

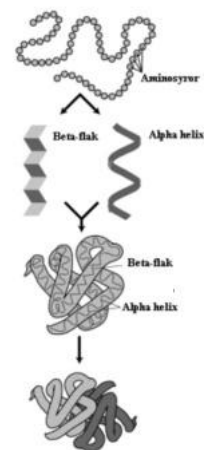


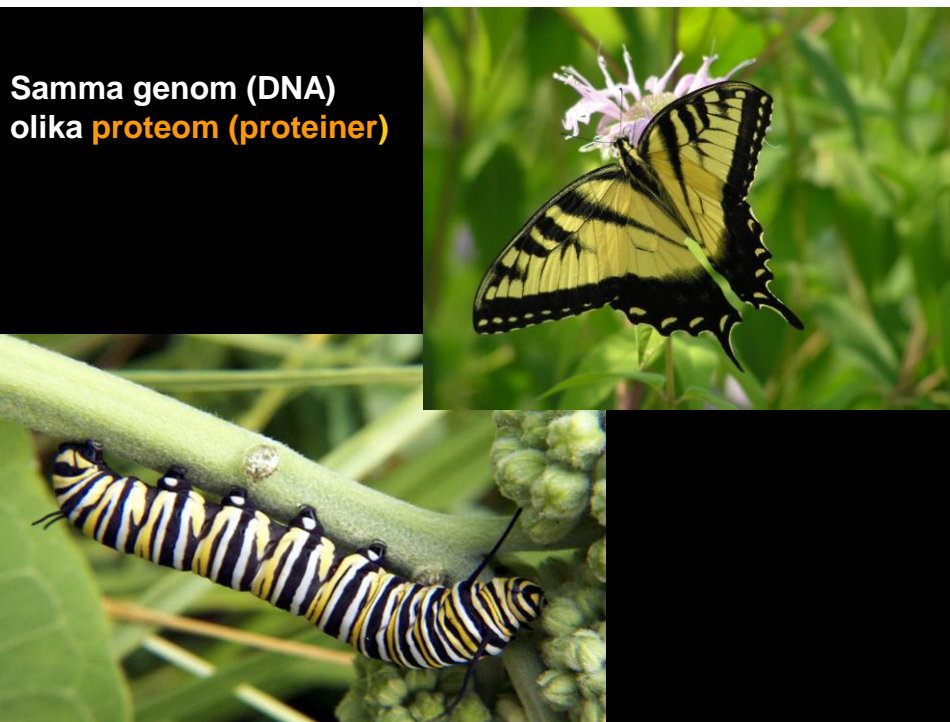
SwedenBIO CEO Summit 2011
Olof Sköld CEO



Bakgrund: proteinstudier

- Post-genomic era

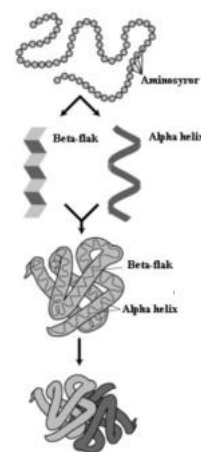




denator

Bakgrund: proteinstudier

- **Post-genomic era**
- **98 %** av alla läkemedel är till för att påverka proteinerna i kroppen
- "Biologicals" tros vara en av de viktigaste källorna till nya läkemedel
- Biomarkörer är mycket använda vid utveckling av läkemedel
- Proteinbiomarkörer tros ha en enorm potential inom diagnostik



