



## Synbiotics AB – forskning, koncept, produkter, organisation, marknad

### 1 Bakgrund till projektförslag

Synbiotics AB har utvecklat produkter för att stärka kroppens immunförsvar och begränsa graden av inflammation i kroppen och därigenom motverka sjukdom i allmänhet och i synnerhet infektioner och komplikationer till invasiv behandling som kirurgiska ingrepp och t.ex. cytostatikabehandling, som svårartade infektioner, sammanväxningar mellan organ och svårartad ärrbildning. Dessa produkter har också potential att motverka resp förbättra kronisk sjukdom t.ex. HIV, levercirrhos och lindrig demens. Produkterna avses prövas också vid tillstånd som diabetes, Ebola-infektion, kronisk njursjukdom/dialysbehandling, kronisk lungsjukdom-KOL m.fl hos för tidigt födda m. fl. kritiska tillstånd..

### 2 Drivkrafter och motiv

#### **Långsiktig ohållbara kostnader för dagens sjukvård, och speciellt för läkemedel**

Kostnaderna för sjukvård stiger dramatiskt i alla länder och utgör idag cirka 10 % eller mer av ett lands nationalbudget (Sverige 9.4 %, Storbritannien 9.3 %, USA 17.9 % - \$ 2 trilioner). Under 1980-talet och början av 1990-talet steg läkemedelskostnaderna i EU betydligt snabbare jämfört med andra kostnader i sjukvården - och i Sverige nästan fördubblades de (från 8,4 till 15,7 procent). Omfattande åtgärder från Samhällets sida lyckades, åtminstone temporärt, stoppa denna utveckling – och under 2000-talet har de pendlat mellan 12,8 och 14,7 % och enligt Nationalräkenskaperna uppgår de idag till ca 40 miljarder kronor. I många länder nalkas man ett stadium då man inte längre orkar bära dessa kostnader - i t.ex. Storbritannien saknar den offentliga sjukvården, NHS, kostnadstäckning med £ 30 miljarder (ca cirka 330 miljarder SEK) för perioden fram till 2021.

#### **Kända nackdelar med läkemedelsanvändning**

Läkemedelsbehandling är förenat med mycket omfattande risker; kända biverkningar och omfattande komplikationer. Behandling med läkemedel är idag den tredje vanligaste dödsorsaken i Västvärlden – efter folksjukdomar som cancer och hjärt-kärlsjukdom. Enbart i USA med ca 5 % av jordens befolkning så dör årligen 106 000 i biverkningar till läkemedelsbehandling (kostnad \$ 12 bill) (Lazarou's JAMA 1998) - faktiskt fler än i t.ex. infektioner (88000). Kroppens tarmflora/microbiota har visat sig vara ytterst känslig för tillförsel kemiska substanser, läkemedel inget undantag - se bild 1. En nyligen publicerad undersökning visar t.ex. om man t.ex. använder sömntabletter så ökar "för tidig död" med 360 procent vid > 18 behandlingstillfällen/år och 532 procent vid > 132 behandlingstillfällen/år (Kripke DF et al BMJ Open 2012).

### **PHARMA & MICROBIOTA – INCOMPATIBLE!**

**Antibiotics destroys about 90 % of microbiota functions:**  
bile acid metabolism, eicosanoid and steroid hormone synthesis etc

Caetano L et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1494-1503

**Chemotherapeutics reduces microbiota 100-fold;**  
**decrease anaerobic bacteria up to 10,000-fold &**  
**increase in PPMs 100-fold**

Van Vliet MJ et al. *Clin Infect Dis* 2009;49:262-270

**Proton pump inhibitors during pregnancy increase the risk of offspring getting asthma**

Andersen AB et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1190-1198

**Anti-hypertensives induce gastrointestinal dysbiosis & reduce mucosa protection, espec mucus production**

Nonzee V et al *J Med Assoc Thai* 2012;95:96-104.

Bild 1. Läkemedels inverkan på tarmfloran/mikrobiota

Omfattande användning av antibiotika i världen har lett till en globalt mycket besvärlig situation med snabbt utbredande resistens mot antibiotika. Även om dessa problem ännu inte är så omfattande i Norden som t.ex. i Södra Europa och Östeuropa så har likväl "missbruket" av antibiotika lett till omfattande problem också här, främst i vården av svårt sjuka; intensiv- och långtidsvård. Till yttermera visso så har det visat sig tilltagande svårt till omöjligt att ta fram nya effektiva och riskfria läkemedel, samtidigt som det står alltmer klart att dagens läkemedel inte alltid är så effektiva, som man skulle önska. Framtagande av alternativ som t.ex. till antibiotika ter sig alltmer önskvärt.

***Tarmen och tarmbakterierna har en nyckelroll för vår hälsas bevarade – hittills nästan okänd och helt undervärderad.***

Det skulle dröja länge innan läkare och forskare insåg den mycket stora betydelse som tarmväggen och tarmfloran har för vår hälsa och avsevärt längre innan man accepterat att det finns ett mycket starkt samband mellan Västerländsk "mikrobiota-förstörande" livsstil och ohälsa, och att det faktiskt är industriellt tillredd/processad mat, som är grundorsaken. Idag har forskarna väl dokumenterat att Västerlänningar, som i stor utsträckning lever på s.k. processad mat, tillredd antingen av företag eller i eget kök, har en kraftigt reducerad och dåligt fungerande tarmflora. Hos huvudparten av befolkningen, särskilt i Nordamerika och Västeuropa finner man ett tillstånd kallat dysbios, d.v.s. en kraftigt reducerad tarmflora (mikrobiota) med signifikant reduktion av både totalantal och antal olika mikroorganismer/diversitet, något som är starkt associerat med diverse akuta och kroniska sjukdomar. Upphettade kolhydrater; bröd, pizza, pasta, kokta rotfrukter, ris o.s.v. (ca 60 % av födan), och fett och raffinerade oljor (ca 25 % av födan) suggs upp redan i tunntarmen och kommer i ytterst ringa del "den hungrande" grovtarmsflora till del, vilket med stor sannolikhet är den främsta orsaken till den epidemi av kroniska sjukdomar. som plågar Västvärlden.

Det har nu gått ca 50 år sedan hade den engelske läkaren Dennis Burkitt, då verksam i Uganda, riktade uppmärksamheten på det starka samband som finns mellan stort intag av grova växtfiber och kraftigt reducerad förekomst av sjukdomar lokalt i tarmen t.ex. appendicit och grovtarmscancer, men också av endemiska sjukdomar som hjärtkärlsjukdom och diabetes (Burkitt DP et al Lancet 1972). Burkitt påvisade bl.a. ett starkt samband mellan incidens av sjukdom och den dagliga avföringens vikt (Uganda 600 g, Storbritannien 60 g) liksom transporttiden (transit time) av tarminnehållet från mun till ändtarmsöppning (Uganda 20 tim, Storbritannien 100 timmar). Senare studier utförda i Burkina Faso med modern molekylärbiologisk teknik bekräftar att Afrikaner, som lever mer eller mindre som våra förfäder, har i jämförelse med Europeer både vad gäller totalantal och antal arter/diversitet en mångdubbelt större tarmflora och ett bredare spektrum av viktiga tarmfunktioner. Man konstaterar också i tarmen hos Afrikanerna en jämfört med Europeer betydligt större andel av godartade, främst s.k. Gram-positiva bakterier (De Filippo C et al Proc Natl Acad Sci USA 2010, Maccaferri S et al Dig Dis 2011 m.fl.) se bild 2.

