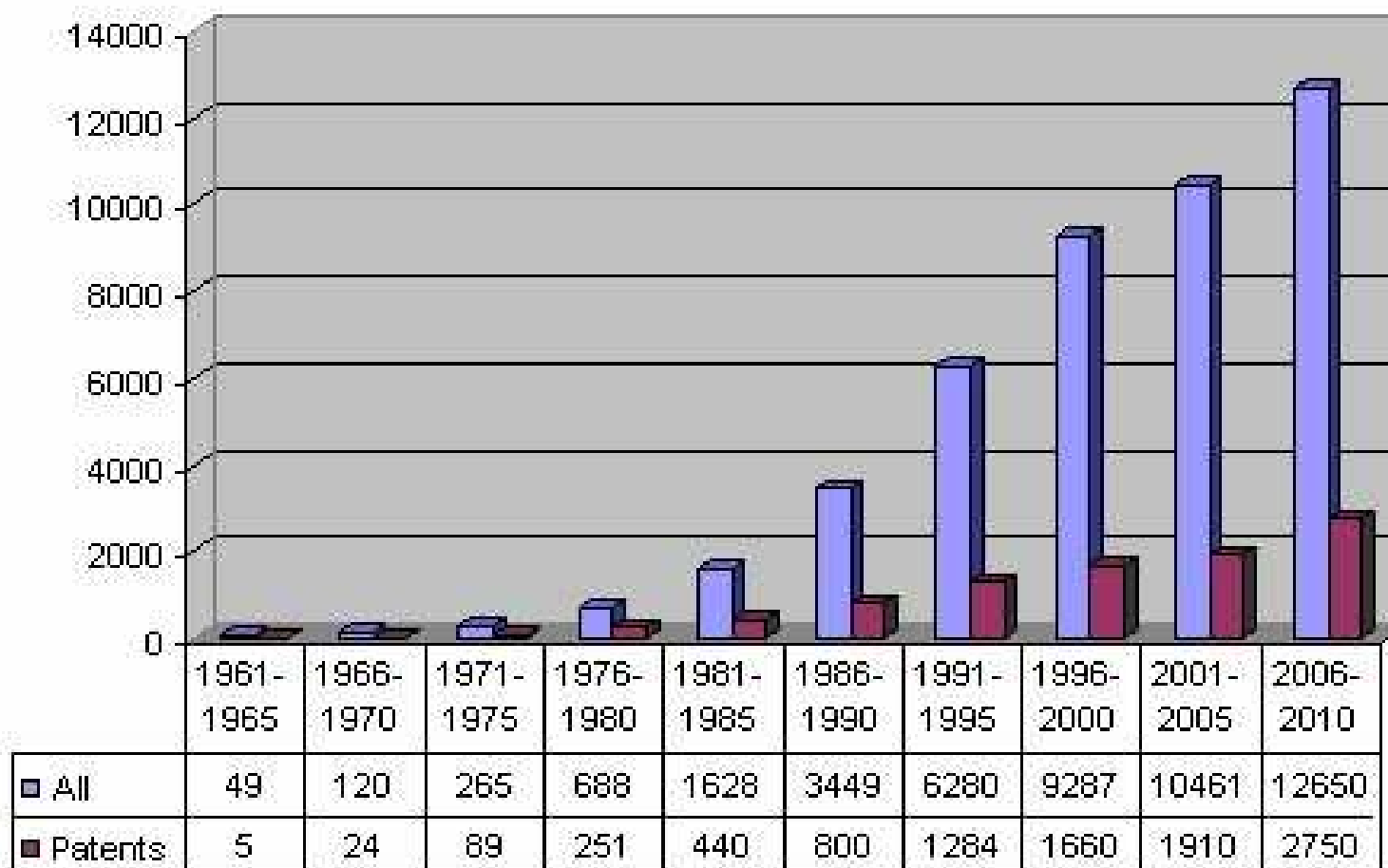
Egy kis statisztika

- Ma a világon fellelhető összes ciklodextrin témájú irodalom **42.500** publikációt és találmányt jelent.
- Ebből hazai magyar szerzők (CycloLab és más hazai kutatóhelyek) kb. **900 közlést** tettek (kb. **40 magyar** kutató, USA-ban kb. 2000!, Japánban kb. 500 ismert CD kutató)
- A magyar hozzájárulás kb. **3 %**
- Publikációs dinamika: naponta átlagosan 5 új közlemény ill. találmány világszerte, 30 év után sem lassul



The Cyclodextrin Company

Life Cycle of CD Technology by Publication Frequency: *Looking 40 Years Back*

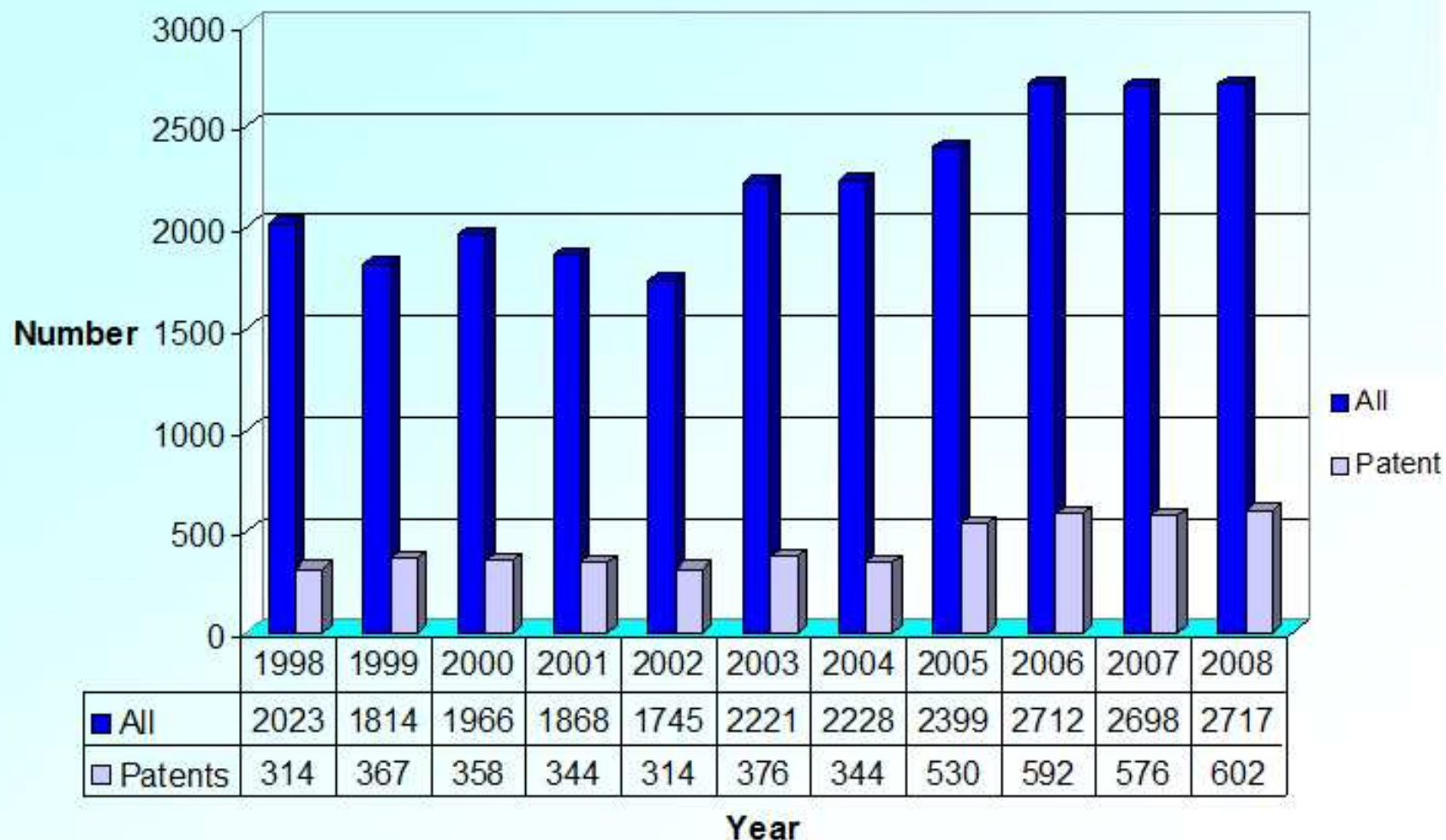


**No of CD-related publications in a 5-year sum
from the beginning**



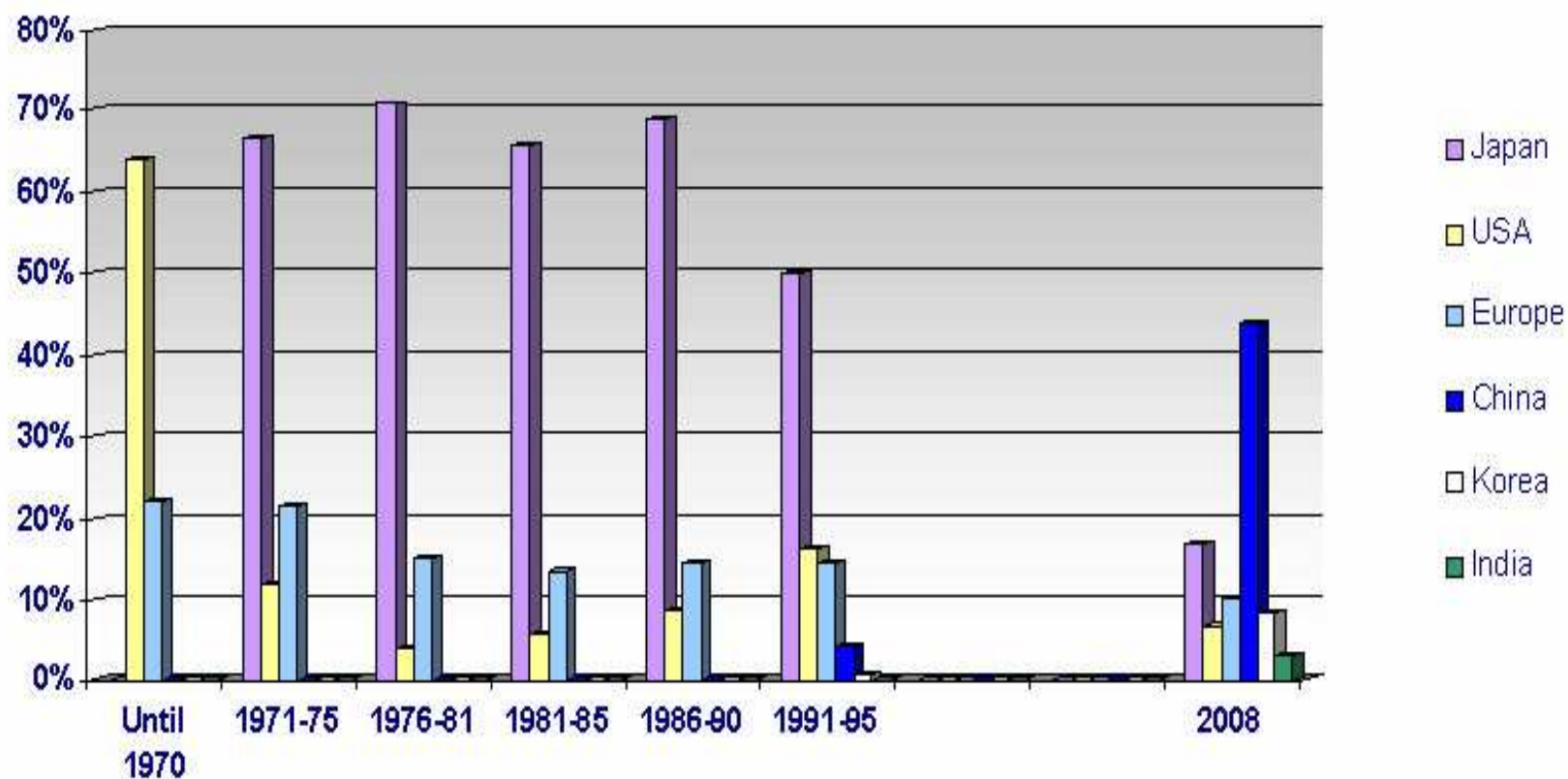
The Cyclodextrin Company

Higher Resolution Publication Frequency: *Looking only Ten Years Back*



Annual Number of Publications (papers and patents) on CDs

Trends in Patents by Countries in the Past and in 2008



Geographical Distribution of CD-related patents:

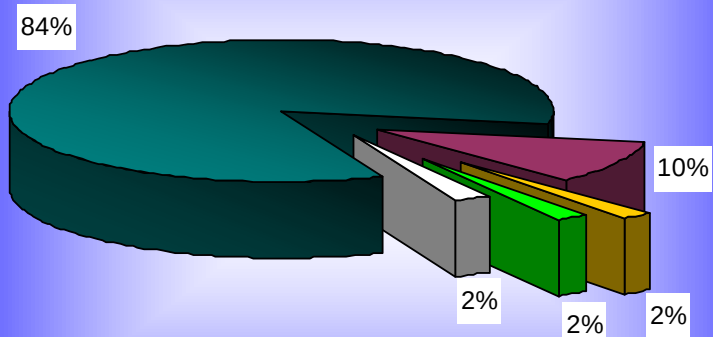
As of 2003 China starts to dominate, Korea and India become significant!