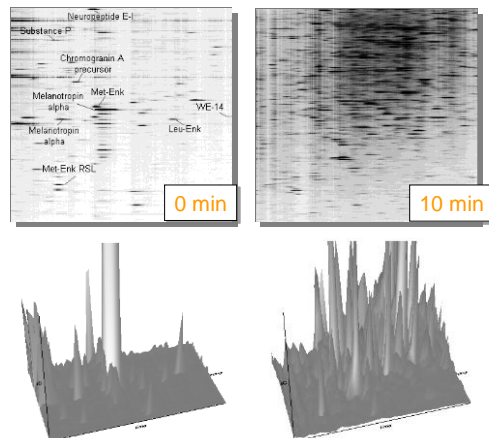
Provkollektion / Problembild

Idag

Värmebehandlig

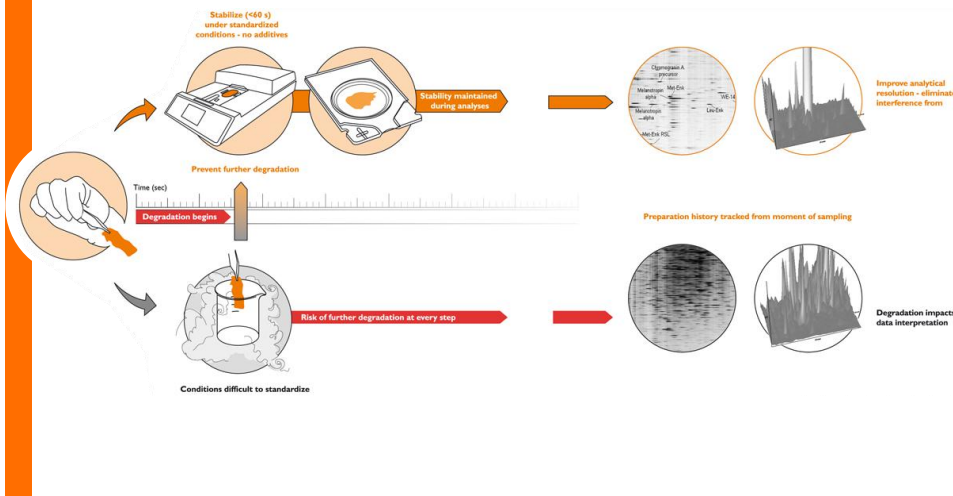


Protein nedbrytning *post sampling*



DISCOVERY

Stabilizor T1 Arbetsflöde



Produkter – unik metod för att bevara provkvalitet

- **Stabilizor T1**
 - Automatic programs for inactivation
 - Only software updates needed for new consumables
 - Measure, inactivate and package sample
 - Price: 17.500 Euro



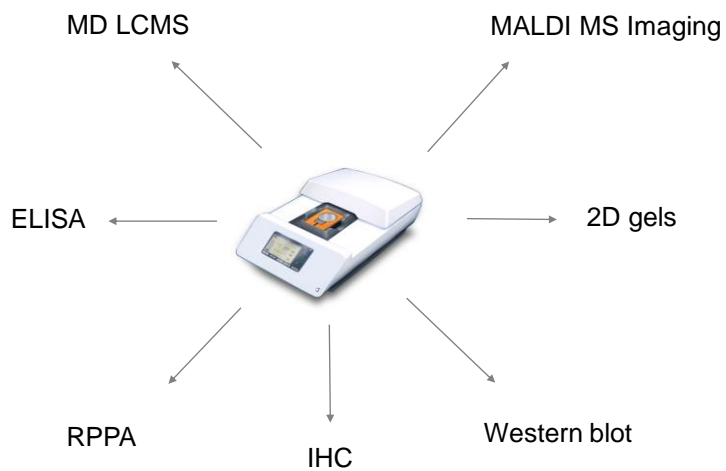
- **Maintainor Tissue**
 - Protects sample during inactivation, transportation and storage
 - Highly inert materials to ensure that nothing interferes downstream
 - Consumable – one piece/sample
 - Price: 108 Euro/12 pce



Utmaningar med tekniken

- Olika möjligheter/tillämpningar för teknologin
- Marknad är Global
- Radikal metod som ändrar synen på hur man bevarar prover

En teknisk plattform : Multipla analysmetoder



Expansion av produktportföljen

NY! produktion av **Stabilizor Peptide Extraction Kit**

- Verifierat hos kunder
- Lanserad i mars 2011

NY! produktion av **Stabilizor 2D-GE Extraction Kit**

- Verifierat hos kunder
- Lansering i Oktober 2011

- Öka intäkterna
- Säkerställa resultat hos kund
- Kapitalisera över 7 års erfarenhet av värme-stabiliserade prover
- Olika kit för olika applikationer

Maximize recovery of peptides from tissue samples prior to LC-MS and 2D-GE



Stabilizor™ Peptide Extraction Kit

Stabilizor 2D-GE Extraction Kit (Tissue)

Poster number: P1816

Optimal conditions for extraction of proteins from heat-stabilized tissues prior to 2D-GE