## MICROBIOTA - AFRICAN & EUROPEAN

De Filippo C et al Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107:14691–14696

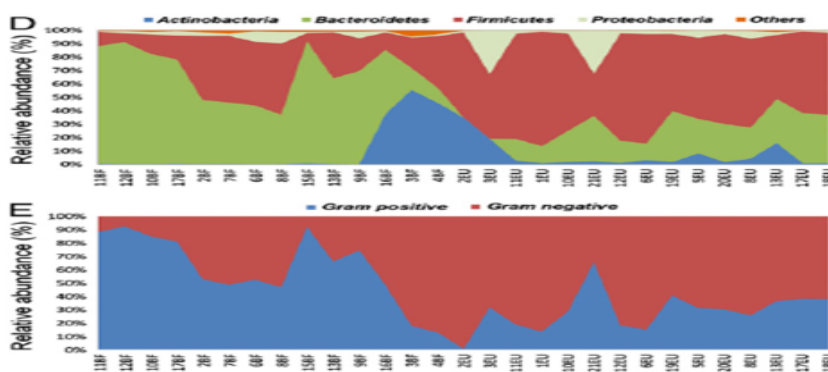


Bild 2 ( BURKINA FASO )( EUROPEER )

**"Ledningscentralen" för kroppens immunsystem finns i tarm och tarmvägg.**

Ett stort steg framåt togs då en grupp norska immunologer med Per Brandzaeg i spetsen 1989 visade att produktionen av sekretoriska antikroppar till större delen sker i tarmen, framförallt det viktiga Immunglobulin A, som till 70-90 % produceras i anslutning till tarmen och inte, som man tidigare hade trott, mest i lymfkörtlar, mjälte och benmärg. Vi vet nu att denna process styrs av speciella celler i tarmväggen, som har till uppgift att analysera tarminnehåll och att med utgångspunkt från sådana analyser styra immuncellerna funktioner i kroppen inkl. produktionen av sekretoriska antikroppar. En speciell typ av sådana celler, kallad dendrit-celler, har den speciella förmågan att kunna sträcka ut en "arm" genom tarmväggen och ta prover från tarminnehållet, och därefter noggrant analysera dess signaler. Baserat på sådana analyser styr bl.a. dessa celler immunförsvaret i kroppen - en dendritcell uppges kunna "styra" cirka 1200 "soldatceller" - T-celler. Se vidare bild 3.

## THE GUT & Ig-PRODUCING IMMUNOCYTES

Brandtzaeg P et al *Gastroenterology* 1989;97:1562-84

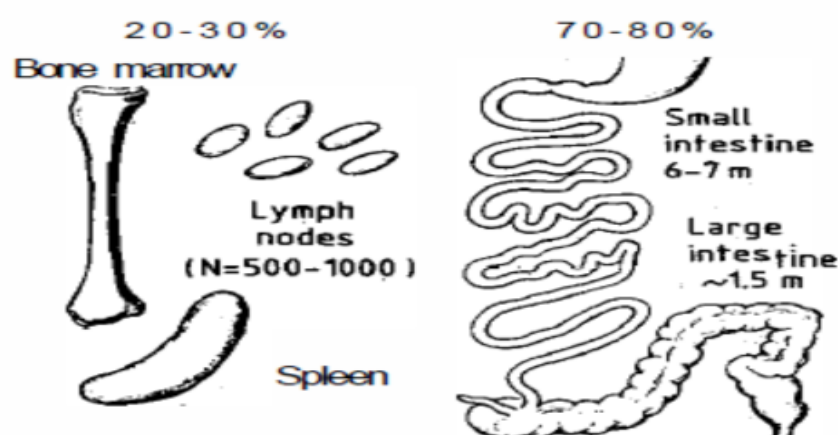


Fig 3. Brandzaegs klassiska illustration av distributionen av immunoglobulin-produktionen i kroppen.

### 2.2 Forsknings- utvecklings/innovationsinsatser

#### **Behov av rekonditionering/ersättningsbakterier, s.k. probiotika.**

En massiv vetenskaplig dokumentation stöder nödvändigheten av dagligt underhåll av tarmfloran – främst nödvändigheten av ett rikligt dagligt intag av färska, främst råa grönsaker, rika inte bara på olika betydelsefulla växtfiber men också på en mångfald av "nyttiga" bakterier. Helt säkert är sådan kost viktigare för människors hälsa än intag av industriellt framställda probiotika. Likväl finns det situationer då probiotika kan ha avgörande betydelse för hälsan. Tillförsel av probiotika har visat sig ha avgörande betydelse för återvinnande av hälsa i situationer då man är svårt sjuk, behandlas i Intensivvård och inte kan eller får äta.

Synbiotics AB betonar särskilt att det i sådana situationer är viktigt att tillförsel av probiotiska bakterier kompletteras med "näring också för bakterierna", så kallade prebiotika – starkt bioaktiva växtfibrer med förmåga att få tillförda bakterier att slå sig ner i tarmen, växa till och utöva sina viktiga funktioner, som att producera en mängd av för kroppens och speciellt tarmens egenfunktion avgörande substanser. Detta faktum har hittills så gott som alltid förbisetts, men utgör en av grundstenarna i det koncept och de produkter som Synbiotics AB utvecklat och avser marknadsföra.

Även om enstaka artiklar publicerats om probiotika under 1960 och 70 tal så var det först efter R Fullers artikel i slutet av 1980-talet i artikeln "Probiotics in man and animals" ([J Appl Bacteriol](#) 1989), som intresset för probiotika som supplement eller alternativ till läkemedel tog fart. I dagens ljus måste Fullers iakttagelser betraktas som ytterst framsynta då han bl.a. konstaterade: "There is good evidence that the complex microbial flora present in the

*gastrointestinal tract of all warm-blooded animals is effective in providing resistance to disease. However, the composition of this protective flora can be altered by dietary and environmental influences, making the host animal susceptible to disease and/or reducing its efficiency of food utilization. What we are doing with the probiotic treatments is re-establishing the natural condition which exists in the wild animal but which has been disrupted by modern trends in conditions used for rearing young animals, including human babies, and in modern approaches to nutrition and disease therapy. These are all areas where the gut flora can be altered for the worse and where, by the administration of probiotics, the natural balance of the gut microflora can be restored and the animal returned to its normal nutrition, growth and health status."*

### **Revolutionerande kliniska effekter vid tillförel av pro- och synbiotika till svårt sjuka.**

En av grundarna av Probi AB och Synbiotics AB, Professor Stig Bengmark, är en av den internationella kirurgins pionjärer vad gäller forskning och utveckling av avancerad leverkirurgi. Trots betydande framgångar kirurgiskt-tekniskt så dras idag fortfarande modern leverkirurgi, speciellt levertransplantationer, med betydande risker – ofta förekommer svåra komplikationer främst infektioner, men också sammanväxningar mellan organ i kroppshålorna, som försvårar eller t.o.m. helt förhindrar senare operationer i samma del av kroppen. Bengmark startade för drygt 30 år sedan omfattande forskningsprogram med sikte att just motverka och begränsa dessa komplikationer. Själv fortsätter han efter sin pensionering sin forskning vid UCL, Londons Universitet (1999 – pågående) och i omfattande utsträckning i samarbete med ledande kliniker runt om i världen.

Det var faktiskt serendipity/en tillfällig iakttagelse som gjorde att Bengmark och medarbetare tidigt startade sin probiotika-forskning. Man iakttog nämligen (Ekberg H. doktorsavhandling, Lunds Universitet, 1986), att patienter, som av någon anledning inte fick den profylax med antibiotika, som vid denna tidpunkt var rutin vid större leveroperationer, i själva verket uppvisade en dramatiskt lägre frekvens av infektioner jämfört med dem, som fått antibiotika-profylax. Denna iakttagelse inspirerade Bengmark att försöka rekonditionera tarmen med bl.a. nya tarmbakterier, en behandling som idag kallas pro- och synbiotika. Redan då misstänkte man det var en rubbning i tarmfloran, inducerad eller förvärrad genom antibiotika-behandlingen, som var orsaken till det nedsatta infektionskyddet. Vid den tidpunkt då Fuller publicerade sin uppmärksammade review om probiotika (se ovan) var Bengmark och medarbetare redan i full gång med probiotika-forskning – för att på tidigt 90-tal publicera sina första experimentella arbeten (Molin G et al Antonie Van Leeuwenhoek. 1992 – två forskningsrapporter).

