

Szócs Levente – Fenyvesi Éva

A CycloLab Ciklodextrin Kutató-fejlesztő Kft.

A CycloLab Kft.-t 1991-ben alapították Szejtli József vezetésével a Chinoín (ma Sanofi) gyógyszergyár akkor már közel 20 éve működő Biokémiai Laboratóriumának dolgozói, hogy tovább folytathassák fő tevékenységüket, a ciklodextrinek kutatását és fejlesztését. Addigra már világhosszá vált, hogy a ciklodextrinek különleges szénhidrátok, melyek ciklikus szerkezetüknek köszönhetően enyhén hidrofób üregükbe képesek zárni más molekulákat és az így kialakult zárványkomplexben javítani a bezárt molekulák fizikai kémiai sajátságait. A megnövekedett oldékonyság és stabilitás gyógyszermolekulák esetén különösen fontos, mert a biológiai hasznosulás is javulhat. Ezeket az előnyöket felismerve a Chinoínban kidolgozták azokat a biokémiai eljárásokat, amelyek lehetővé tették a három legfontosabb ciklodextrinféleség, a 6, 7 illetve 8 glükózegységből álló alfa-, béta- és gamma-ciklodextrin nagyipari előállítását keményítőből kiindulva, továbbá toxikológiai vizsgálatokat folytattak annak bizonyítására, hogy a ciklodextrinek nem mérgezőek, ahogy ezt korábban egy amerikai kutatócsoport nem kellően megtisztított ciklodextrinnel végzett állatkísérlete alapján tévesen megállapította – ezzel évekre visszavetve a további kutatásokat.

A CycloLab Kft. megalakulásakor tehát már volt elérhető áron ciklodextrin, bebizonyosodott, hogy nem mérgező, és számos alkalmazási lehetőségre is fény derült a gyógyszeriparon kívül az élelmiszer- és kozmetikai iparban, a környezetvédelemben és az analitikában. Szejtli professzor világszerte elismert kutató volt (Mr. Cyclodextrin, ahogy a téma iránt érdeklődő külföldi professzortársak tréfásan emlegették). Ezt a hírnevet a nagyszámú találmányi bejelentésen kívül a Budapesten 1981-ben rendezett első Nemzetközi Szimpózium alapozta meg, melyen 24 országból 194 szakember vett részt. A szimpóziumot azóta is megtartják minden második évben változó helyszínén. Ebben az évben, a 21. alkalommal, Franciaországban volt lehetőség arra, hogy a téma iránt érdeklődő kutatók, fejlesztők, diákok megismerhessék és megvitathassák egymás eredményeit. Az is jelentős előrelépés volt, hogy a világon elsőként Szejtli József indított ciklodextrin témájú folyóiratot 1986-ban. Ez a kezdeményezés is folytatódik a mai napig, csak a korábbi havilapból napi megjelenésű blog lett, melynek kb. 700 követője van.

Szejtli professzor ismertsége és a témába vetett töretlen hite adta a bátorságot neki és munkatársainak, hogy a rendszerváltozás után közvetlenül – szintén a világon elsőként – elindítsanak egy vállalkozást, amely kizárólag a ciklodextrinek kutatását, fejlesztését célozta meg. Kezdetben bérelt laboratóriumokban, 2001-től már egy Illatos úti, saját tulajdonú telephelyen folytatták kísérleteiket elsősorban külföldi gyógyszergyárak megbízásai alapján. Ezen a telephelyen idővel gyártórészleg is alakult, amely eleinte bérigényt vállalt, majd 2005-től az Országos Gyógyszerészeti Intézet engedélyével megkezdődött egy gyógyszersegédanyagként használható ciklodextrin-származék, a Dexolve gyártásának optimalizálása, méretnövelése, a részletes dokumentáció kidolgozása.