Oluf Sköld¹, Beatriçe Orback², Mats Borén³, Marcus Söderquist¹, Karl Sköld¹
¹Denator AB, Sweden

Features
 Stabilizor
 2D-GE
 Extraction Kit
 (Tissue)

Poster number: P1778

Protocol optimization for endogenous peptide extraction and isolation

Henrik Alm¹, Kim Kultima², Beatriçe Orback³, Mats Borén³, Birger Scholz¹, Marcus Söderquist¹, Karl Sköld¹

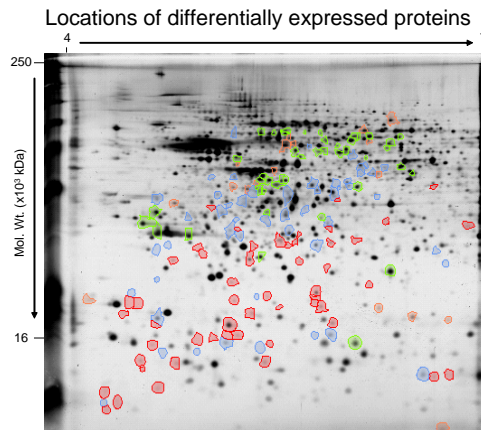
¹Department of Pharmaceutical Biociences, Drug Safety and Toxicology, Uppsala University, Sweden.
²Denator AB, Sweden. ³Department of Medical Sciences & Department of Physical and Analytical Chemistry, Uppsala University, Sweden.

Features
 Stabilizor
 Peptide
 Extraction
 Kit



Kundexempel 1: Finna biomarkörer

- 2D-gels analys följt av MS för upptäckt av biomarkörer
- Jämfört med traditionell provhantering innehöll värme-stabiliserade prover:
 - Färre protein fragment
 - Färre *ex vivo* förändringar
 - Mindre variation mellan prover
- Högre chans att identifiera sanna biomarkörer

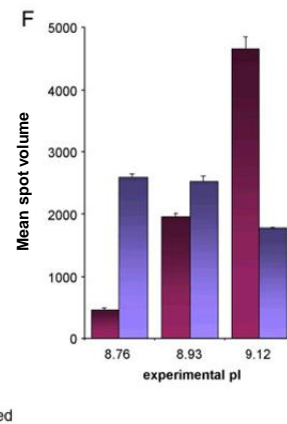
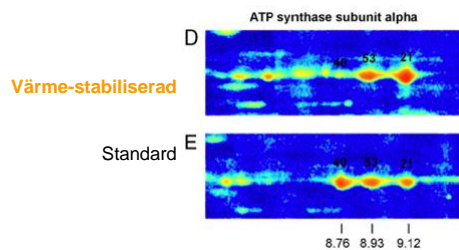


Data courtesy: Professor Michael Dunn, UCD Conway, Ireland

Kundexempel 2: Fosforyleringar

Detaljerat exempel: ATP synthase subunit α

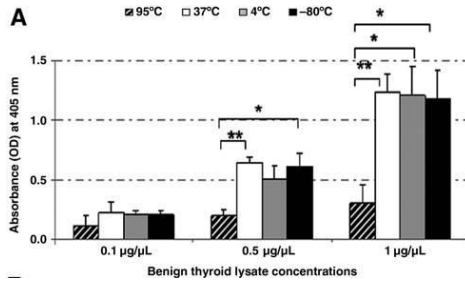
- **550% ökning** av fosforylering vid pI 8,76: hyperfosforylering
- Summan av "mean spot volume" identisk i båda proverna
- **99,6%** av kinase aktiviteten eliminerad av värmestabilisering



Smejkal et al, Electrophoresis 2011, 32

Kundexempel 3: Biobank

Första biobank som kund - National Cancer Institute USA



CHTN grundades 1987 av NCI för att öka tillgängligheten av human vävnad för akademi och industri
 Använder Stabilizor teknologin
 Världens största biobank för cancerprover, representerad i 5 delstater i USA
 Presenterar data på vetenskapliga konferenser