Under de år, som gått sedan dess har indikationerna för rekonditionering av tarmen kommit att dramatiskt vidgas – tilltagande information ger anledning förmoda att behandling med Synbiotic 2000-produkter kan förebygga men framför allt utgöra en effektiv behandling sjukdomar inklusive fetma och de flesta kända kroniska sjukdomarna. Synbiotics AB inriktar därför tilltagande sina forskningsresurser mot kliniska studier vid olika kroniska sjukdomar, allt från Alzheimer och HIV till diabetes, kronisk lever-, lung- (KOL) liksom till njursjukdom och dialysbehandling. Stöd för att Synbiotic-behandling vid kroniska sjukdomar kan vara ytterst effektiv fås från mycket omfattande studier med, vad som kallas "fecal microbiota transplantation" - FMT, upprepad tillförel av donerad mänsklig avföring via lavemang, som visat sig leda till påtagliga och varaktiga förbättringar av olika kroniska sjukdomar. Serendipity-iakttagelsen på FMT-behandlade rullstolsbundna patienter med MS har principiellt betydelsefullt intresse. De tre patienter, som det gäller, behandlades enbart i syfte att komma tillrätta med exceptionellt svårartad förstoppning, och det kom som en fullständig överraskning att behandlingen också medförde väsentliga och varaktiga (nu upp till 15 år) förbättringar av individernas svåra sjukdom, MS (Borody Th et al Am J Gastroenterol 2011,S2,106,abstrakt 941).

lakttagelser av detta slag stöder behov av Synbiotic 2000-produkter, som - om lika effektiva - är en både angenämare och också mindre kostsam behandling än upprepade FMT. En av våra samarbetspartner – Immunobiotch AB har redan identifierat specifika laktobaciller, som i djurförsök med inducerad autoimmun encephalomyelitis (EAE) - experimentell MS - visar kraftig terapeutisk effekt.

### **Grundläggande koncepten bakom Synbiotics AB's produkter**

År 1999, då Synbiotics startade sin verksamhet, ansågs det fortfarande vara en fördel om de laktobaciller, som skulle användas, utvanns från den humana tarmen. Det fanns emellertid redan då forskning, som visade att flera viktiga fiber-fermenterande bakterier på grund av Västerländsk livsstil hade helt försvunnit från den mänskliga tarmen (Finegold SM et al. Human intestinal microflora in health and disease Academic Press, London, UK, 1983, Ahrné S et al. J Appl Microbiol 1998). Senare tids forskning bekräftar en omfattande dysbios hos Västerlänningar liksom vid olika kroniska sjukdomar. Det har t.o.m. faktiskt visat sig att feta och kroniskt sjuka människor har en i en grunden helt annorlunda mikrobiota (Angelakis E et al Future Microbiol. 2012). Som exempel saknar feta människor faktiskt helt Lb plantarum och nästan helt också andra viktiga fiber-fermenterande laktobaciller som Lb paracasei, Lb Reuteri, Lb rhamnosis, Lb ruminis och Lb salivarius (Million M et al. Int J Obesity 2012).

Viktigt för Synbiotic 2000 konceptet är:

#### **a. Speciella från Naturen/växande plantor utvalda bakteriestammar.**

Inspirerade av Finegolds och andras forskningsresultat valde Synbiotic AB att utanför kroppen efterforska probiotiska bakterier med särskilt starka hälsoeffekter. Speciellt eftersträvade man att identifiera laktobaciller hos växande plantor i Naturen, speciellt sådana som används som människoföda, och särskilt de som har stor förmåga att undertrycka inflammation och infektion. Tillsammans med framstående mikrobiologer analyserades mer än 500 stammar: främst de 180 stammar, som blivit insamlade från växande plantor, men också 355 stammar av human karaktär.

#### **b. Omfattande förmåga att undertrycka inflammation och infektion**

Efter omfattande analyser utvaldes en av de humana stammarna (Lb paracasei) och tre av de växtbaserade stammarna att bilda en probiotisk kombination för kliniskt bruk. Valet baserades på bakteriernas förmåga att producera antioxidanter, producera s.k. heat-shock och andra bioaktiva proteiner, förmågan att inhibera inflammationsfaktorer som NF- $\kappa$ B (starkast Lb plantarum Lb paracasei) men också påverka aktivering av olika pro- och antiinflammatoriska cytokiner, som t.ex. IL-10 (starkast Lb Plantarum) (Ljungh Å, et al Microb Ecol Health Dis 2002, Kruszewska D et al Microecol. Ther. 2002). Senare studier kunde också visa att de utvalda bakterierna hade stor kapacitet att inducera specifika antimikrobiella peptider, kallade Beta-defensiner, vilka har den speciella kapaciteten att de förhindrar kolonisering av patogena bakterier på kroppens slemhinnor (starkast effekter har *Pediococcus pentosaceus* Lb paracasei subsp paracasei)( Wehkamp J et al Infect Immun. 2004). Dessutom visade de utvalda bakterierna en förmåga att potentiella varandras effekter när de testades i kombination.

#### **c. Kombination med väldokumenterade prebiotika – specialnäring för bakterier**

Medvetandet om den stora betydelsen av näring till de probiotiska bakterierna gjorde att man också valde att till kompositionen sätta fyra olika prebiotiska substanser med redan väldokumenterade biologiska effekter: betaglukan, inulin, pektin och resistent stärkelse. Den slutliga kompositionen beslöts bestå i: *Pediococcus pentosaceus* 5-33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 32-77:1, *Lactobacillus paracasei* sbsp. Paracasei, *Lactobacillus plantarum* 2362 i kombination med 2.5 g av vardera av ovannämnda prebiotiska substanser.

**d. Patenterade och deponerade enligt Budapest-avtalets regler.**

Kompositionen har patenterats och i enlighet med Budapest-överenskommelsen om "International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purposis of Patent Procedure" har stammarna deponerats hos BCCM/LMG Bacteria Collection (Coordinated Collection of Microorganisms) vid Laboratorium voor Microbiologie, Universiteit Gent, K.L.Ledeganckstraat 35, B-9000 Gent, Belgium, Tel +32-9-2648738, email: [BCCM.LMG@ugent.be](mailto:BCCM.LMG@ugent.be), www. <http://www.belspo.be/bccm/lmg.htm> Kontaktperson: Dr. Stefanie Van Trappen, email: [Stefanie.VanTrappen@UGent.be](mailto:Stefanie.VanTrappen@UGent.be)

**e. Dramatiskt större doser användes än tidigare.**

Synbiotic 2000 produkterna tillförs de sjuka i mycket stora doser, 400 miljarder till 1600 miljarder bakterier per dag. Synbiotic 2000 Standard innehåller  $4 \times 10^{10}$  (40 miljarder bakterier per dos) och Synbiotic 2000 Forte  $4 \times 10^{11}$  (400 miljarder). I kritiska lägen ges 3-4 doser av Forte per dag.