The Cyclodextrin Company

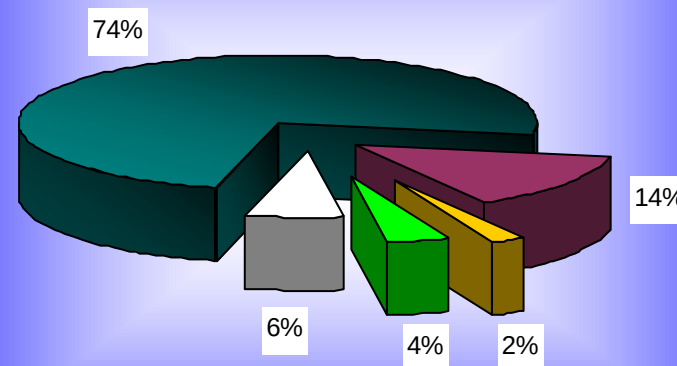
Global CD consumption by Industry Segments in 1999 and in 2008 (Frost and Sullivan)

4000 ton CD in 1999, market segments



Food Industry Others Chemical Industry
Pharmaceutical Industry Cosmetic+Toiletry Industry

8600 ton CD in 2008, market segments



Food Industry Others Chemical Industry
Pharmaceutical Industry Cosmetic+Toiletry Industry



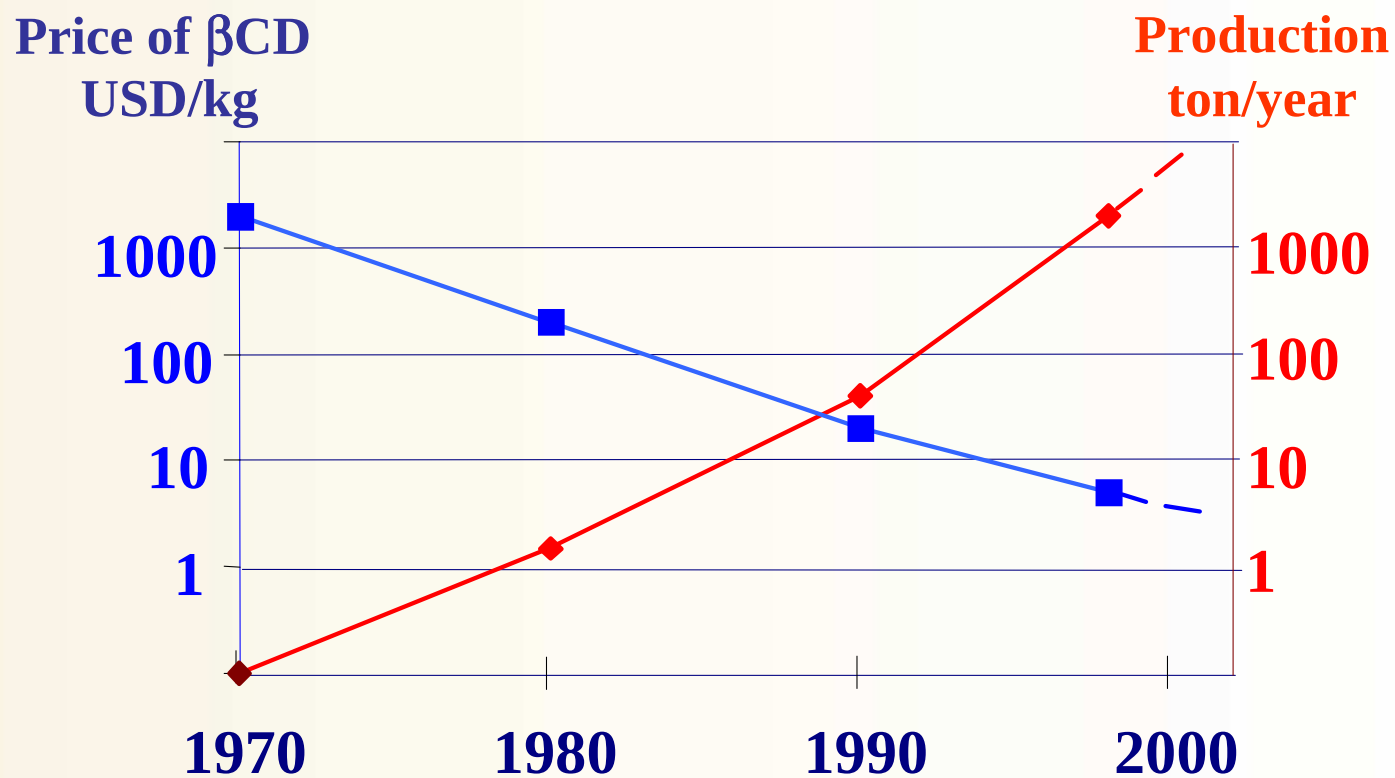
**A fényes múlt:
Ez az elmúlt 30 évet jelenti**

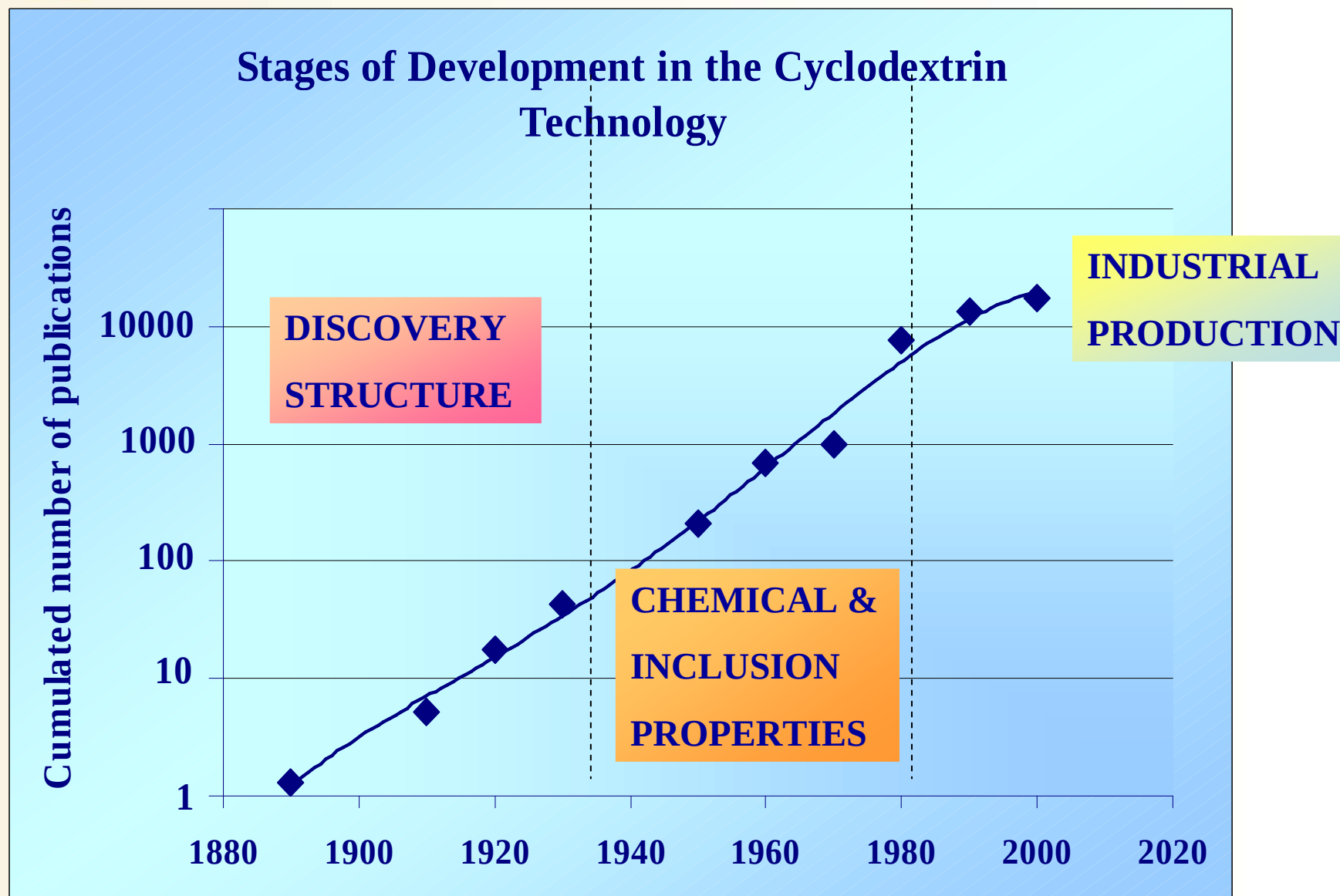
126.



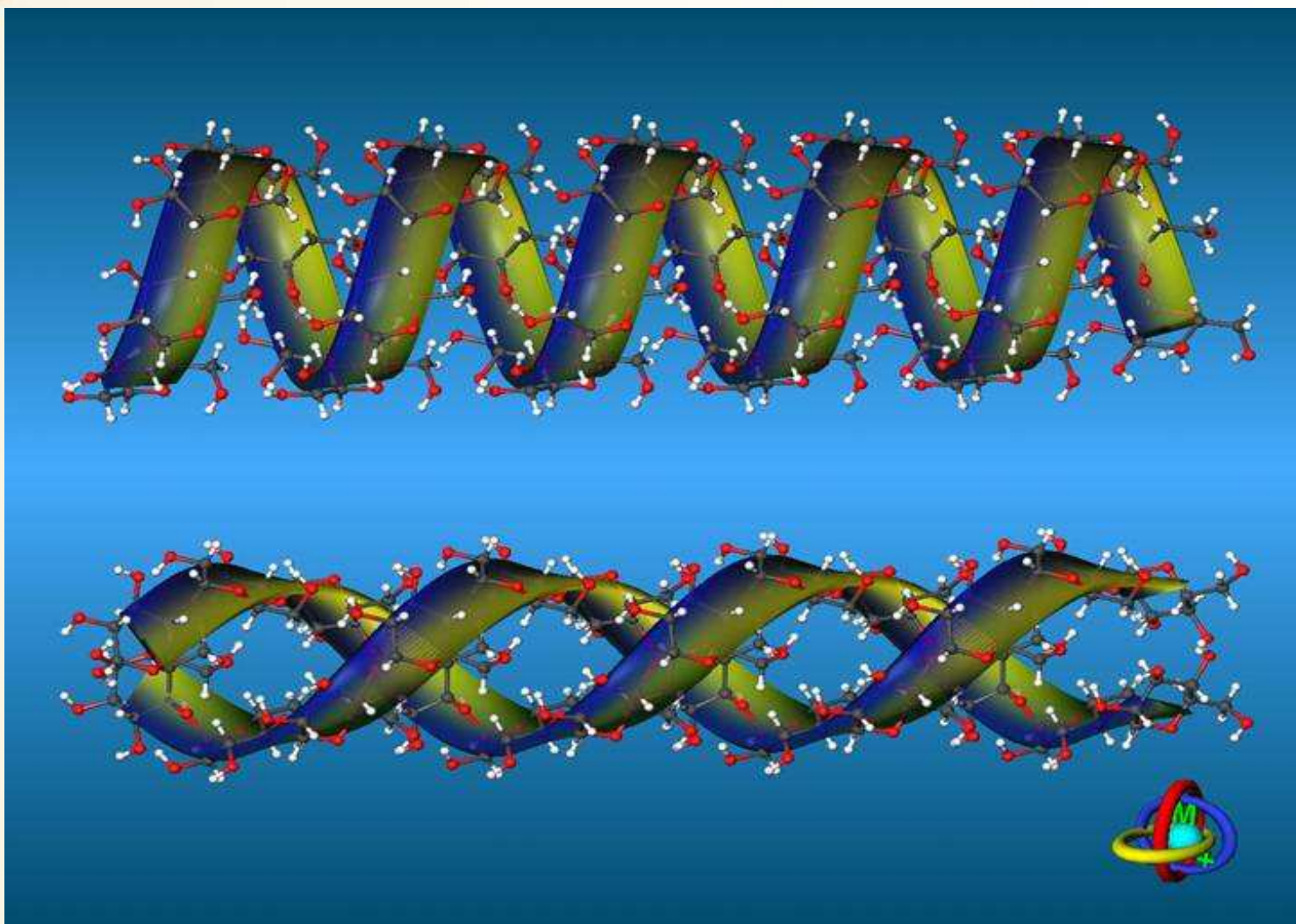
The Cyclodextrin Company

Amit a 30 év alatt elértünk:





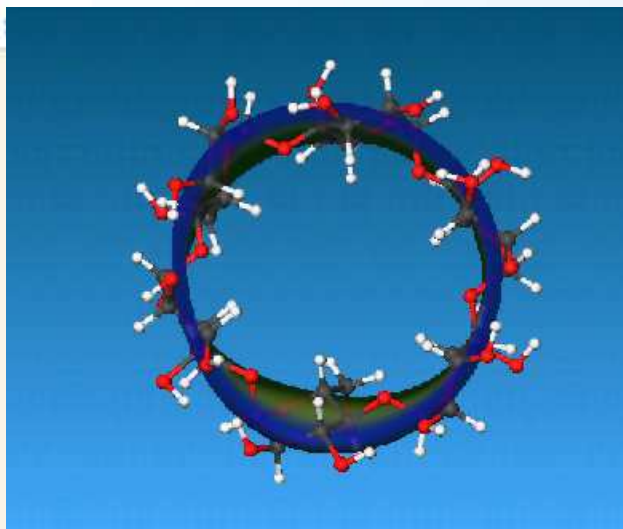
A nyersanyag: kukorica keményítő



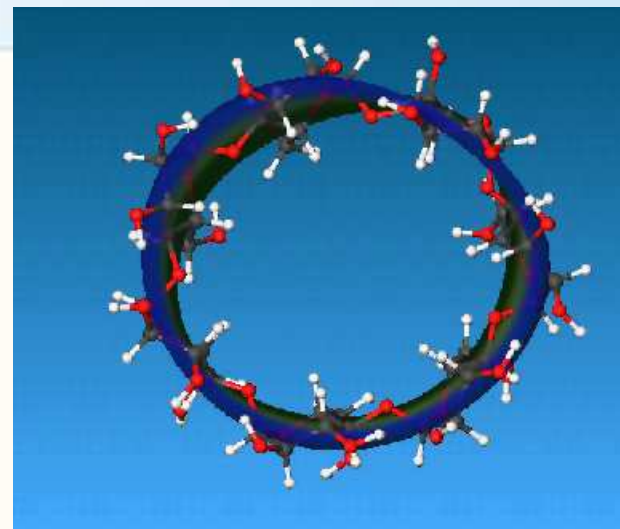
poliszaharid, a petrolkémiaától független „amig a nap süt..”