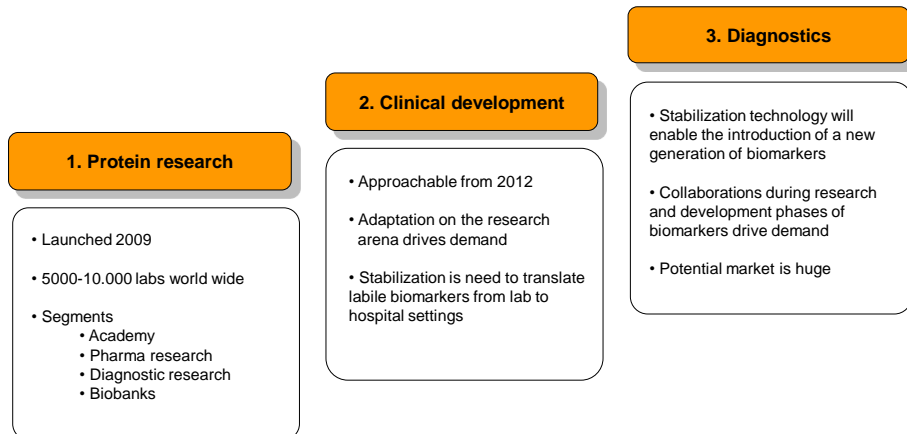
“Based on these observations, we conclude that heat stabilization may be the optimum method for storing and banking biological samples for proteomic research”

Dr Diane McGarvey, Director at CHTN, University of Pennsylvania at the Biobanking conference in Rhode Island Dec 2010

T J Kokkat et al., BIOPRESERVATION AND BIOBANKING, Volume 9, Number 4, 2011

Marknadspotential

Fokus på proteinforskning men med potential att nå klinisk diagnostik



DBS:

Klinisk utveckling tillsammans med läkemedelsindustrin

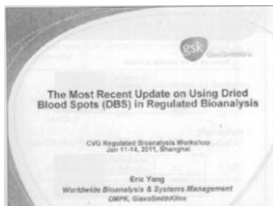


Bakgrund: DBS

- **Dried blood spot (DBS):** Enkel metod för att samla, skeppa och lagra blodprover
- Används brett in applikationsområden så som screening av metaboliska och sickle cell sjukdomar, HIV & malaria infektioner.
- Metoden innefattar att överföra 15 μ L av blod från finger eller häl till ett absorberande filter papper som sedan skeppas och lagras i rumstemperatur.



DBS: Möjliga kostnadsbesparningar vid kliniska provningar



Cost Savings if Implemented by Clinical

	Phase I	Phase II	Phase III
DBS Savings	-£1K	£22K	£37K
DPS Savings	-£2K	£21K	£35K

* Data is for 'average' study obtained from 2008-2010 ODA medicals.
 - Phase I - 744 samples, 1 site, 8 shipments
 - Phase II - 819 samples, 12 sites, 84 shipments
 - Phase III - 1352 samples, 21 sites, 142 shipments
 * Accounts for costs of consumables (FTA OMPK A & B), sample shipping, storage, disposal & sample analysis

- Ungefär 1.000 prover per studie
- Ungefär 10 prover per skeppning
- **Kostnadsbesparning ca 280 SEK/ per prov**
- GSK under 2008-2010
 - 243 DBS-godkända bioanalytiska metoder
 - 109 substanser
 - 43.000 pre-kliniska prover
 - 6.000 kliniska prover