**Tillförd Synbiotic 2000 undertrycker inflammation i kroppen och bevarar vävnadernas struktur.**

Det är väl dokumenterat att dåligt fungerande tarmflora – dysbios – alltid medför en förhöjd inflammation i kroppen, i sin tur intimt förenat med nedsatt resistens mot sjukdom, bl.a. infektioner. En förhöjd inflammationsgrad i kroppen innebär alltid en starkt nedsatt immunfunktion i kroppen och en ökad risk för ohälsa. I själva verket är dysbios och ökad systemisk inflammation en förutsättning för sjukdom/fungerar som "moder" för sjukdom och komplikationer till sjukdom/sjukdoms behandling. En välfungerande tarmflora/mikrobiota är faktiskt en förutsättning för kortsiktig, såväl som långsiktig, hälsa. Tillförsel av läkemedel som antibiotika skapar allvarlig dysbios. Rekonditionering av tarmfloran med/tillförsel av Synbiotics är vid sidan av radikalt ändrade matvanor viktigt för att restaurera tarmflora och immunförsvar och därigenom rejält minska graden av systemisk inflammation i kroppen.

Att Synbiotic 2000 har starka effekter inflammationsnedsättande och vävnadsbevarande egenskaper har visats genom bl.a. genom experimentella studier, vilka demonstrerar mycket starka effekter av Synbiotic 2000-tillförsel (Tok D et al J Trauma 2007). Man inducerade en dödlig infektion i buken på råttor med en metod som kallas CLP (cecal ligation and puncture). Graden av inflammation mättes med etablerade metoder: nitric oxide, myeloperoxidas, malonaldehyd och infiltration i kroppen och dess vävnader, och infiltration i vävnaderna med inflammatoriska celler, neutrofiler, studerades, med eller utan tillförsel av Synbiotic 2000. Behandling med Synbiotic 2000 men också med bara laktobacillerna i kombinationen (utan fiberna) visade en överraskande stor förmåga att såväl undertrycka inflammation i kroppen som att förhindra nedbrytning av kroppens vävnader, i detta fall i lungorna, vilka ofta blir förstörda hos svårt akut sjuka, och nödvändiggör respiratorbehandling. Se vidare tabell 1 och bild 4 - nedan!

	NITRIC OXIDEMYELOPEROXIDASE – MPO		MALONALDEHYDE – MDA,		NEUTROPHILS IN LUNG TISSUE		
	micromol/gU/g		nmol/mg		total numbers/5 power fields		
Synbiotic 2000	17.16±2,03	Synbiotic 2000	25.62±2,19	Synbiotic 2000	0.22±1,31	Synbiotic 2000	9.00±0.44
Only LAB	8.91±2,24	Only LAB	26.75±2,61	Only LAB	0.28±3,55	Only LAB	8.40±0.42
Only the fibres	47.71±3,20	Only the fibres	56.59±1,73	Only the fibres	0.48±	Only the fibres	31.20±0.98
Placebo	66.22±5,92	Placebo	145.53±7,53	Placebo	0.67±2,94	Placebo	51.10±0.70
p< 0.05		p< 0.05		p< 0.05		p< 0.05	

\* LAB = Lactic acid bacteria – laktobaciller

Tabell 1. Synbiotics och laktobacillernas starka inflammationsnedsättande effekter i experimentella studier (Tok D et al J Trauma 2007)



## SYNBIOTIC 2000 IN LUNG INJURY

*Ilkgul O et al Br J Int Care. 2005;15:52-57*

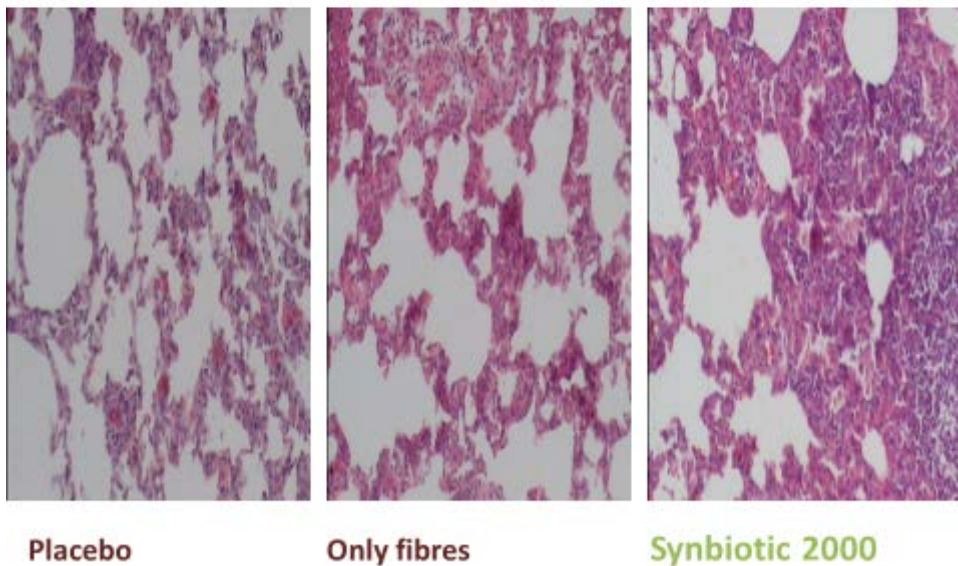


Fig 4. Synbiotics och laktobacillernas vävnadsskyddande egenskaper studerad på lunga vid inducerad dödlig infektion (cecal ligation and puncture) på råtta.

**Genomförda kliniska studier.** Synbiotics AB har under nära 15 års tid, främst i samarbete med utländska universitet och sjukhus genomfört ett i jämförelse med andra probiotika företag, och också med traditionella läkemedelsföretag, mycket stort antal kliniska studier och nya studier pågår resp är under planering. Hittills har ett tiotal kliniska studier offentliggjorts, vilka i en omfattning som aldrig tidigare rapporterats dokumenterar Synbiotic 2000's unika förmåga att förebygga infektiösa komplikationer vid svåra akuta sjukdomar som akut bukspottkörtelinflammation (pankreatit), vid stora olycksfall och framförallt i samband med större operationer som levertransplantationer eller omfattande canceroperationer: färre kliniska infektioner, färre lunginflammationer, mindre användning av läkemedel, kortare vårdtider i intensivvård och också kortare totala vårdtider på sjukhus. Behandling med Synbiotic 2000 medför inte bara bättre behandlingsresultat utan också minskat lidande, minskad dödlighet och signifikant minskade sjukvårdskostnader. Att den undertryckande effekten av Synbiotic 2000 är betydande t.ex. hos patienter med svårartade olycksfall exemplifieras av nedanstående diagram (Giamarellos-Bourboulis EJ et al J Trauma 2009). De behandlade patienterna uppvisade, signifikanta minskningar i totala antalet infektioner, kateterrelaterade infektioner, lung- och urinvägsinfektioner.

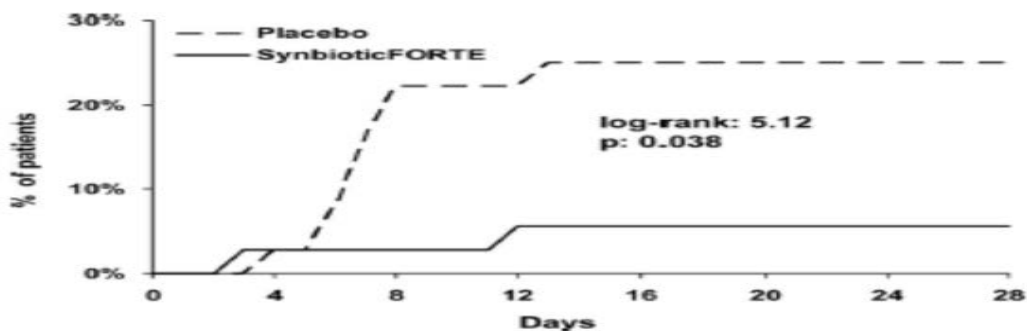


Figure 2. Comparative time to detection of primary bacteremia between patients receiving placebo and those receiving the Synbiotic 2000FORTE formula.

Fig 5. Synbiotic 2000 Forte's infektions- undertryckande hos patienter vid svåra olycksfall.