Szejtli, J.

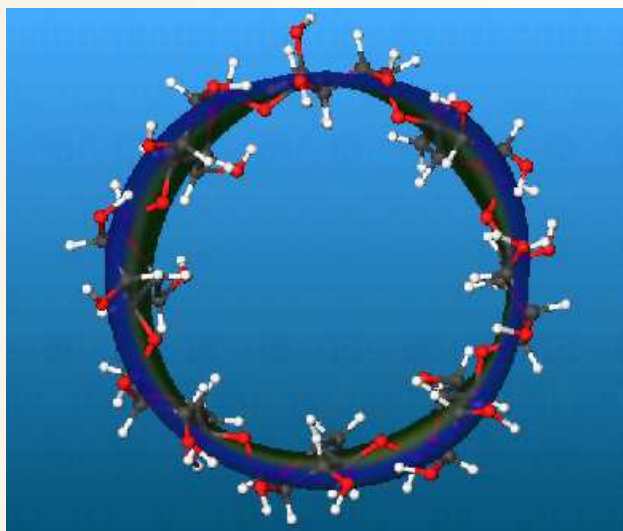
A termék: Ciklodextrinek, a korrekt lyukak (átmérő <1 nm)
....akkor mi nanotechnológusok vagyunk?



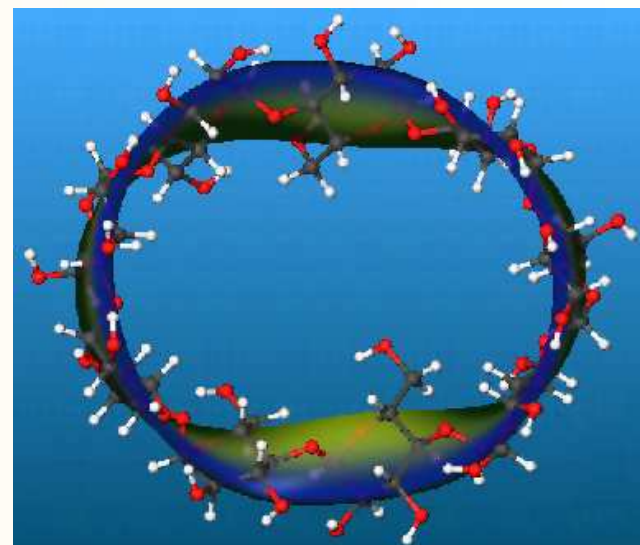
(α -CD)



(β -CD)



(γ -CD)



(δ -CD)



The Cyclodextrin Company



Mi kellett a téma- és cégalapításhoz? Egy megszállott és az ő „mániája, ...na meg „katonák”

A hazai ciklodextrin technológia
úttörője és a CycloLab alapító
igazgatója:

Szejtli József

jellemző mondása az akkori
helyzetre utalva:

„ van egy csomó megoldásunk,
ezekhez keressük a problémákat”



1973 nyara: a Chinoin vezetés elfogadja Szejtli javaslatát: megkezdődik a
ciklodextrin projekt

2002. március 15.

Dr Szejtli József a Széchenyi-díj átvételekor





The Cyclodextrin Company

A kezdet: Chinoinból a Cyclolab felé (1973-1989)

- **1973.** A hazai szisztematikus ciklodextrin kutatás megkezdődik a Chinoinban (Szejtli, kiváló szakmai közeg, teammunka, pénz, manager-szerű irányítás, szoros számonkérés, kiváló kommunikáció)
- **1979.** A Chinoin 100 kg-os szinten tud alfa-, beta-, gamma-CD-t gyártani
- **1980-ig** a legfontosabb alapszabadelvok és tudományos közlemények „**egyre több ellendrukker, ami a siker biztos jele**”
- **1977-85 között 12 termék** kiválasztási dokumentáció
- **1982.** Az alap-CDk tox. vizsgálata kész
- **1985.** A HPBCD és DIMEB gyártás technológia kész
- **1987.** *Gazdaságilag önálló ciklodextrin leányvállalat a Chinoinban, CycloLab*
- **1989.** **Megalakul a Cyclolab Kft.**
- **1989-2008 között a CycloLab 6,** ma világszerte piacon levő termék fejlesztésében játszott kulcsszerepet



The Cyclodextrin Company

A kezdet (1989-1993)



- **A Cyclolab kezdeti szakasza**
- A kezdetet két jelentős gyógyszercéggel (**Janssen és Chiesi**) való K+F együtt működés jellemzi.
- **Eredmény:**
- **Encapsin™** 2-HPBCD segédanyag, ma általános, **Sporanox™** a piacon
- **a Brexin™** A piroxicam/betaCD orális készítmény



The Cyclodextrin Company

A kezdeti idők (1989-1993)



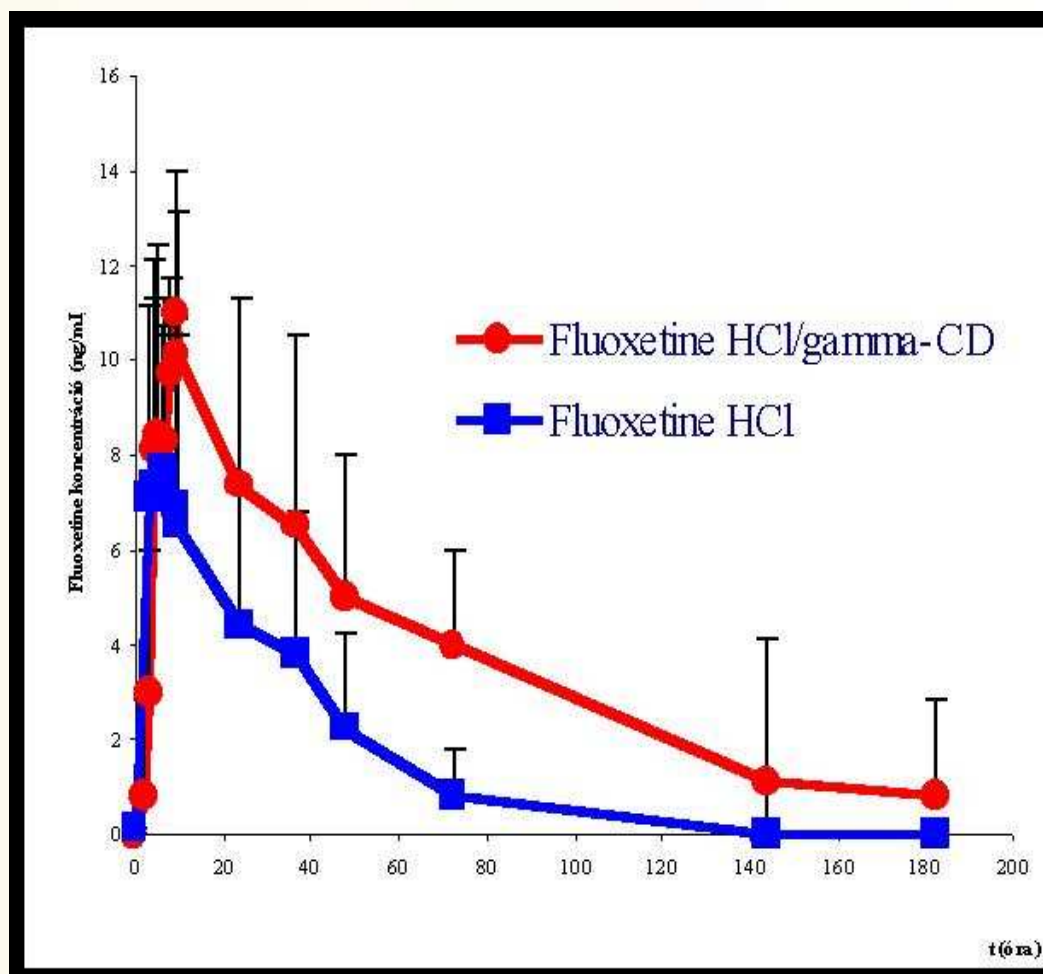
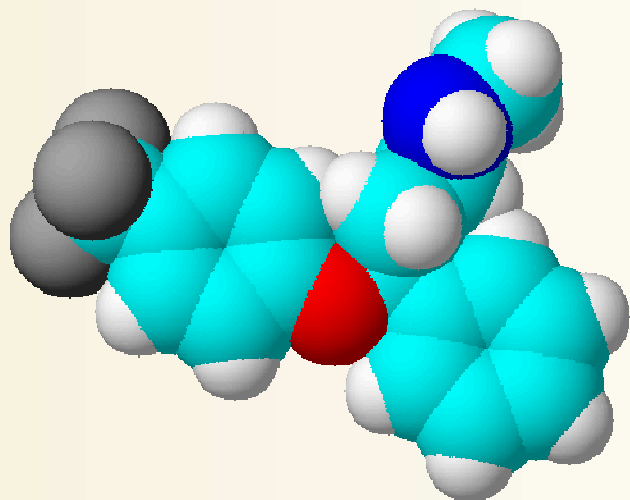
**Illusztrált példák a CycloLab sikeres
gyógyszeripari fejlesztéseire
a kezdeti időszakból**



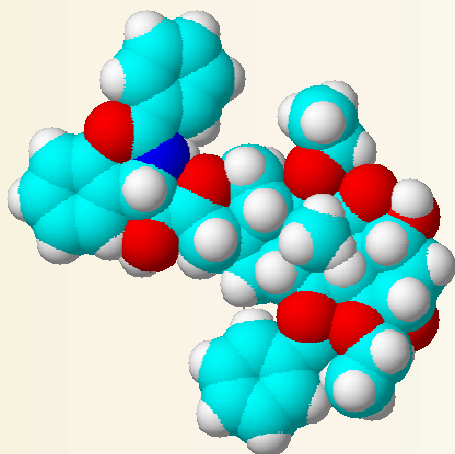
The Cyclodextrin Company

Megnövelt felszívódás, jobb biohasznosulás (fejlesztés Belgiumban)

1.példa A **Fluoxetin** humán vérszint azonos dózisú, szabad hatóanyagot (**Prozac®**) és a **Fluoxetin/g-CD** komplexet tartalmazó formulációk orális adása után



2.példa Detergens- és oldószer nélküli Paclitaxel és Docetaxel vizes oldatok (fejlesztés alatt Németországban)