Eric Yang, GSK

Problem med DBS tekniken

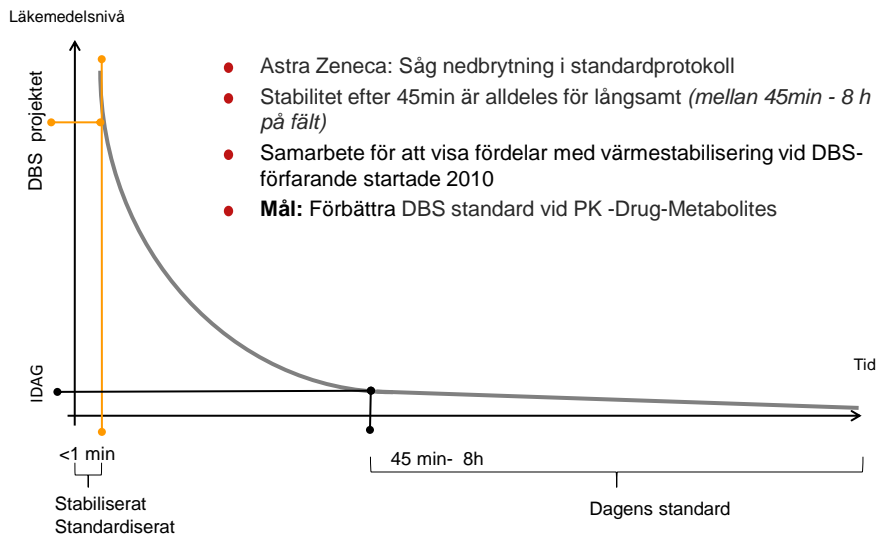


- **Nedbrytning av läkemedel innan stabilt prov** (långa torkningstider)
- **Långtidsstabilitet påverkas av luftfuktighet**
- **Variationer i testresultat**
- Låg känslighet vid PK eller PK/PD studier
- Regulatoriska godkännanden

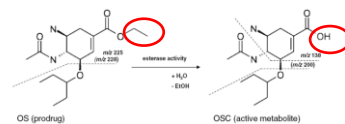
*Almudena Gajate Perez, Roche

* EBF states the problems in their evaluation of DBS

DBS projekt



DBS projekt - Samarbete



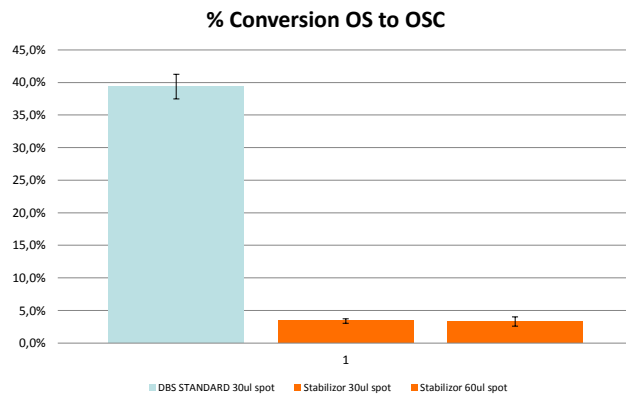
Tamiflu : Oseltamivir pharmacokinetics

- Undersöka stabiliserings effekt på läkemedel med Stabilizor T1
- **Mål:** Förbättra DBS standard vid PK -Drug-Metabolites
- Första substans, Tamiflu (Oseltamivir)

Dr, Martin Ahnoff
 Principal Scientist AstraZeneca R&D Mölndal
 DMPK/Regulatory Bioanalysis

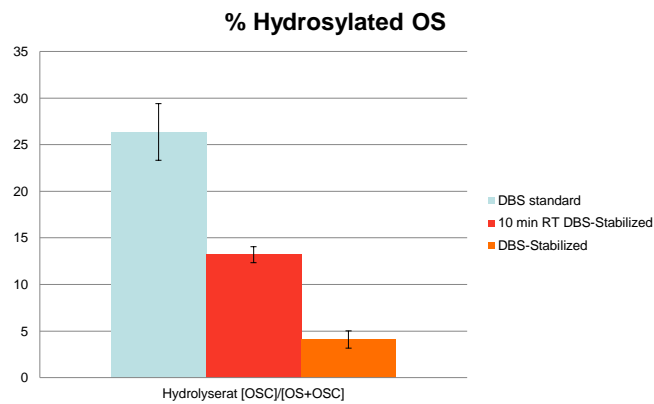
Ass Prof, Niklas Lindegårdh
 Director Clinical Pharmacology Laboratory,
 Group Head / PI, Grant Holding Senior
 Scientist and Supervisor

Nedbrytning av Tamiflu (Oseltamivir) beroende på provtagningsmetod



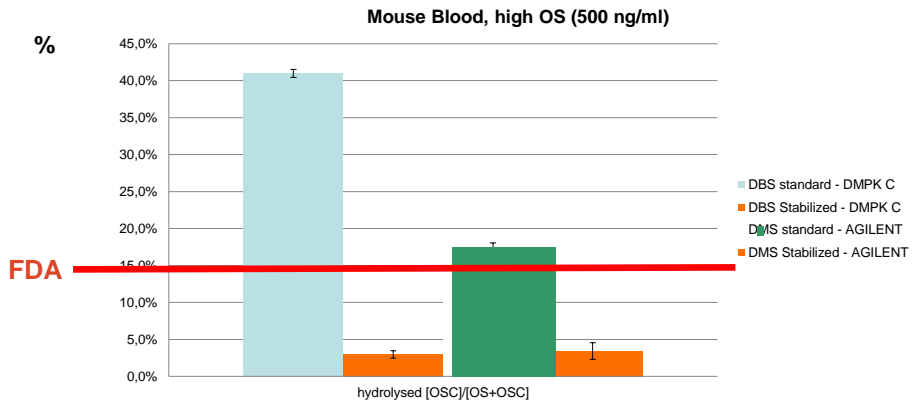
I samarbete med AstraZeneca, Sverige, och Mahidol-Oxford University, UK, Thailand