Flera andra av Synbiotics kliniska studier uppvisar mycket omfattande likartade positiva effekter. Man kunde t.ex. i en klinisk studie infektioner i samband med levertransplantation i stort sett helt förhindra uppkomst av allvarliga infektioner - incidensen av kliniska infektioner minskade vid användning av Synbiotic 2000 dramatiskt från 51 % till 3 % (Rayes N et al. Am J Transplant 2005). I en annan studie utförd på patienter, som varit utsatta för svåra olycksfall, såg man vid behandling med Synbiotic 2000 en minskning av infektionsfrekvensen från över 50 % till 14 % (Spindler-Vesel A et al. JPEN 2007).

Behandling med Synbiotic 2000 har inte bara visat sig kunna ersätta profylaktisk behandling med antibiotika, utan också leda till stora ekonomiska vinster i form av sänkta läkemedelskostnader och minskat antal vård dagar. Till exempel kunde man vid levertransplantationer vid Universitetssjukhuset i Berlin så gott som helt undvika att använda antibiotika (Rayes N et al. Am J Transplant 2005) på patienter som fick Synbiotic 2000 – medelbehandlingstiden var bara i 0.1 dagar jämfört med 4 dagar i kontrollgruppen. Samtidigt såg man attmedelvårdtiden i intensivvården minskade från 10.2 till 8.8 dagar. Samma forskargrupp gjorde liknande iakttagelser också när 40 Synbiotic 2000 - behandlade patienter, som opererades för bukspottkörtelcancer jämfördes med 40 patienter som genomgick samma operation utan Synbiotic 2000-skydd (Rayes N et al Ann Surg 2007) - behandlingstiden med antibiotika minskade från i snitt 10 dagar till 2 dagar, samtidigt som patienternas vistelse i intensivvården sjönk från 6 till 2 dagar och totala vårdtiden på sjukhus från 22 till 17 dagar.

***Synbiotic 2000 sänker läkemedelskostnaderna, minskar vårdtiden och minskar samtidigt risken för resistenta bakterier***

Tabell 2 och 3 nedan sammanfattar kliniska resultat (tabell 2) ekonomiska vinster (tabell 3) av Synbiotic 2000-behandling från fem olika studier:

## **REDUCTIONS IN INFECTIONS/POSITIVE BLOOD CULTURES**

### **Liver transplantation, 66 patients<sup>1</sup>**

Patients with postop. infections                      16 => 1 = 94 per cent

Patients with pos. blood cultures                      11 => 1 = 91 per cent

### **Pancreatodoudenectomy for cancer, 80 patients<sup>2</sup>**

Patients with postop. infections                      16 => 5 = 69 per cent

Patients with pos. blood cultures                      27=> 5 = 82 per cent

### **Severe pancreatitis – 62 patient<sup>3</sup>**

Patients with infections                                      15 => 9 = 40 per cent

Patients with pos. blood cultures                      17 => 7 = 59 per cent

### **Severe trauma, treated with Synbiotic 2000 Standard – 52 patients<sup>4</sup>**

Patients with infections                                      23/30 (77 %) => 17/35 (49 %)

### **Severe trauma, treated with Synbiotic 2000 Forte – 72 patients<sup>5</sup>**

Patients with post-trauma infections                      13 => 5 = 62 per cent

Patients with pos. blood cultures                      13 => 5 = 62 per cent

Tabell 2. Översikt över Synbiotic 2000 infektionsnedsättande effekter från fem olika kliniska studier.



## REDUCTIONS IN USE OF ANTIBIOTICS, ARTIFICIAL RESPIRATION, TIME IN ICUs & IN HOSPITAL

### Liver transplantation – 66 patients<sup>1</sup>

Days on Antibiotics 3.8 => 0.1 = 3.7 (97 %)

Days in ICUs 10.2 => 8.8 = 1.4 (14 %)

Days in Hospital 27.9 => 27.8 = 0.1(3 %)

### Pancreatoduodenectomy for cancer - 80 patients<sup>2</sup>

Days on Antibiotics 10 => 2 = 8 (80 %)

Days in ICUs 6 => 2 = 4 (67 %)

Days in Hospital 22 => 17 = 5 (23 %)

### Severe acute pancreatitis – 62 patients<sup>3</sup>

Days in Hospital 19.7 => 14.9 = 4.8 (24 %)

### Severe trauma treated with Synbiotic 2000 Forte – 65 patients<sup>5</sup>

Days on Artificial Respiration 24 => 19 = 5 (21 %)

Days in ICUs 41.3 => 27.7 = 13.6 (33 %)

Tabell 3. Översikt över Synbiotic 2000 kostnadsreducerande effekter från fem olika kliniska studier. 1= Rayes N et al. Am J Transplant 2005, 2. Rayes N et al Ann Surg 2007, 3. Oláh A et al Hepato-gastroenterology 2007, 4. Spindler-Vesel A JPEN, J Parenter Enteral Nutr 2007. Kotzampassi K et al. World J Surgery 2006, 5. Giamarellos-Bourboulis EJ et al J Trauma 2009.

### Erfarenheter med Synbiotic 2000 vid kroniska sjukdomar.

Synbiotics AB har på senare år eftersträvat att studera effekterna av Synbiotic 2000 produkter också för behandling av kroniska sjukdomstillstånd som HIV, IBS och skrumplever samtidigt, som man fortsätter med studier kring pre- och postoperativ behandling av svårt sjuka. Redan efter en månads behandling Synbiotic 2000 iaktogs vid HIV en signifikant minskad dysbios och helt upphört/nästan upphört läckage av elakartade bakterier in i kroppen (Schunter et al. BMC Complement Altern Med 2012). I en studie på patienter med kronisk leversjukdom fann man en omfattande och signifikant förbättring av sjukdomen (Liu Q et al Hepatol 2004, Riordan SM et al Microb Ecol Health Dis 2007) redan efter 30 dagarsbehandling med Synbiotic 2000. Liknande omfattande positiva resultat sågs också vid behandling av svår inflammation i nedre grovtarmen – antalet trängningar till avföring per dag, diarré-episoder per dag, nattliga diarréer, blod på avföringen och avföringens konsistens förbättrades dramatiskt under 3 veckors daglig behandling med Synbiotic 2000 (Pathmakanthan S, et al, Gut 2002;51,Supp III, A307 )

### Marknaden och dess drivkrafter

Marknaden för produkter som Synbiotic 2000 är vid kronisk sjukdom sannolikt mer än 100 ggr större än den är för akut sjukdom/olycksfall. Så långt man idag vet så måste sådan behandling, särskilt i avsaknad av radikal omställning av livsstil, i synnerhet kostvanor förbli livslång. Det har nämligen hittills inte visat sig möjligt att med probiotika-behandling permanent kunna "normalisera" mag-

tarmfloran – normalt har tarmfloran efter högst 3-4 veckor återvänt till det tillstånd som gällde före behandlingen.

**Stort behov av minskade vårdkostnader.**

Profylaktisk behandling med antibiotika i samband med kirurgiska ingrepp är mycket kostbar - enbart i Sverige kostar den årligen mer än 1 miljard kronor – och omräknat till hela EU-området närmare 50 miljarder/år, och i USA säkert > 35 miljarder. Trots att man använt profylaktisk antibiotika i mer än 50 år så vet man faktiskt fortfarande inte idag med säkerhet att behandlingen medför några positiva effekter - många iakttagelser tyder istället på motsatsen. Bl. a. saknas det bevis för dess betydelse vid antal specifika kirurgiska ingrepp, något som bl.a. Statens beredning för medicinsk utvärdering- SBU ganska nyligen konstaterat (SBU 2010). Man inser lätt de omfattande ekonomiska konsekvenserna av en ersättning av antibiotika med probiotika/synbiotika om man beaktar att det globalt varje år utförs cirka 230 miljoner kirurgiska ingrepp, särskilt som merparten av dessa med stor sannolikhet rutinmässigt behandlas med profylaktisk antibiotika.