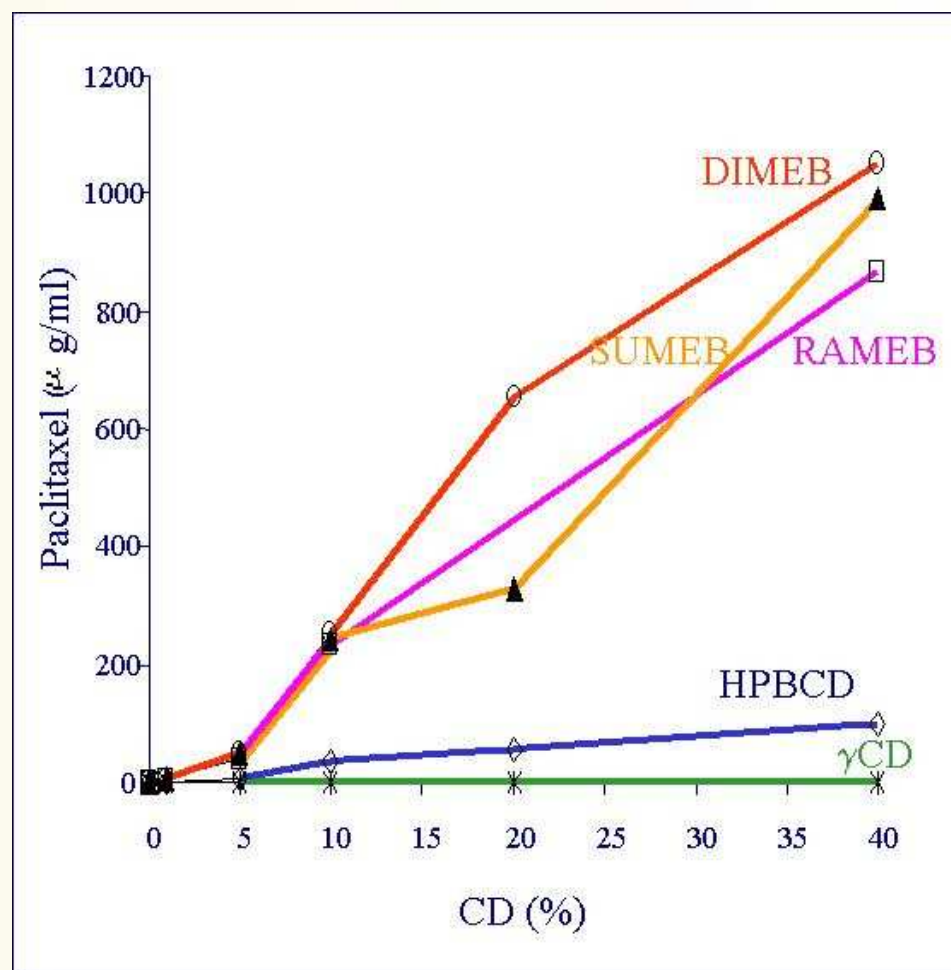


A piacon levő termékek

Taxol®: alkohol, cremophorEL

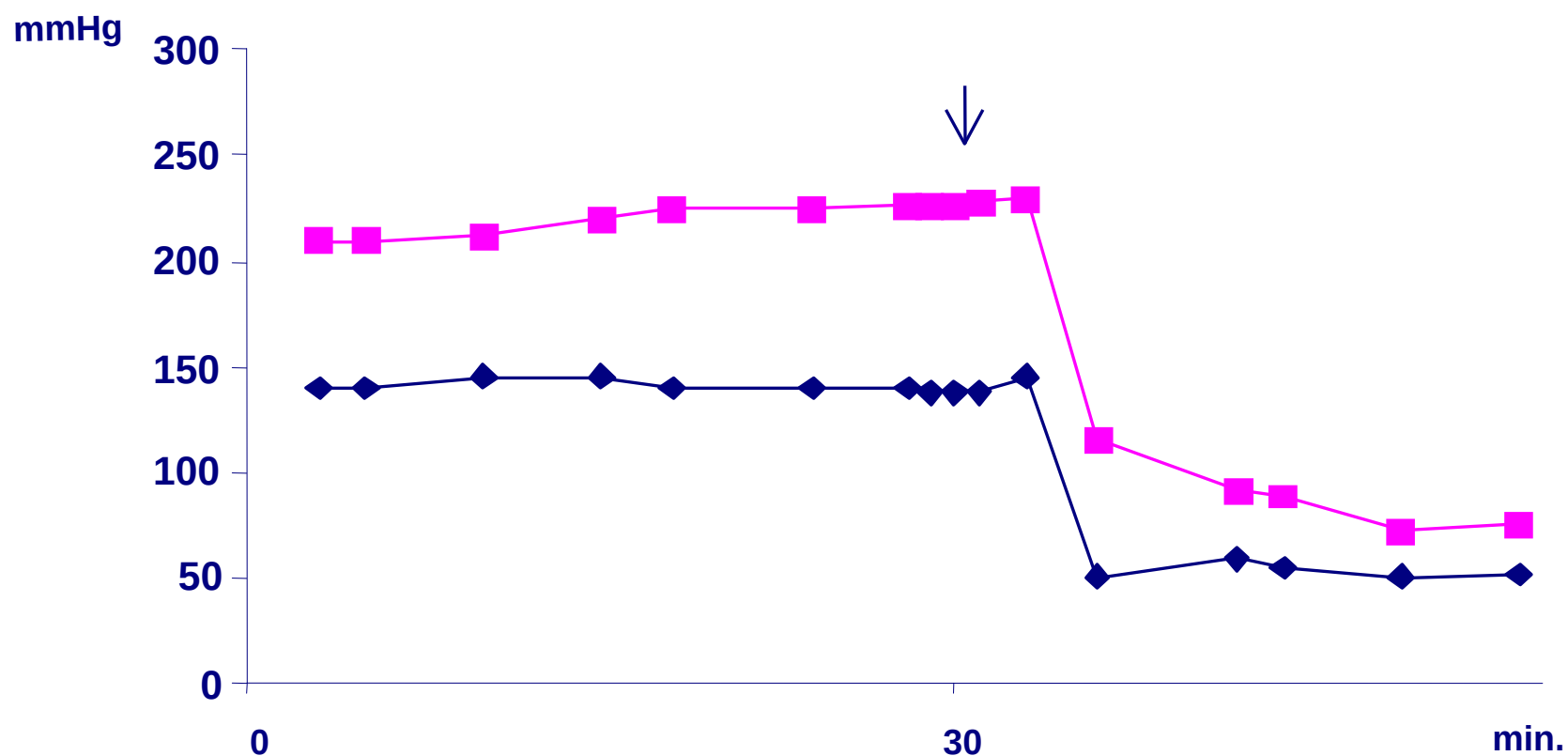
Taxotere®: alkohol, Tween

mindkettőt i.v. infúzióban adják

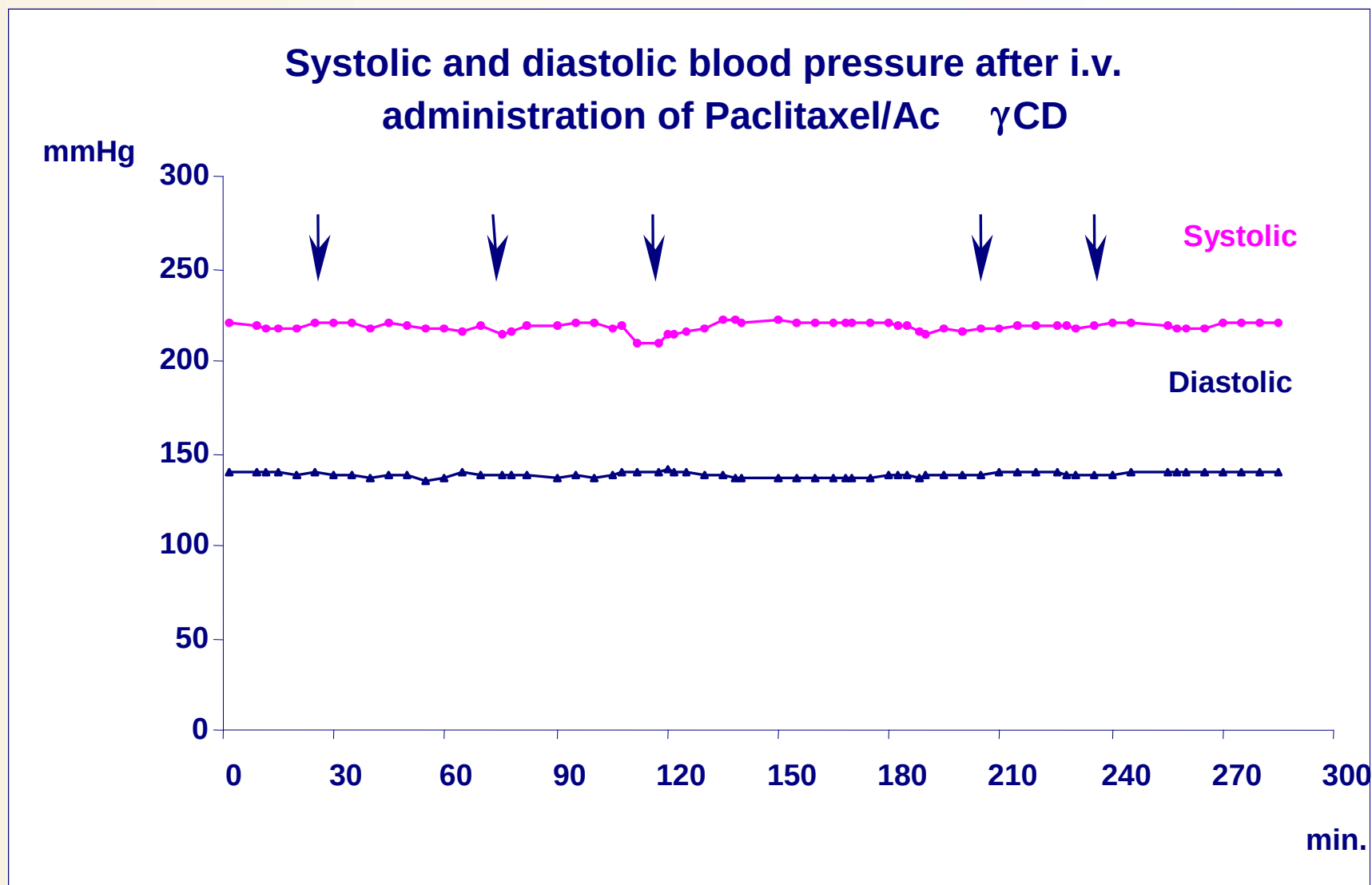


A hagyományos Paclitaxel formuláció kardiovaszkuláris mellékhatása (beagle kutyán)

Systolic and diastolic blood pressure after i.v. administration of cremophor EL/ethanol



A ciklodextrines Paclitaxel formuláció (detergens és alkohol mentes vizes oldat!) mellékhatása (beagle kutyán)





The Cyclodextrin Company

3.példa HPGCD-alapú Voltaren szemcsepp, már piacon

Egy sikeres életciklus-hosszabbítás nem kovalens hatóanyag módosítással, magyar ciklodextrin származékkal



kémcsőtől a piacig 4 év alatt, 2004-ben már jelentős bevétel a Novartisnak és további szép 20 év iparjogi védelem



The Cyclodextrin Company

A kezdet (1989-1993)



- **A Cyclolab kezdeti szakasza, eredmények**
- Nem gyógyszeripari jellegű együttműködések és eredmények
- **Nestlé:** instant ételek aromaanyagai, mikrohullámban melegíthető élelmiszerek
- **Procter and Gamble:** mosóporok, szagtalanító anyagok (Bounce® és Febreze®, 2000 t BCD)
- **Beiersdorf:** kozmetikai termékek (Eucerin ® termékcsalád, Q10, ceramid, retinol)
- Összesen kb. 200 termék a piacon (G.Schmid)

Nem gyógyszer jellegű sikeres termékek a piacon





The Cyclodextrin Company

Age Perfect® Brand CD containing Products by L'Oreal (about 120 M USD)



COPYRIGHT PEARLS HEALTH CYBER





The Cyclodextrin Company

Globally Marketed Nivea Brand Q10 GCD-based Cosmetics by Beiersdorf (185 M EU/year)



A kezdet (1989-1993)



A ciklodextrinek gyógyszeripari alkalmazásánál megtanult leckék :

- A p.os ciklodextrines formulációk sosem generikus verziók, szupergenerikumok (improved chemical entities)
- A CDk az életciklus-hosszabbítás ideális eszközei (új iparjogi védelmi ciklus!)
- Már a kezdeti, lead optimization, hatóanyag formulálásánál kell alkalmazni, később nehezen fizetődik ki





A nehéz évek (2004-2005)



The Cyclodextrin Company

A nehéz évek



A nehéz időszak piaci ill. vállalaton kívüli okai

- Az orális generikus- és CDs formulációk dilemmája (a **bioekvivalencia** hiánya, csalódott generikus cégek?)
- Iparjogi kétségek (a „legjobb” HPBCD sajátos helyzete USA-ban és Európában)
- Legjelentősebb megbízóinkkal (**Hexal-Novartis**) folyó munkák - azok **egyesülése miatt** - leálltak, csökkentek
- A termelésre való átállásunk **igen nagy saját erős beruházást** igényelt, lassú ROI, csak 2007-ben lesz csak bevétel. (a cGMP-konform üzemek fenntartása sokkolóan költséges egy kis-közepes vállalatnak)
- Sok amatőr és sikertelen munka miatt a **téma hitele** romlott. (Tévhit, hogy a ciklodextrinek pusztán egy a sok rutin-excipiens között!)
- Szalonképes, álcázott „Ipari hírszerzés”: vevői auditok, due diligence-nek álcázott adatszerzések (nem vagyok paranoid!!)



The Cyclodextrin Company

A nehéz évek



A nehézségek vállalaton belüli okai

1. Személyi problémák:

- Vezetés vs. Akalmazottak
- Vezetés vs. Tulajdonostársak, akik alkalmazottak is

2. Sajátos tulajdonosi szerkezet

- 15! kicsi tulajdonrész

3. A cég *one-man-show* jellege

- Az alapító váratlan halála, utána hogyan tovább?