Az Egyesült Államok és Kanada gyógyszerhatóságai 2008-ban fogadták el a gyártási dokumentációt (drug master file), mely le-



hetővé teszi, hogy ezekre a piacokra szállítsunk. Piaci helyzetünket javítja, hogy a gyártási folyamat saját szabadalmunkon alapul, ami független az originátor Ligand amerikai cég eljárásától. Az elmúlt pár évben kínai és dél-koreai gyógyszerhatóságok is engedélyezték az itt gyártott Dexolve alkalmazását gyógyszerekben. Termékünk, a szulfobutil-éter béta-ciklodextrin (SBECD, Dexolve™) kb. 20-féle gyógyszerformuláció, elsősorban injekciók, infúziók segédanyaga, amely növeli a hatóanyag oldékonyságát és biológiai hasznosulását, javítja eltarthatóságát. A Dexolve iránti igény a Covid-pandémia idején hirtelen a többszörösére nőtt, mivel a fertőzés akkor egyedüli engedélyezett gyógyszere, a Remdesivir-infúzió segédanyaga a Dexolve volt. A Veklury márkanéven forgalmazott formuláció 97% SBECD-t tartalmaz. Ekkor optimalizáltuk a termelést – több műszakban, párhuzamos al-szarszok gyártásával –, hogy megfeleljünk a hirtelen megnőtt piaci igénynek. Ezzel az amerikai CyDex cég után a CycloLab lett ennek a ciklodextrin-származéknak a második legnagyobb gyártóhelye a világon. A CycloLab üzemi eredménye 2021-ben mintegy 1,4 Mrd Ft volt, ebből a Dexolve 1,1 Mrd. Ennek az innováción alapuló üzleti sikernek elismeréseként a vállalat a 2021. évi Magyar Innovációs Nagydíjban részesült.

A vállalat fennállásának eddigi 33 éve alatt a kisvállalatból közép vállalat lett: az alkalmazottak létszáma 17-ről kb. 60 főre nőtt; az éves árbevétel pedig nagyságrendekkel növekedett, ami elsősorban a folyamatos gyártás következménye. Az állandó fejlesztésnek köszönhetően a gyártókapacitás évi kb. 30 tonnára bővült. Közben a tulajdonosi kör is megváltozott: a sok kis tulajdonost 2005-ben kivásárolta egy befektető, aki azóta is a további fejlesztést és a termékpaletta bővítését tartja szem előtt, amely immár nemcsak a ciklodextrinre vonatkozik, hanem újabb fém-oxid nanorészecskék gyógyászati alkalmazásaira is kiterjed.

Szejtli professzor hirtelen halála után a cégvezető 2004-től 2018-ig Sente Lajos lett, akit 2022-ben tudományos munkásságának elismeréseként a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagjai közé választottak. A mai napig tanácsadóként segíti a vállalat munkáját.

Miközben a hangsúly a kutatásról fokozatosan a gyártásra helyeződött át, folytatódott a kutatás is – elsősorban szerződéses partnerek számára, de mind a mai napig saját kutatási témákon

is dolgozunk, melyek célja a ciklodextrinek felhasználási lehetőségeinek bővítése. Számos hazai és nemzetközi pályázatban vetünk részt többnyire partnerként, esetenként koordinálva egy-egy konzorcium munkáját. Ezekben a projektekben nagyszámú hazai és külföldi egyetemmel, akadémiai kutatóhellyel és kisvállalkozással együttműködve dolgoztunk ki új eljárásokat, fejlesztettünk új termékeket, közben bővítve a ciklodextrin-származékok választékát is. Például új ciklodextrin-alapú gyógyszerbeviteli rendszereket fejlesztettünk, melyek akár a rákgyógyászatban, akár a szív- és érrendszeri betegségekben is alkalmazhatók szintetikus és növényi gyógyszerek biohasznosulásának javítására. Ezenkívül több projektben vizsgáltuk a ciklodextrinek hatását önmagukban is és hatóanyagok hordozóiként is antibiotikum-rezisztens baktériumok elleni küzdelemben. A környezetvédelmi tárgyú pályázatokban új talajtisztítási eljárásokat dolgoztunk ki a laboratóriumi kísérletektől a szabadföldi demonstrációig fokozatosan méretnövelve a technológiát, és a víztisztításban is jelentős előrelépés történt: a bemutató kísérletben 300 liter vizet tisztítottunk meg sikeresen a benne levő gyógyszermaradványoktól egy hazai szennyvíztisztító telepen ciklodextrin-polimer mint specifikus szorbens alkalmazásával. Az élelmiszeripari tárgyú projektekben ciklodextrin-tartalmú csomagolófilmeket állítottunk elő, melyek segítségével a könnyen romló élelmiszerek eltarthatósága javul anélkül, hogy tartósítószer keverékének az élelmiszerhez, ezáltal javítva az élelmiszer-biztonságot. Az analitikai témájú pályázatokban új, ciklodextrint tartalmazó, illetve a ciklodextrinek részletes vizsgálatára alkalmas állófázisokat fejlesztettünk. A sokféle pályázat eredménye: kb. 370 publikáció nemzetközileg referált folyóiratokban (összesen >570 a Chinoinos éveket is beleszámítva), számtalan konferencia-előadás és poszter, valamint ~50 (a Chinoinos éveket is tekintetbe véve ~120) találmányi bejelentés.