Cirka 20 procent av sjukhusens kostnader utgörs idag läkemedelskostnader, och en stor andel av dessa kostnader utgörs av antibiotika. Den faktiska kostnaden för vård i intensivvården är 35-40 000 kronor/dag och på vanlig vårdavdelning en fjärde- till en tredjedel av detta belopp. Besparing av enstaka vårddagar, speciellt i intensivvård, liksom av minskning av läkemedelskostnader får ett mycket stort genomslag. Synbiotisk behandling är dramatiskt mycket billigare och är väl lämpad för att rutinmässigt ersätta profylaktisk behandling med antibiotika, en policy som skulle spara ofantligt stora belopp, inte minst viktig i dagens läge med en sjukvård, som är till sin yttersta gräns pressad ekonomiskt. Dessutom så medför komplikationer och infektioner mycket lidande och om dessa kan minskas så är det inte minst betydelsefullt. En särskild bonus är det att pro- och synbiotisk behandling saknar sidoeffekter/komplikationer – hälsomyndigheter i olika länder klassar som regel sådan behandling som GRAS – generally regarded as safe.

**Marknadspotential – Intensive vård.**

Synbiotic Ab har vid två tillfällen anlitat ett marknadsundersökningsföretag i Holland för att undersöka marknadspotentialen för Synbiotic 2000 produkter i Europa, senast år 2009 – Se tabell 3. Den konstaterar bl.a. att med ett försäljningspris på € 25 per dos (f.n. tillämpas € 50 för Synbiotic 2000 Forte och €10 för Synbiotic 2000 Standard) så ger varje procent penetration av den europeiska marknaden en intäkt på € 24 miljoner.

## MARKET POTENTIAL SYNBIOTIC 2000 - ICUs EUROPE

*Michéls Support Business Development Worldwide: Market Research Update for Synbiotic 2000, Holland 2009*

- The number of intensive care (IC) patients in Europe turns out be much higher than previously estimated: 3,2 million in stead of 1,1 million.
- At a gross selling price of € 25/sachet the gross turnover is € 24 mio per year in the European market per 1 % penetration.
- it is highly recommended to develop sales of Synbiotic 2000 also radiotherapy patients
- The ICU experts, who cooperated to this study seem to be positive about the expectations and results obtained so far with Synbiotic 2000.
- However, they are insisting on much larger clinical trials to proof the efficacy and to be able to develop formal treatment guidelines.
- In view of the high potential in the IC market it is recommended to increase the required research and market introduction activities

Tabell 3. Marknadspotential för Synbiotic 2000-produkter i Europas intensivvård.

Tillsammans med Nutricia, ett av världens ledande företag inom klinisk nutrition, genomförde Synbiotic AB liknande undersökningar, med nästan identiskt resultat – se tabell 4 och 5.

Tabell 4. Försäljningsmöjligheter för Synbiotic-produkter i Europas fem största marknader inom nyckelområdena onkologi, Intensivvård, dialys och bukkirurgi.

## SCALE OF OPPORTUNITY

### - European big 5 markets

Indications	Number of patients	Use days	Potential probiotic sales with sip feeds	Potential probiotic sales with tube feeds	Total potential probiotics sales
<b>Oncology (radio and chemo)</b>	680,000	30	€ 306,000,000		€ 306,000,000
<b>ICU</b>					
Burns (major)	500,000	30	€ 225,000,000		€ 225,000,000
Bone marrow transplant	11,000	20		€ 3,300,000	€ 3,300,000
Trauma	60,000	10		€ 9,000,000	€ 9,000,000
<b>Dialysis (life long treatment)</b>	15,000	2 times/day	€ 164,250,000		€ 164,250,000
<b>Abdominal surgery</b>	1,300,000	10		€ 195,000,000	€ 195,000,000
<b>TOTAL</b>			<b>€ 695,250,000</b>	<b>€ 207,300,000</b>	<b>€ 902,550,000</b>

Assumes: No deaths, 100% compliance, reimbursement etc.

Tabell 4. Försäljningsmöjligheter för Synbiotic-produkter i Europas fem största marknader inom nyckelområdena onkologi, Intensivvård, dialys och bukkirurgi.

## SCALE OF OPPORTUNITY

### – Tentative Forecast

Indications	Number of PAT.	Year 1 (1%)	Year 2 (2%)	Year 3 (3%)	Year 4 (4%)	Year 5 (5%)
<b>Oncology (radio and chemo)</b>	680,000	€ 3,060,000	€ 6,120,000	€ 9,180,000	€ 12,240,000	€ 15,300,000
<b>ICU:</b>						
Burns (major)	500,000	€ 2,250,000	€ 4,500,000	€ 6,750,000	€ 9,000,000	€ 11,250,000
Bone marrow transplant	11,000	€ 33,000	€ 66,000	€ 99,000	€ 132,000	€ 165,000
Trauma	60,000	€ 90,000	€ 180,000	€ 270,000	€ 360,000	€ 450,000
<b>Dialysis (life time treatment)</b>	15,000	€ 1,642,500	€ 3,285,000	€ 4,927,500	€ 6,570,000	€ 8,212,500
<b>Abdominal surgery</b>	1,300,000	€ 1,950,000	€ 3,900,000	€ 5,850,000	€ 7,800,000	€ 9,750,000
<b>TOTAL</b>		<b>€ 9,025,500</b>	<b>€ 18,051,000</b>	<b>€ 27,076,500</b>	<b>€ 36,102,000</b>	<b>€ 45,127,500</b>

Tabell 5. 5-års prognos för finansiellt utfall vid lansering av Synbiotic-produkter på Europas fem största marknader inom nyckelområdena onkologi, Intensivvård, dialys och bukkirurgi.

### **Marknadspotential – Supplementmarknaden.**

Synbiotic AB har nyligen låtit genomföra en marknadsundersökning specifikt inriktad på supplementmarknaden. Se tabell 6.

#### **Erica Rask: Synbiotic 2000 - Market & Competitive Strategy Analysis 2014**

- Most probiotics are taken for “general health” or “general gut health” – a “nice to have” rather than a “must have” – too little backed by scientific evidence
- General awareness and research will continue to boost sales.
- World market of probiotic grew 2005-2009 with 48 % and was 2012 US\$ 2.8 billion. It is expected to 2016 have grown to 3.5 to 4.0 billion
- Five larger companies: Sanofi (Enteromina), Taisho Pharmaceutical Co Ltd (Biofermin), Merck KGaA , Novartis AG and The Procter & Gamble Co hold 24% of the global retail market, to a value US\$ 2 billion (2010).
- The greatest growth is still seen in North America, Australia, Japan and Western Europe while the rest of the world is much lagging behind.
- Europe and USA will continue to be the top markets for probiotics supplements.
- However, challenges in the form of more stringent regulations in these regions will push sales in Asia, South America and BRIC economies.
- The industry has failed to educate consumers about the value of different strains and specific health benefits.
- Specific health claims are yet not universally accepted.
- Press coverage on probiotic benefits, are not yet strain- or indication-specific.
- Producers spread *broad/unspecific* health messages (due to lack of evidence and regulations)
- A “Health story” is important for consumers, which can be achieved through good marketing.
- Unofficial authorities like Bloggers and Mobile “inform” increasingly consumers about specific brands or products.
- There are examples of successful launches without larger investments - recommendations and e-/catalogue commerce useful strategies