A bíztható jelen/jövő (2006-2008)



The Cyclodextrin Company

A bíztható jövő (2006-tól)



A bizakodás reális okai

- Növekvő finomvegyszer-forgalom (kis külföldi képviseltek India, Japán, USA, Svájc)
- Új termék szérummentes sejt- és szövetkultúra adalékok
- Új, nem-kovalens bioanyagok (Novartis Pharma, szabadalom)
- Szerep a Sugammadex piacra kerülésében (lásd még később!)
- Speciális CDk és komplexek gyártása (2,6-di-metil-, mono-amino-, dendrimer-kapcsolt CDk)
- Ciklodextrin-alapú *nem-virus* vektorizáló ágensek fejlesztése (QACDk, új hatású permeáció-fokozók) jelentős új megbízások
- Nyitás az alkalmazott **nano-tudomány felé** (a legtagabb CD üreg is kisebb, mint 1nm átmérőjű!) **2007-ben már 200.000 Eur bevétel!**
- Több, jelentős külföldi befektetői érdeklődés **(2008 07.01. külföldi korábbi megbízó tulajdonosi többséget szerez)**



The Cyclodextrin Company

A bíztható jövő (2006-tól)



A bíztható jövő új, nem K+F elemei:

**Ciklodextrinek és speciális
zárványkomplexek cGMP gyártása**

- **CycloLab gyógyszergyártó hely**
- **1-10 kg szinten (2007)**
- **50-100 kg szinten (2009, FDA DMF-IV)**
- **Klinikai vizsgálati készítmények
gyártása (új, 2007-es OGYI engedély)**



A Cyclolab cGMP Ciklodextrin gyógyszergyártó kisüzeme

The Cyclodextrin Company



A Cyclolab porlasztva szárító üzeme





Új üzletág:

Életciklus hosszabbítás



The Cyclodextrin Company

Cyclodextrins in Life-cycle Management

*Extend the patent life of
your drug by*

- transforming the “**old**” **active**
- in a **new**, molecularly-dispersed form (**novel** solid state)
- in a **non-covalent** manner
- within a **short time**
- at **low cost**

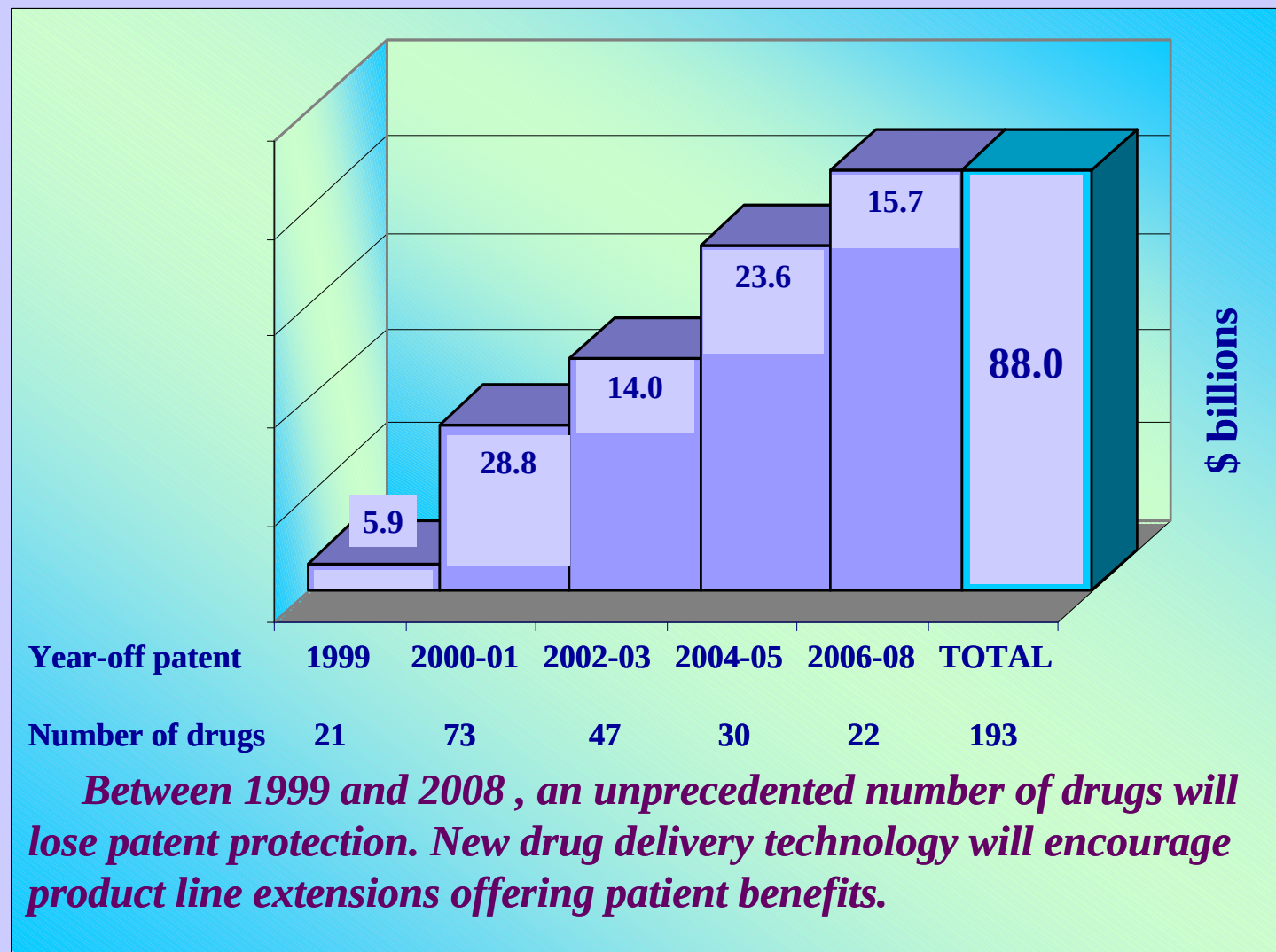
**Without making a
NCE → shorter approval
process**





The Cyclodextrin Company

CDs in IP protection and Life Cycle Management





Nyitás a ciklodextrin-alapú bio- anyagok

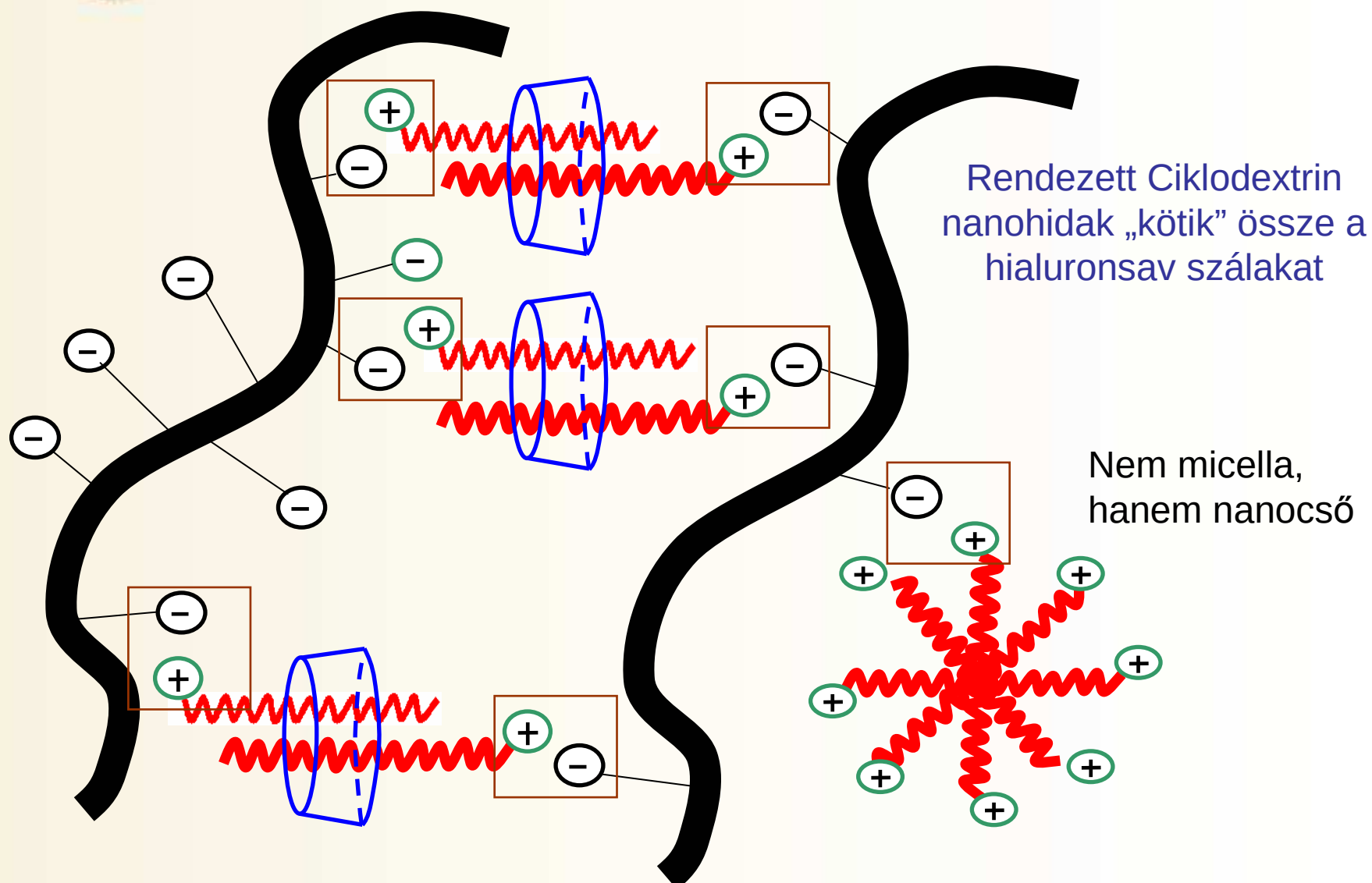
és nem CD-nanorendszerek felé

Eredmény:

- 1 értékesített találmány**
- 4 új K+F szerződés (2-4 évre)**

**Ezekből néhány 100 ezer Eurós instant
bevétel**

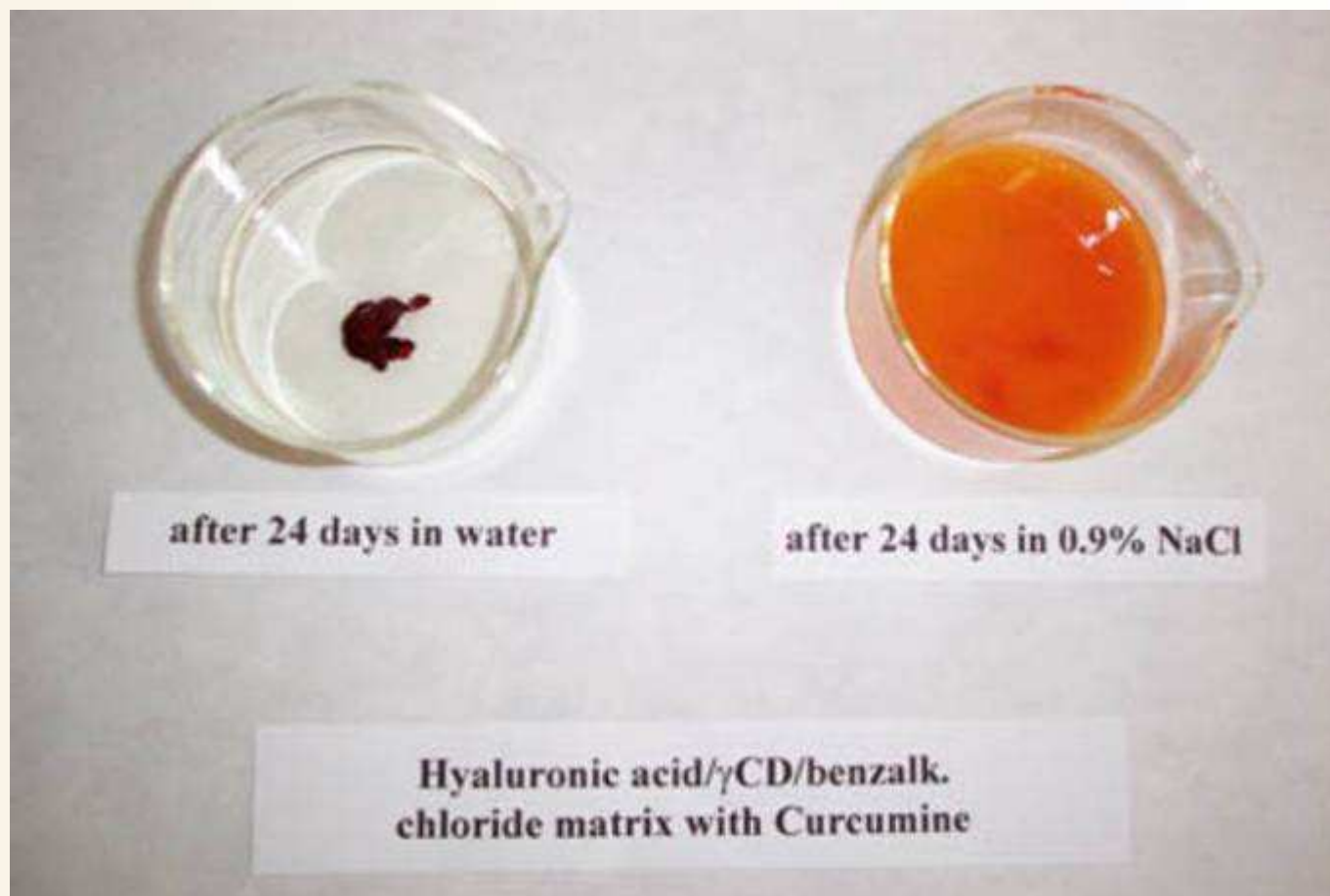
A találmány: elektrosztatikusan keresztkötött biopolimer



A biztató jövő: új bioanyagok



Az új biopolimerekből a hatóanyag-leadás csak **biológiai nedvek**, kationok jelenétében történik (2007-ben klinikai fázisban)





Változás a cég tulajdonosi szerkezetében:

- 74%-ot egy korábbi megbízó, szakmai befektető vesz meg
- 26 % a menedzsment kezében marad
- Új üzletág a core business mellett: nanomedicina
- Kevésbé hektikus cash-flow
- Terv a jelentős alaptőke-emelés 2009.