Nedbrytning av Tamiflu (Oseltamivir) beroende på provtagningsmetod



I samarbete med AstraZeneca, Sverige, och Mahidol-Oxford University, UK, Thailand

Nedbrytning av Tamiflu (Oseltamivir) beroende på provtagningsmetod



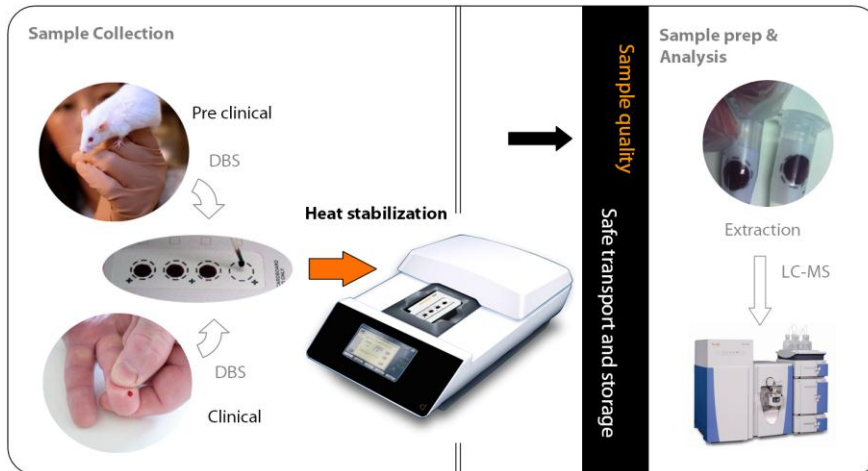
15% according to Guidance for industry (FDA et al., 2001) Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation. May 2001.

Känsliga läkemedel

- Litteratursökning
- Över 100 kända läkemedels molekyler hittas enkelt med nedbrytningsproblem på grund av en enzymatisk aktivitet

Aspirin	Acetylsalicylic acid ^b	Penicillamin ^b
Heroin	N-Acetylcystein ^b	Pentaerythritol tetranitrate ^b
ARA-A	4-Aminophenol ^b	Pentoxifyllin ^a
XYL-A	Azathioprine ^b	Procainamide ^a
6-MP	Bunolol ^b	Procaine ^{a,c}
ARA-C	Captopril ^b	Progesterone ^b
5-FU	Chlorpromazine ^b	Ribavirin ^b
Methotrexate	Dapsone ^{b,c}	Sulfanilamide ^{b,c}
Etoposide	Daunorubicin ^{b,c}	Testosterone ^b
Nitroglycerin	Dehydroepiandrosterone ^b	cefuroxime
Isosorbide dinitrate	Didanosin ^b	quinapril
Pentaerythritol tetranitrate	Dopamine ^b	Medroxyprogesterone_acetate
Procainamide	Epinephrine ^b	Clarithromycin
1-DOPA	Esmolol ^b	Medroxyprogesterone_acetate
Esmolol	Estradiol, Estrone ^b	Testosterone
Epinephrine	Etoposide ^b	Imatinib (Gleevec)
Dopamine	5-Fluorouracil ^a	Lipitor
Estradiol		
Testosterone		
Progesterone		
Insulin		

DBS - arbetsflöde



Stabilizor T1 – Första kliniska studie 2012 med DBS

- Januari –mars 2012 - används tekniken i en första klinisk studie
- Studien kommer att utföras i Thailand av kund på 25 patienter
- Detta för att säkerställa nivåerna av läkemedlet Tamiflu

“Oseltamivir treatment in children under one year of age with moderate or severe influenza lower respiratory tract infection – a clinical and pharmacokinetic study “





The new cool is HOT..

denator