Tabell 6. Fakta re. global marknad för pro- och synbiotika-produkter

**Fyra produkter - färdiga för omgående marknadsföring som supplement – se tabell 7.**

## **SYNBIOTIC AB - PRODUKTER**

- **Synbiotic 2000** är ett pulver som väger cirka 13 gram som innehåller 40 miljarder probiotiska bakterier d.v.s.  $4 \times 10^{10}$  av varje stam: *Lactobacillus paracasei ssp paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Leuconostoc mesenteroides* och *Pediococcus pentosaceus*. Till detta har satts 10 g prebiotiska fibrer d.s.v. 2,5 g av vardera betaglukaner, pektin, inulin och resistent stärkelse.
- **Synbiotic 2000 Forte** är ett pulver som väger cirka 15 gram som innehåller 400 miljarder probiotiska bakterier d.v.s.  $4 \times 10^{11}$  av varje stam: *Lactobacillus paracasei ssp paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Leuconostoc mesenteroides* och *Pediococcus pentosaceus*. Till detta har satts 10 g prebiotiska fibrer d.s.v. 2,5 g av vardera betaglukaner, pektin, inulin och resistent stärkelse.
- **Probiotic 2000** är ett pulver som väger cirka 3 gram som innehåller 40 miljarder probiotiska bakterier d.v.s.  $4 \times 10^{10}$  av varje stam: *Lactobacillus paracasei ssp paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Leuconostoc mesenteroides* och *Pediococcus pentosaceus*.
- **Probiotic 2000 Forte** är ett pulver som väger cirka 5 gram som innehåller 400 miljarder probiotiska bakterier d.v.s.  $4 \times 10^{11}$  av varje stam: *Lactobacillus paracasei ssp paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Leuconostoc mesenteroides* och *Pediococcus pentosaceus*.

Tabell 7 – Förteckning av fyra utformade och testade Synbiotic-produkter.

### **3. Genomförande**

Stig Bengmarks infektionsförebyggande forskningen har hittills resulterat i bildande av två bolag; Probi AB (556417-7540, registreringsår 1991, (samarbetet avslutades 1999) och Synbiotics AB (556569-8965, registreringsår 1999, från vilket år all pro/synbiotika- forskning fokuserats på Synbiotics produkter. Bengmarks forskning kring förebyggande sammanväxningar mellan organ ledde

samtidigt till registrering av bolaget Bioactive Polymers (556569-3842, registreringsår 1999), som idag har sin verksamhet förlagt till Medicon Village, Lund. Bengmark deltar inte längre i detta bolags dagliga verksamhet, men kvarstår som delägare och senior konsult.

### 3.1 Resursbehov

Synbiotic AB, har hittills helt medvetet begränsat sin verksamhet till enbart forskning, både experimentella och kliniska studier och förfogar därför idag över, om inte den mest omfattande, så i alla fall en av de mest omfattande kliniska dokumentation, som något probiotikaföretag förfogar över. Strategin har varit att så långt möjligt avstå från marknads-aktiviteter tills specifik kompetens inom marknadsföring knutits till bolaget. Den tiden anser vi nu ha kommit.

Familjen Bengmark har hittills utöver egna obetalda arbetsinsatser med egna medel via helägt forskningsbolag, AB Hepar - 556220-0161, under snart 15 år bekostat Synbiotics verksamhet med belopp som idag uppgår till cirka 20 miljoner. Synbiotic AB har i slutet på maj 2014 en kassa på cirka 700 kkr, och inga lån eller andra skulder. Avsikten är nu att med början kring årsskiftet 2014/2015 genomföra en eller två riktade emissioner för att tillföra ekonomiska resurser för att marknadsföra bolagets produkter globalt samtidigt som forskningsverksamheten avses fortsätta och också betydligt utvidgas i omfattning.

Avsikten är att:

- Utvidga styrelsen med önskvärda specifika kompetenser, anställa experter inom nationell och internationell marknadsföring och snarast möjligt starta marknadsföring av kompositionen som både allmänna och kliniska supplement – diskussioner förs med framtida partners för båda dessa produktgrupper.
- Nyttillverka 200 kg Synbiotics (pris enligt offert ca 1 milj SEK) kring årsskiftet 2014/15 för att våren 2016 ytterligare tillverka 200 kg (pris enl offert vid upprepad tillverkning 700 kkr)
- Snarast starta försäljning av både ett allmänt supplement, tentativt namn Trippel P för välbefinnande, och supplement för mag och tarm – tentativt namn Synbiotic 2000 – MAGTARM, och alternativ - yoghurt.
- Tillsammans med experter formulera produkter för både mejerisektorn och den snabbt växande sektorn av alternativ till mejerivaror, som t.ex. yoghurt med tillsats av Synbiotics bakterier och baserade på i första hand havre och soja.
- Registrera Synbiotic 2000 som läkemedel speciellt inriktat på intensivvård – tentativt namn Synbiotic 2000 – Intensive Care. Synbiotic 2000 registrerades i Grekland redan 2004 genom agenten Ionian Pharma Ltd som "drug for nutritional purpose" (regnr 51285/22.9.2004). Efter att agentens ägare, *Nikolaos Stefanatos*, för ett par år sedan avlidit och företaget upphört, blev det emellertid avregistrerat. Kontakter har nyligen etablerats mellan Grekiska Läkemedelsverket och Synbiotic i Grekland. Ansträngningar skall samtidigt göras att registrera Synbiotics också i övriga EU-länder.
- Genomföra de fas 2 kliniska studier, som krävs för läkemedelsregistrering.
- Slutföra sedan flera år pågående studier i Sidney, Australien inriktad på effekten av Synbiotic 2000 vid s.k. hjärndimma/lätt demens (mild encephalopathy), som frekvent ses vid kroniska sjukdomar, speciellt vid skrumplever, men också vid t.ex. diabetes. Forskarna i Australien har föreslagit att de därefter skall fortsätta med flera uppföljningsstudier.
- Genomföra en planerad omfattande multicenter-studie i Storbritannien med deltagande av kliniker i Australien och Nya Zeeland på patienter med levercirrhos (skrumplever), som genomgår levertransplantation. Dessa studier planeras att börja under våren 2015 under förutsättning att loffentliga anslag beviljats i dessa länder. All verksamhet i utlandet bekostas i varje land för sig – mångdubbelt större belopp än de medel som Synbiotic AB avser satsa på dessa studier. Synbiotics AB har enbart förbundit sig att utan kostnad leverera Synbiotic 2000 Forte resp placebo – beräknad kostnad SEK 1.2 milj.

- Starta nya kliniska studier på dialyspatienter och andra grupper av kroniskt sjuka.

### **Egna resurser**

Bengt Mårtensson, tidigare koncerndirektör i Arla Foods är arbetande styrelseordförande, Stig Bengmark är VD men planeras snarast ersättas med nyanställd VD, med kompetens inom marknadsföring. Stig Bengmark fortsätter som seniorkonsult. Familjen Bengmark representeras i styrelsen av David Bengmark, VD, egenföretagare. Fredrik Lindblad, VD Bioactive Polymers, tidigare Teknopol AB och Enzymatica AB har liksom Jeanette Andersson, Jelifa AB, och Connecta, expert på Venture Capital accepterat att ingå i styrelsen. Ytterligare 1-2 styrelsemedlemmar skall rekryteras, men sannolikt först sedan nya större delägare kommit in i bolaget.