Esettanulmány:

A Ciklodextrin technológia legnagyobb „dobása” egy **antidótum üres ciklodextrin**

**Egy speciális ciklodextrin átírja az egész
klinikai aneszteziológiai protokolt, nem
véletlen, hatéves sziszfuzsi, ám
szisztematikus fejlesztés**



Évente a világon kb. 450 millió olyan műtétet végeznek, ahol az ideg-izom áttevődést blokkolják

- intubáláskor
- sebészeti beavatkozáskor

Tehát az anyagból sok kell és folyamatosan !



The Cyclodextrin Company

A projekt célkitűzései: „Safety first”!

- Egy izomerelaxáns-specifikus, ciklodextrin-alapú, **mesterséges „receptor”** kifejlesztése
- Izomerelaxánsok hatásának **gyors** feloldása
- A műtéti altatás egyszerűsítése, **biztonságának** fokozása
- Az ébredés **mellékhatásainak** csökkentése
- **Olcsóbb** és egyszerűbb aneszteziológiai protokoll bevezetése **(pénz!!)**
- Posztoperatív **intenzív őrzés egyszerűbb (pénz!)**
- **Középpontban a páciens biztonsága**



A Sugammadex® téma kronológiája

The Cyclodextrin Company



1981. Baltimore, Johns Hopkins Univ/N.I.H. **az alapelv megszületése**

•Pitha-Szente : toxikus retinoid eltávolítása vérből i.v. üres metil-beta-CD-vel állatkísérletek

1985. Yale Egyetem, New Haven, CT. **első klinikai detoxikálás
(szükségből)**

•Carpenter-Pitha: első humán sikeres klinikai próba retinoid toxicitás leküzdésére i.v. üres HPBCD-vel

1996. Lanarkshire, Scotland, Organon Ltd. **a fejlesztés beindul**

•1996 Organon találmányi bejelentések sora

•1998. Rees és Zhang : optimalizált CD-szerkezet közlése (Angew. Chem. 1998.)

•2004-2006. Organon CycloLabra bizza a termék tisztítását és gyártástechnológiájának véglegesítését.

•2007. Humán klinika befejeződik, engedélyezés EU, Jpn, USA

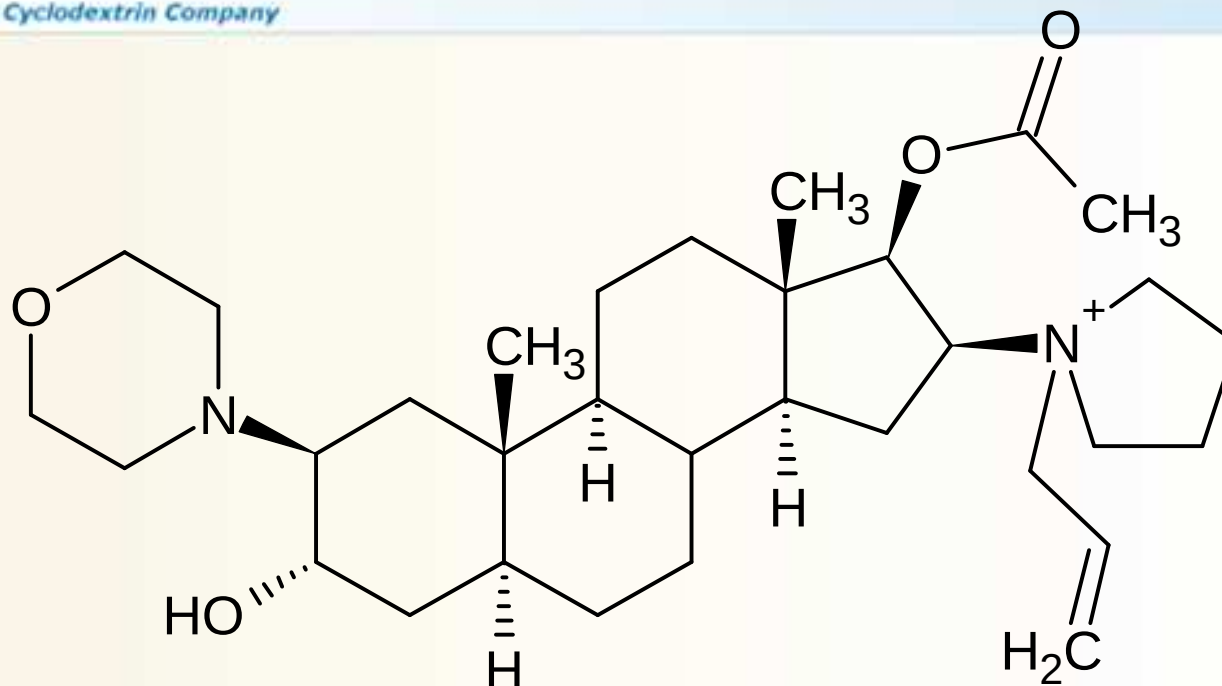
• A Sugammadex® kb 10 év alatt jutott el a kémcsőtől a páciensig



A projekt célja:

Egy, a műtéti altatás során alkalmazott izomrelaxáns szelektív, hatékony eltávolítása a beteg szervezetéből egy speciális, pontosan hangolt ciklodextrin molekula kapszulával.

A célmolekula: az izomrelaxáns Rocuronium

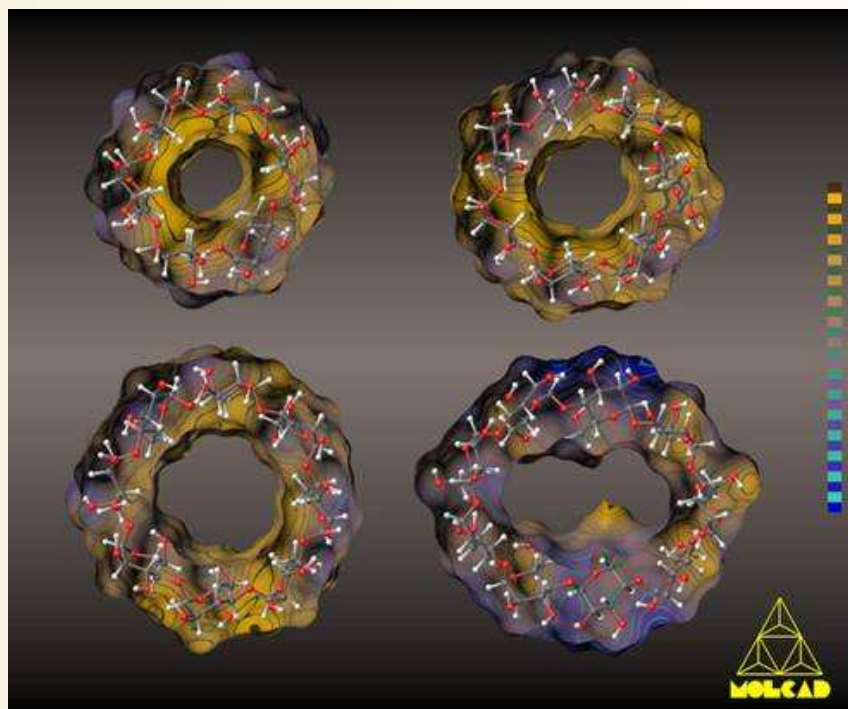


A hatóanyag pozitív töltést viselő aminoszteroid, kb. **1.6 nm x 0.9 nm** méretű

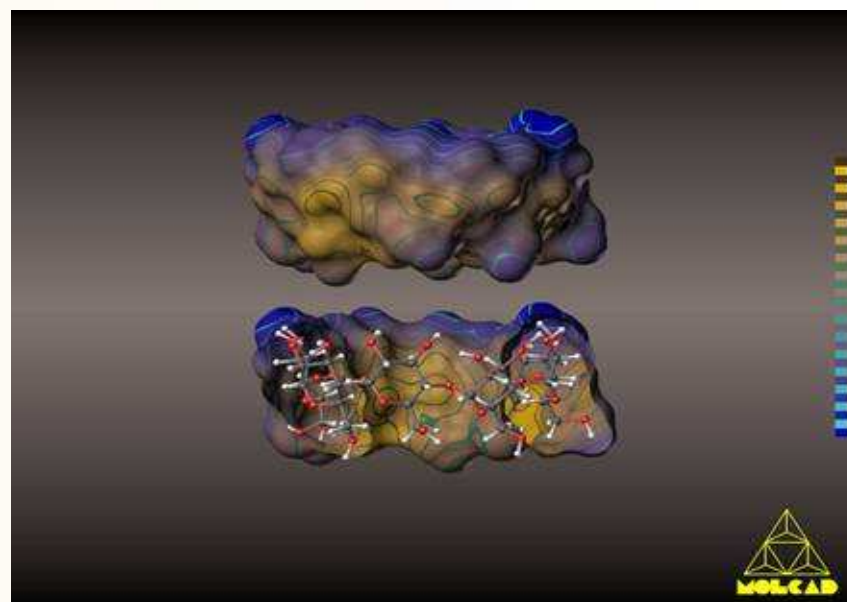
Emiatt a geometriai megfelelőséghez:

- gamma-CD üregátmérő ideális (0.95 nm) → **OK!**
- az üreg nem elég magas (0.78 nm) → **hosszabbítani kell !**
- kell **negatív töltésű hely** az CD felszínen, hogy ionos kapcsolat erősítse az inklúziót (igen nagy stabilitási állandót kell elérnünk!)

Az optimális üregméret kiválasztása



α CD 0.57 nm, β CD 0.78 nm,
 γ CD 0.95 nm, δ CD 1.3 nm átmérőjű



γ CD nem elég magas (0.76 nm)
 kémiai „nyújtása” szükséges



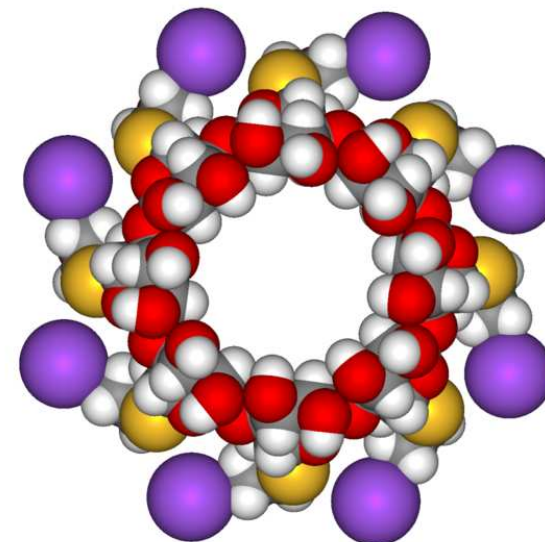
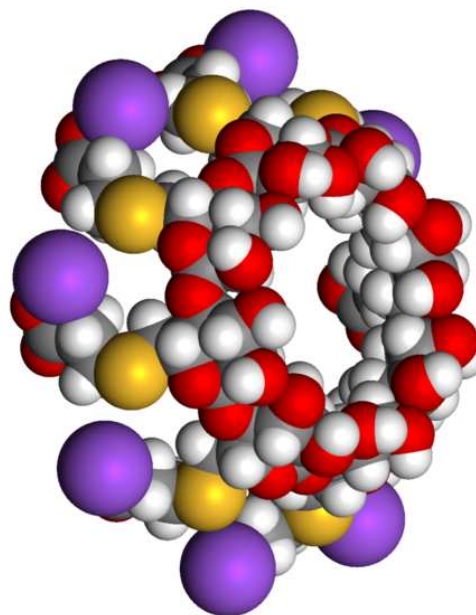
Az optimális ciklodextrin: a Sugammadex®

The Cyclodextrin Company

(224 CD-molekulából kiválasztva)