A kutatórészleg három csoportból áll: a szintetikus csoport ciklodextrin-származékok előállítására dolgoz ki, optimalizál és méretnövel új szintézisutakat, továbbá laboratóriumi méretben elő is állítja ezeket, és a terméket a vállalat finomvegyszerként értékesíti. A termékpalletta jelenleg kb. 200-féle ciklodextrin-származékból áll. A gyógyszer technológiai csoport rosszul oldódó, instabil molekulák (gyógyszerhatóanyagok, kozmetikai szerek) farmakokinetikai sajátosságainak javítására keresi meg a megfelelő ciklodextrinféleséget és a komplexálási technológiát többnyire szerződéses projektek keretében. Ezenkívül fém-oxid nanorészecskék formulációinak fejlesztésével foglalkozik. Az analitikai csoport 5 HPLC-, egy MS-, egy GC-, egy IR- és két kapilláriselektroforézis-

A Kiváló Kutatóhely-minősítést tanúsító oklevél étvétele után



készülék alkalmazásával segíti a másik két csoport munkáját, továbbá ciklodextrinek analízisét vállalja szerződéses projektekben. Saját kutatásként az új ciklodextrin-származékok elválasztás-technikai alkalmazási lehetőségeit tárja fel.

A kutatási eredmények elismeréseként a CycloLab Kft. elnyerte az MTA Kiváló Kutatóhely minősítését. A díj odaítélésakor figyelembe vették egyebek mellett az elmúlt öt évben született publikációk és megadott szabadalmak kiválóságát, valamint az egyetemi kutatóhelyekkel való együttműködést. Jelenleg öt hazai egyetemmel folytatunk közös kutatást, három egyetemmel közösen veszünk részt a Kooperatív Doktori Programban öt fiatal alkalmazottunknak biztosítva a PhD-fokozat megszerzésének lehetőségét. Évről évre meghirdetjük a ciklodextrinek sajátosságait és alkalmazási lehetőségeit bemutató kurzusunkat az ELTE Helyes György Doktori Iskolájában. Ennek keretében 10 előadásban vezetjük be az érdeklődő doktoránsokat a ciklodextrin-kémia és -technológia rejtelmeibe. Nyári gyakorlatra, szakdolgozat és diplomamunka elkészítésére is rendszeresen fogadunk hallgatókat. Szemináriumainkon neves külföldi professzorok tartottak szemléletformáló előadásokat kutatóink továbbképzésére.

Cégünk számára új távlatokat nyit, hogy a ciklodextrin még mindig tartogat meglepetéseket. Ennek köszönhető, hogy a ciklodextrinnel foglalkozó publikációk száma továbbra is növekszik (2863 cikk 2020-ban, 3097 2023-ban a Scopus irodalmi adatbázis szerint 2024. október 20-án). Egyre több ismeret gyűlik arra vonatkozóan, hogy a ciklodextrinek nem tekinthetők inert segédanyagnak, ahogy ezt korábban hittük, hanem maguk is aktív szerepet játszanak, például csökkentik a szklerotikus plakkok lerakódását érelmeszesedésben, lassítják a neurodegeneratív betegségek súlyosbodását, az öregedési folyamatokat, a cukorbetegség szövődésének kialakulását. Ezen hatások feltérképezése, a mechanizmus megértése még hosszú évekig biztosít megoldandó feladatokat a ciklodextrin-terület kutatóinak, így a CycloLabnak is. A ciklodextrin-tartalmú gyógyszerek számának növekedése világszerte (jelenleg több mint 250 féle hatóanyag ciklodextrinnel segített formulációit ismerjük) szintén arra mutat, hogy még sokáig szükség lehet a CycloLabnál felgyűlt tapasztalatokra.