### **Externa resurser**

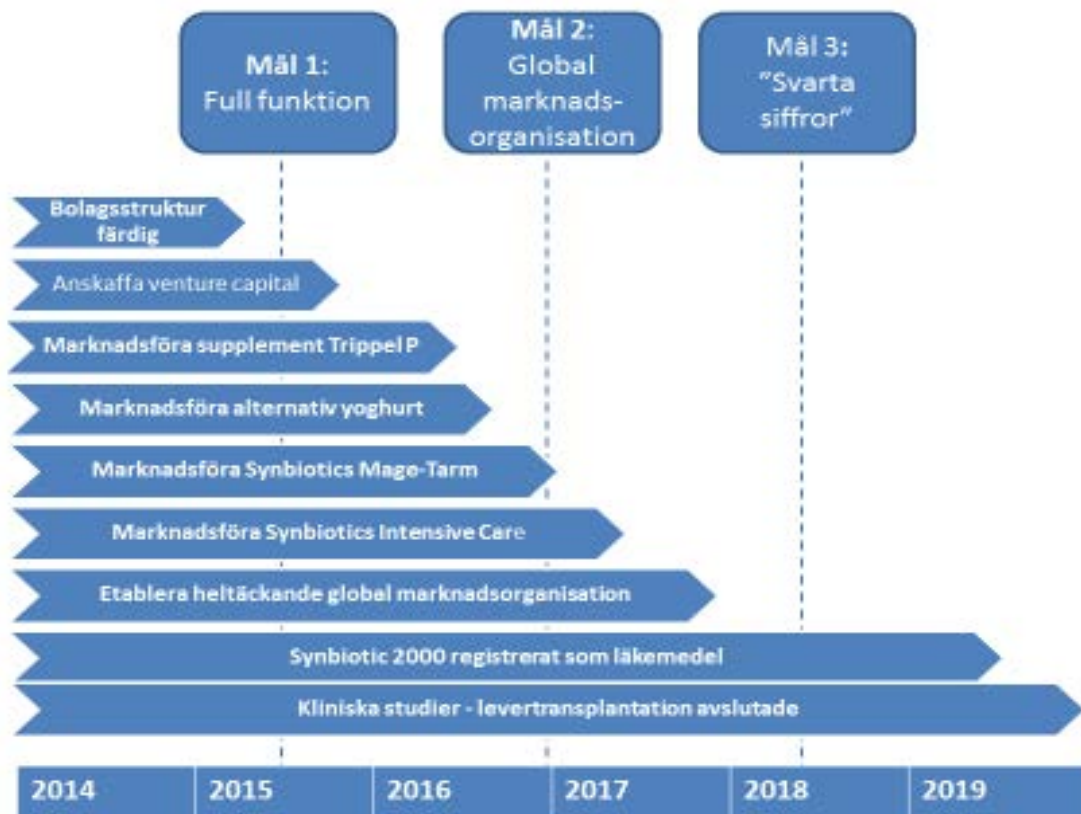
- Preventia AB, 556598-2062 – Anette Sjögren, Bjärred, konsult inom kvalitets- och regulatoriska frågor – anlitas för ansökan om registrering som läkemedel, liksom krav på råvaror, leverantörer och övrigt som behövs för produktion och CE-märkning
- Immunobiotech AB, 556939-2813 – Shahram & Mehrnaz Lavasani m.fl. mikrobiologisk, och immunologisk konsultation och samarbete inriktat på specifika sjukdomar.
- Jelifa AB, 556773-2234 - Jeanette Andersson, projektledare för Synbiotic AB, utarbetar investeringsmemorandum, samordnar anskaffning av venture capital.
- Kenneth Andersson, 461230-3331, f.d. forskningschef på Skånemejerier och Danone Sverige, den som ursprungligen formulerade ProViva och under 25 år stod för alla vidareutvecklingar på ProViva-konceptet. Andersson har åtagit sig att tillsammans med Bengt Mårtensson formulera nya Synbiotic-produkter för retail-marknaden.
- Food Pharmacy AB, 556842-2504, nybildat svenskt bolag med VD Lina Aurell, projektledare/projektkonsult, tidigare bl.a. Chambertrade, Mia Clase Creative Director, tidigare bl.a. McCann och Garbergs, samt Jan Cederberg, London, tidigare verksam i svenskt näringsliv. Avsikten är att tillsammans formulera ett supplement, med tentativt namn Trippel P – för ökat välbefinnande, baserat på tre av de laktobaciller som ingår i Synbiotic 2000.
- Clerici-Sacco - Mr Per Dedenroth Pedersen Via Manzoni Alessandro, 29, 22071 Caslino al Piano CO, Italy, skall utföra studier för optimering av tillverkningsprocessen och också ansvara för nytillverkning av Synbiotics 2000.
- C/O Sales AB, 556885-0019 – Per Möller, Marknadsspecialist med mer än 25 år inom Medicin-Hälsobranschen, var i > 10 år Marknadschef/Regionansvarig i Biogaia, - den som skapade drygt hälften av Biogaia´s nuvarande marknad, framförallt i Asien och Sydamerika.
- EY (tidigare Ernst & Young) – Lars Starck, CEO, Synbiotics AB´s revisor, tilldelad NyföretagarCentrums "Årets mentor i Skåne 2012-pris" - "bäst i Skåne på att stötta blivande nyföretagare"
- Advokat Sven A Olsson AB 556745-1991, affärsjurist med stor erfarenhet av internationella förhandlingar. Jurist till och/eller styrelseordförande i flera internationella bolag.
- Aktietorget Öresund – Fredrik Herslow, Herslow & Partners, skall anlitas för anskaffning av venture capital.
- Redovisningskonsulterna i Helsingborg AB – Redac, 556241-0489 – Ingrid Forsell handlägger Synbiotic AB bokförings och redovisningsfrågor i samarbete med bolagets revisor, EY – Lars Starck.
- Ström & Gulliksson, 556102-2707 – Magnus Berglund. handlägger patent och immateriella rättigheter för Synbiotic AB.
- R. Peters Management AB, 556286-0774 - Reidar Peters, tidigare VD i Arthur Andersen Sverige, sedermera Deloitte AB och initiativtagare till och under åtskilliga år ordf. i CONNECT-Skåne, rådgivare i revision, finans, kapitalanskaffning, skattefrågor och strategiska frågor.
- Peter Thuvander, Arkitekt/ Industridesigner MSA/ MFA, co-founder/designer Peepoople AB.



- Liver Transplant Unit, Division of Surgery & Interventional Science, University College London, London University, London – Professor Brian Davidson, projektansvarig, organiserar samarbete med ett antal andra brittiska transplantationsenheter.
- Australian National Liver Transplant Unit, Royal Prince Alfred Hospital Sidney, Australia - Dr Helen Vidot & Professor Nicolas Shakel, som också organiserar samarbete med andra Australienska transplantationsenheter.
- Liver transplant Unit, Dept of Surgery, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Auckland, Auckland, Nya Zeeland – Professor Lindsay Plank, organiserar samarbete med motsvarande enhet på University of Otago, Christchurch.

Forskarna i resp land har sökt resp avser söka medel för sin del av verksamheten hos resp nationella forskningsråd resp statliga sjukvårdsorganisationer – sammanlagt äskas medel motsvarande ca 100 miljoner SEK för dessa studier.

Den idag närmast virtuella organisationen avses växa efterhand som marknader för bolagets produkter skapas. Så långt möjligt avser vi att "outsoursa" olika aktiviteter, inte bara omfattande kliniska studier och tillverkning utan också centrala nyckelfunktioner, också viss marknadsföring. Bolaget kommer i stor utsträckning eller kanske t.o.m. helt basera sin verksamhet på avtal om licens-/royalty med större eller mindre partner som kan ta över eller åtminstone i stor utsträckning handlägga kommersialiseringsprocessen. Vi uppskattar att det kommer kosta cirka 30 MSEK för Synbiotics AB att etablera sig globalt, kommersialisera sina produkter och bli vinstgivande – pengar som avses skaffas under kommande två-tre åren genom högst tre kapitaliseringsrundor. En listning av Synbiotics AB på börsen kan f.n. inte uteslutas, men det närmaste målet är att söka samarbete med ett antal riskkapitalister, som förhoppningsvis också vill bidra med egen specifik kompetens.



Figur: Övergripande projektplan