A pontos kémiai „hangolás” utáni
ciklodextrin-medúzák

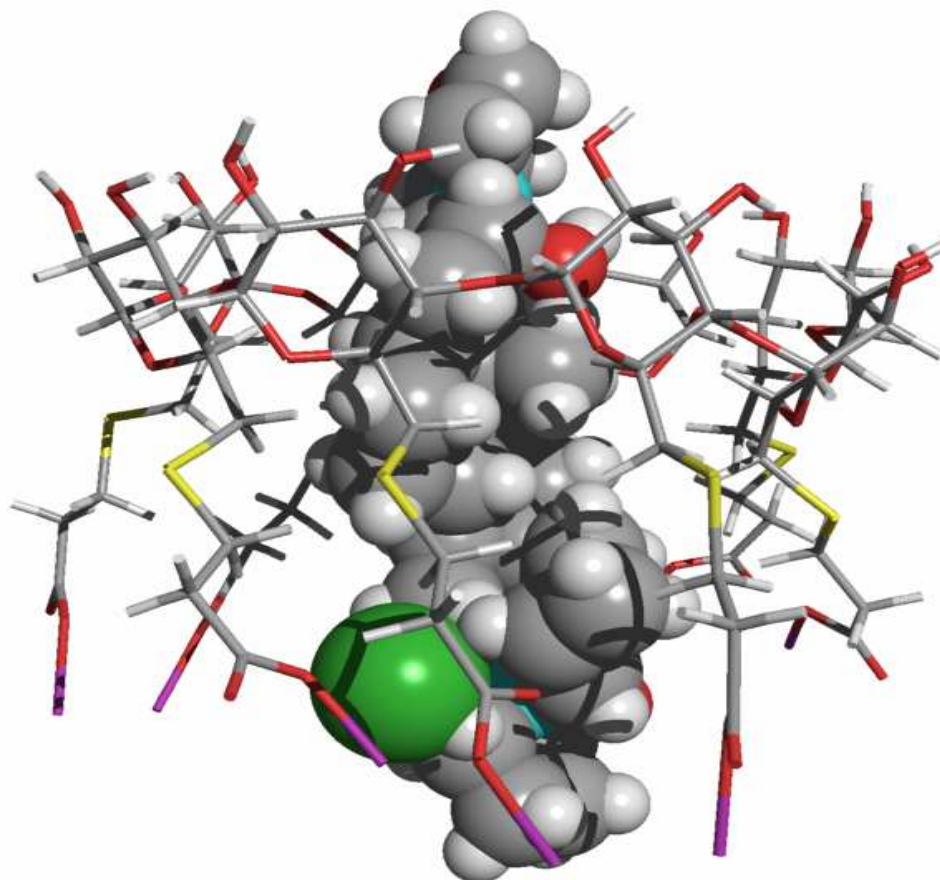


A glükopiranozok primer oldalán nyújtott üreg, karboxil funkcióval biztosított negatív töltés,
változatlan gamma üregátmérő

A komplexképződés és farmakológiai következménye



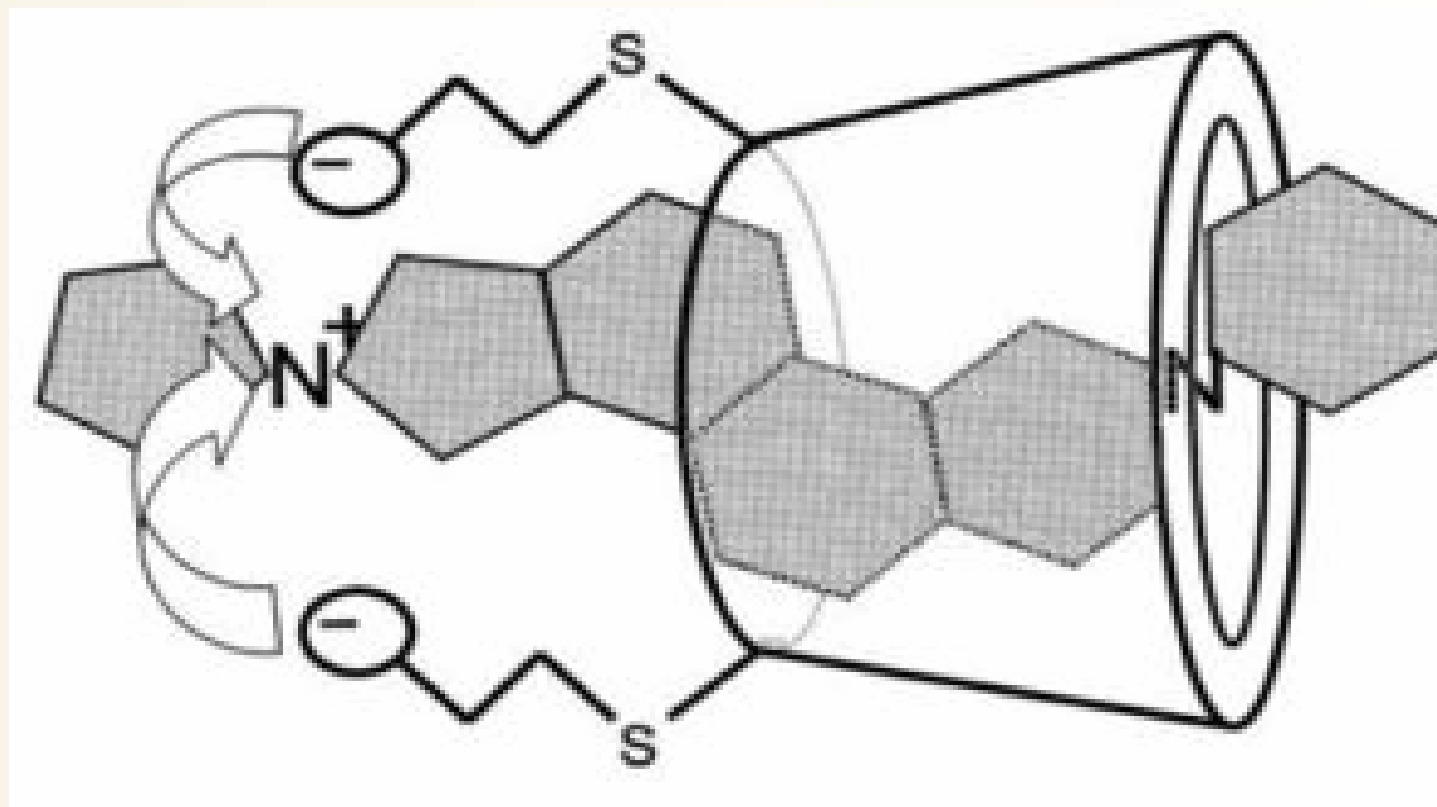
szoros gazda/vendég kapcsolat (a hõn áhított románc)



Az irodalomban ezidáig le nem írt mértékű stabilitási állandó: $K_{ass} = 10^7$

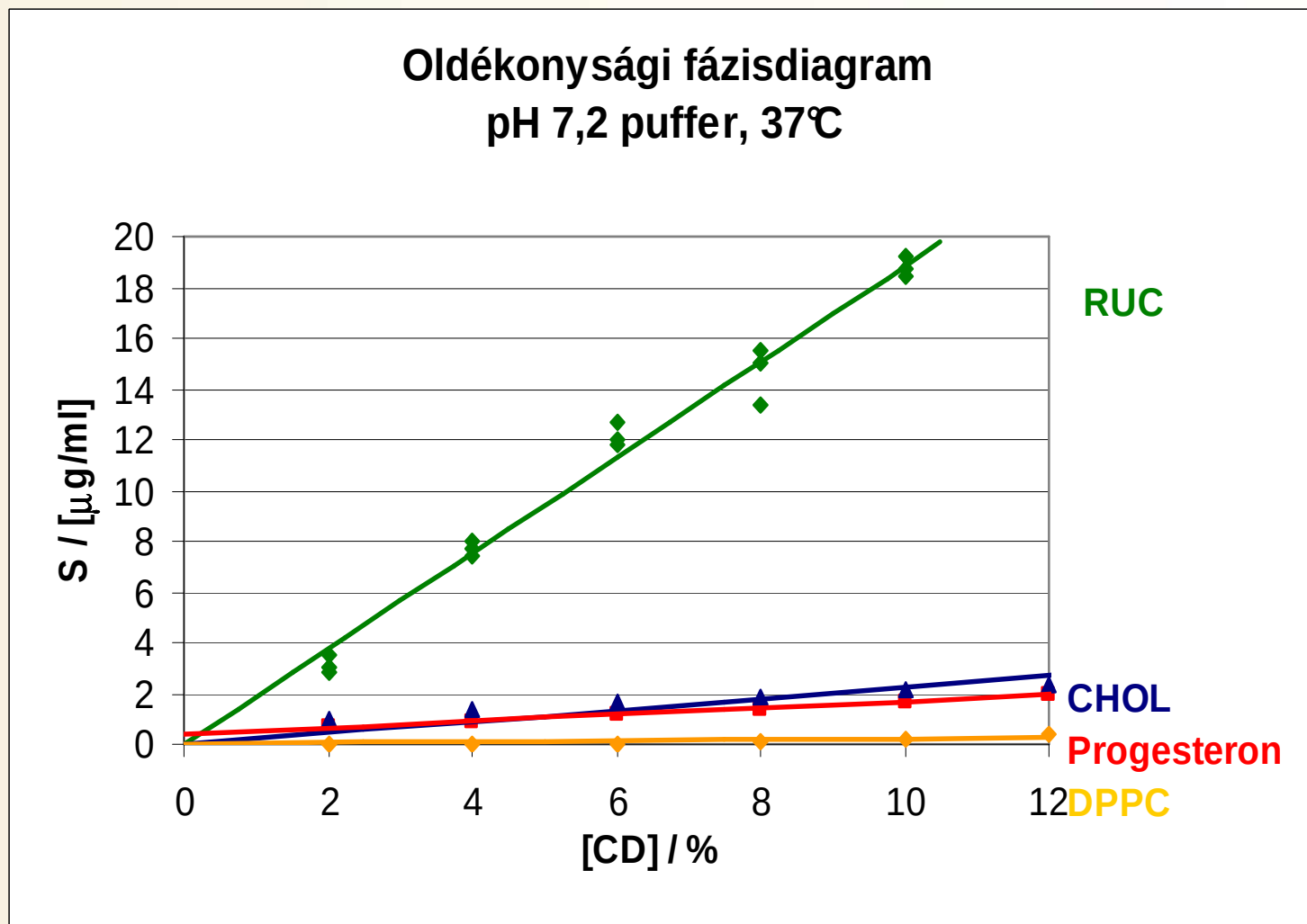
Rocuronium és a Sugammadex® nemkovalens 1:1 komplexe (Zhang, 2006)

Miért ilyen extrém stabil a komplex?



A szupramolekula rendkívüli stabilitását a tökéletes üregbeli **illeszkedés** mellett az **ionos kapcsolat** erősíti

Sugammadex® szerkezet/hatás összefüggés *in vitro* szelektivitási adatok





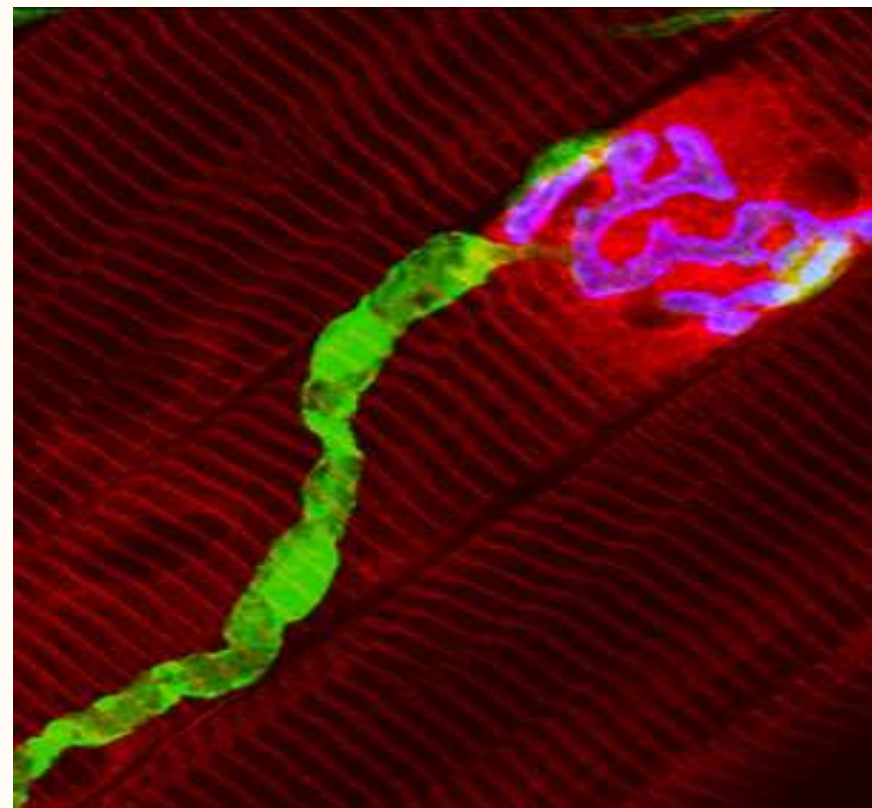
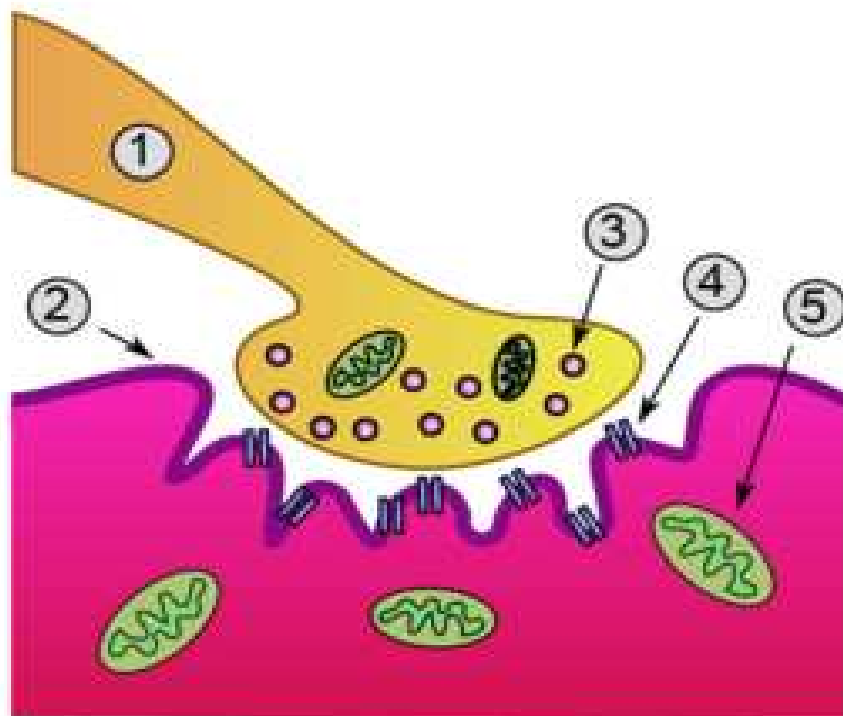
A Sugammadex® hatékonysága

**Szerkezet-farmakológiai hatás összefüggés:
EC₅₀ értékek (Bom et al , 2003)**

Ciklodextrin ® típus	NM blokád* feloldása (%)	EC₅₀ érték (mikromol)
Alfa-CD	9.7	>360
Beta-CD	29	>360
Gamma-CD	94.1	34.6
Sugammadex®	95.1	1.2

*Rocuronium hatására kialakult NM blokád

Hogy működik? a „találkahely” ahol **Sugammadex®** és **Rocuronium** találkozik



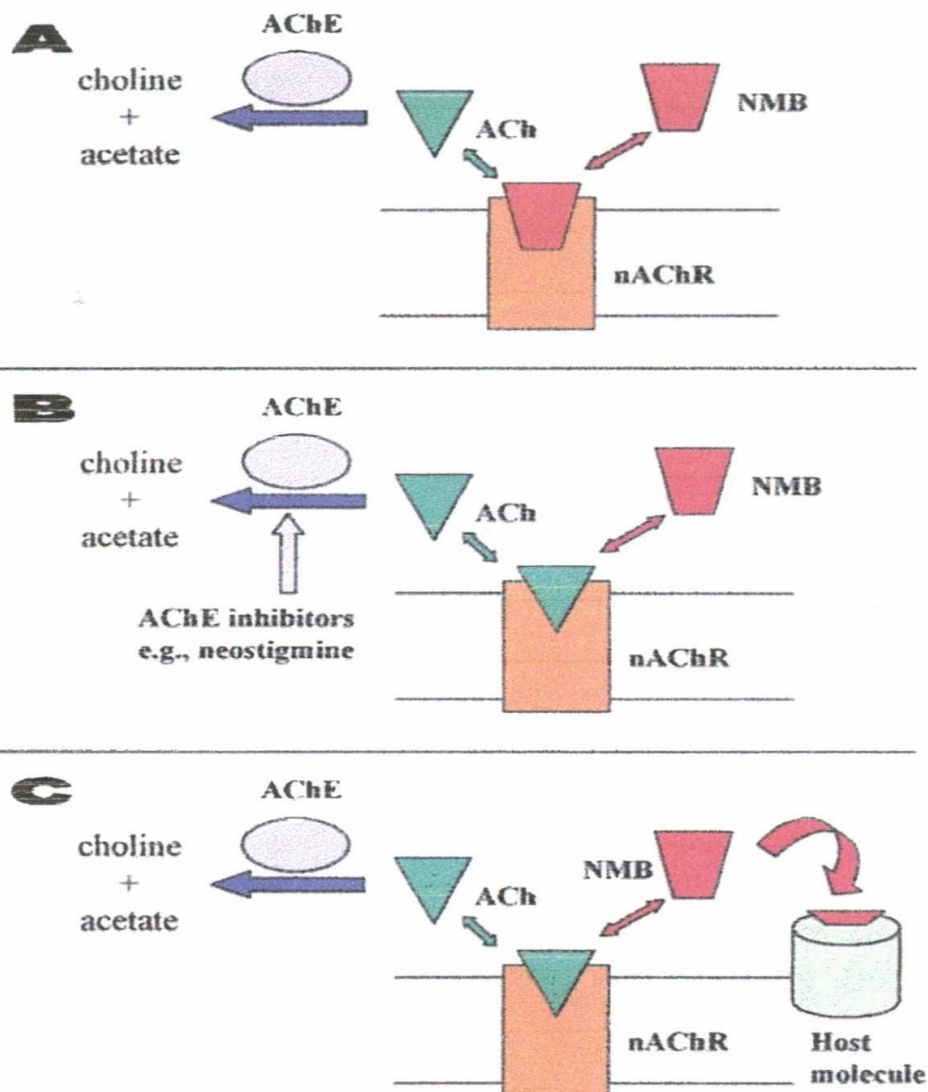
1. A preszinaptikus végződés, 2. szarkolemma, 3 szinaptikus vezikula,
4 nikotin-acetilolin receptor, 5 mitokondrium

(photo by courtesy of Dr J. Langer)

A Sugammadex® hatásmechanizmusa

(Adam et al J. Med. Chem. 2002)

Cyclodextrin-Derived Host Molecules



Kialakul a NM blokád pl.
Curare, Rocuronium hatására

A jelen klinikai gyakorlat a NMB feloldására **neostigmint** használ (keringési mellékhatások, rekurarizáció, hányás.. stb.)

Sugammadex®:
nincs mellékhatás!!



Összefoglalás (helyett)



Ahogy az anyagról két független szaktekintély vélekedik:

Naguib M.: "Sugammadex: another *milestone* in clinical neuromuscular pharmacology" *Anesth Analg* (2007) 104 (3): 575–81.

Miller R.: "Sugammadex: an opportunity to *change the practice of anesthesiology*?" *Anesth Analg* (2007) 104 (3): 477-8.

És egy hír

2008 Aug. USA, Japán, EU engedélyezve



The Cyclodextrin Company

Sajtóközlemény 2007 márciusban

„Schering-Plough Corporation announced on March 12. 2007. that its Board of Directors has approved the purchase of Organon Biosciences N.V. from Akzo-Nobel N.V. for

14.4 billion USD , approx.11 billion in cash.

Organon's acquisition will strengthen Schering Plough strategically, scientifically and financially, by for instance adding five original Organon's compounds presently in late-stage Clinical Phase III. „

the “sweet success” of Organon, the award-winning cyclodextrin derivative named Sugammadex® that will revolutionize the anesthesia as a safe, selective and effective reversal agent of neuromuscular block”

A Royal Society of Chemistry sajtóközleménye:

„...Malcolm Campbell prize 2007 goes to Organon's chemists in Newhouse, Scotland”



The Cyclodextrin Company



Miért említettem ezt a Sugammadex történetet?

Mert a tökéletes molekula kiválasztása után abból 99.5%-nál nagyobb tisztaságú termék a CycloLab-nál keletkezett.

A ciklodextrin technológia eddigi történetének kétségtelenül legjelentősebb felfedezésében ott volt egy magyar vállalkozás is. (a termék 2008-ban piacra került **BRIDION® néven**)

2009-ben már kb. 200 Mi USD forgalom



The Cyclodextrin Company

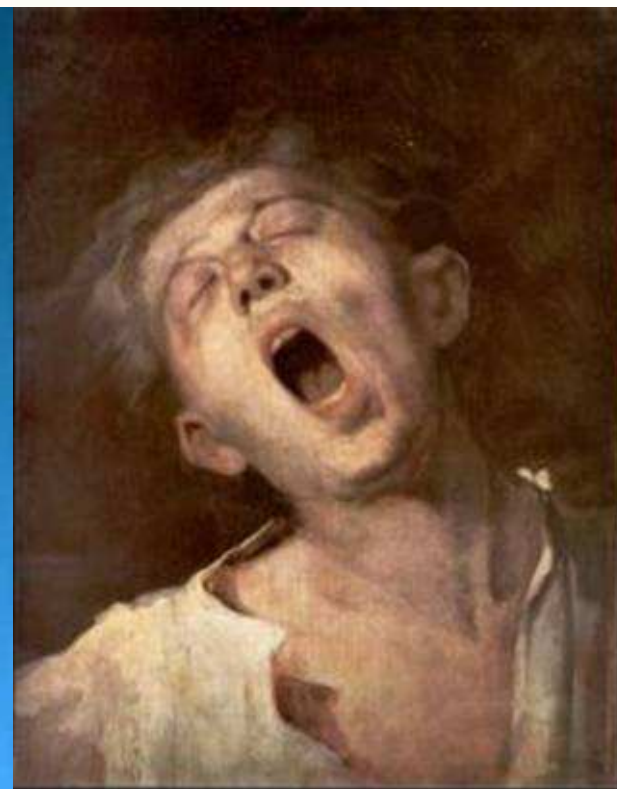
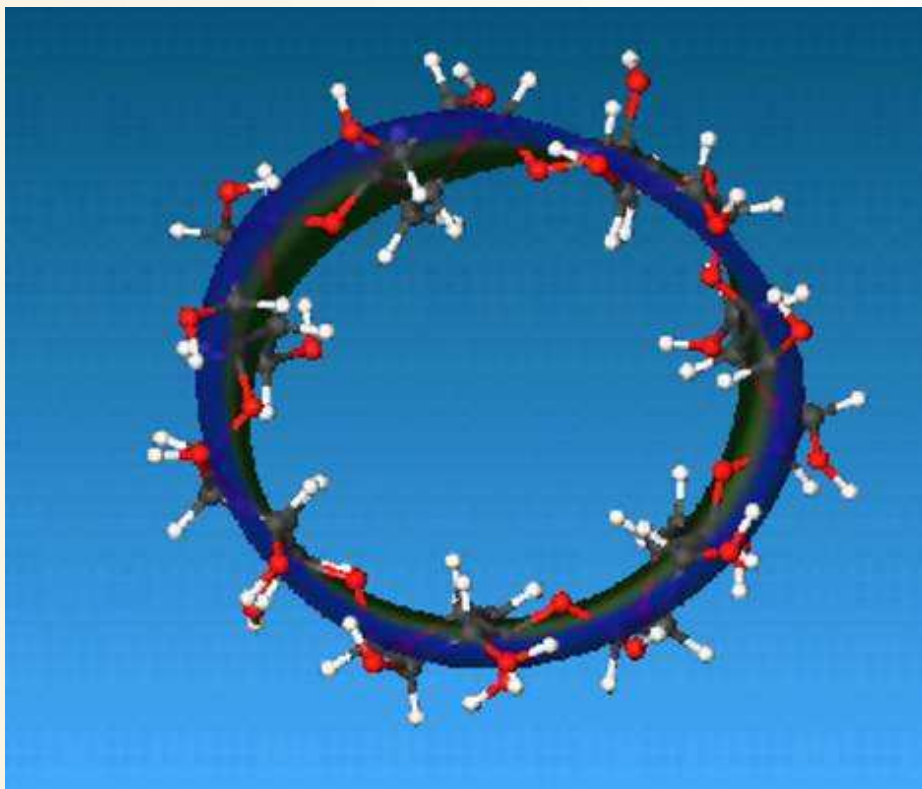
Összefoglalás

avagy nevezhető-e ez az egész sikertörténetnek?

- A ciklodextrinek ma világszerte ismertek és alkalmazottak, ennek K+F és innovációs központja több, mint **30 éve a CycloLab Kft, ill elődje**
- Ipari gyártásuk megvalósult, olcsón és jó minőségben elérhetők
- A gyógyszer-, élelmiszer- és kozmetikai ipar általános segédanyagai (Eur.Pharm., U.S.P., J.P. Codex Alimentarius)
- Több, mint ötszáz-féle termékben világszerte forgalomban vannak
- A gyártott ciklodextrinek éves forgalma kb. 12 ezer tonna, 890 Mio EU
- A ciklodextrin tartalmú termékek éves forgalma kb. 5-6 Mrd USD
- *idézet...."a korszerű CD-technológia elterjedéséhez **a magyar CycloLab jelentős mértékben járult hozzá.**" (Hashimoto, H: a japán Ciklodextrin- és Nanotechnológiai Társaság elnöke 23. National CD- and Nanotech. Symposium, Osaka, 2005.09.01.)*



Köszönöm a figyelmet!





HISTORY OF CYCLOLAB

The Cyclodextrin Company

A CYCLOLAB rövid története

Year	Activities
1972-73	→ Prof. J. Szejtli returns to Hungary Biochem Res. Lab of Chinoïn Pharm & Chem works
1973	→ Initiates CD R&D in 1973
	→ Chinoïn/CD R&D → ton scale β CD, α CD, γ CD complete tox dossier β CD, γ CD DMF for HP β CD → with Janssen Drug CD complexes feasibility first approval Aroma CD complex on market → Mane Fils (Fr) and Benelux countries, Hungary
1988	→ French Sanofi acquires CHINOÏN
1991	→ Cyclolab Ltd founded by Prof J. Szejtli + 15 co-workers independent R&D company ISO 9001 introduced
1999	→ Approved GMP facility, GLP Labs, → pharmaceutical manufacturer in Europe, DIMEB production for US market 2000
2004	→ GMP Spray Drying unit for ton scale complex and CD manufacturing Future trends improve manufacturing capacity with solid QA/QC and flexible, innovative R&D
2005	Aim: • excipient manufacturing and CD/drug pre-formulation manufacturing
2006	• fine chemical (over 150 CD derivatives) • biotech aid CDs