

# Стратегия перевода технологий в Россию:

экономическая целесообразность,  
масштабирование и соответствие cGMP

Клюшниченко Вадим Евгеньевич

Process Development,  
Altus Biologics Inc.  
Cambridge, MA,  
USA

# Предпосылки для перевода технологий за пределы США

- Устаревшие патенты и необходимость снижения цен
- Высокие цены на сырье и рабочую силу
- Высокая конкуренция среди производителей дженериков, особенно в третьих странах

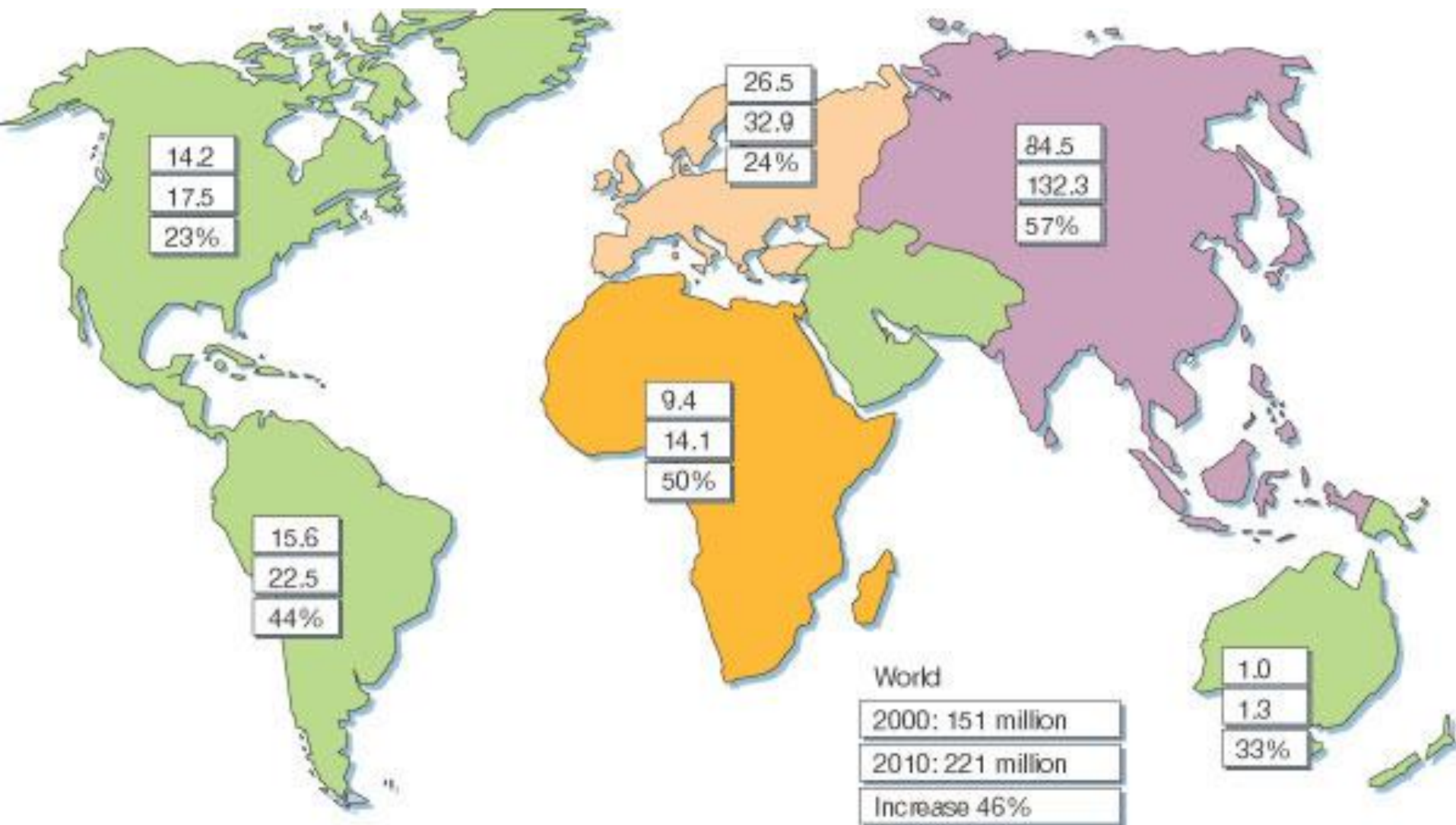
## Почему в Россию?

- Новый рынок с неизбалованным покупателем и отсутствием отечественного производства
- Быстрое развитие экономической и правовой системы
- Стремление России войти в ВТО и другие международные организации, требующие сертификации производства
- Хорошее теоретическое образование и концентрация технических специалистов в крупных городах
- Биофармацевтическая промышленность является одной из наиболее прибыльных и быстрорастущих отраслей мировой экономики

# Типы диабета

- Тип I возникает в детстве в связи с генетическими изменениями (~10% больных)
- Тип II развивается в зрелом и преклонном возрасте (90% больных)

# Число больных диабетом (М) в 2000г и 2010г % ▲ с 2000 до 2010г



# Статистика больных диабетом в России

- Тип I (рост 0.2% в год)
  - 270,261 зарегистрированных больных по оценкам Минздрава на 1 января 2002
  - **1,125,000** по соотношению больных в США к общему населению
- Тип II (рост 4.2 % в год)
  - 1,912,147 зарегистрированных больных по оценкам Минздрава на 1 января 2002
  - **4-6** миллионов по предварительным оценкам:
    - ~ 50% от соотношения больных в США к общему населению
    - 3-5% населения России страдают от диабета неопубликованные данные
- Дополнительные пациенты
  - Постоперационные
  - Пожилого возраста
  - Принимающие инсулин в комбинации с другими лекарствами
- Итого - 2.5 миллиона пациентов, принимающих инсулин

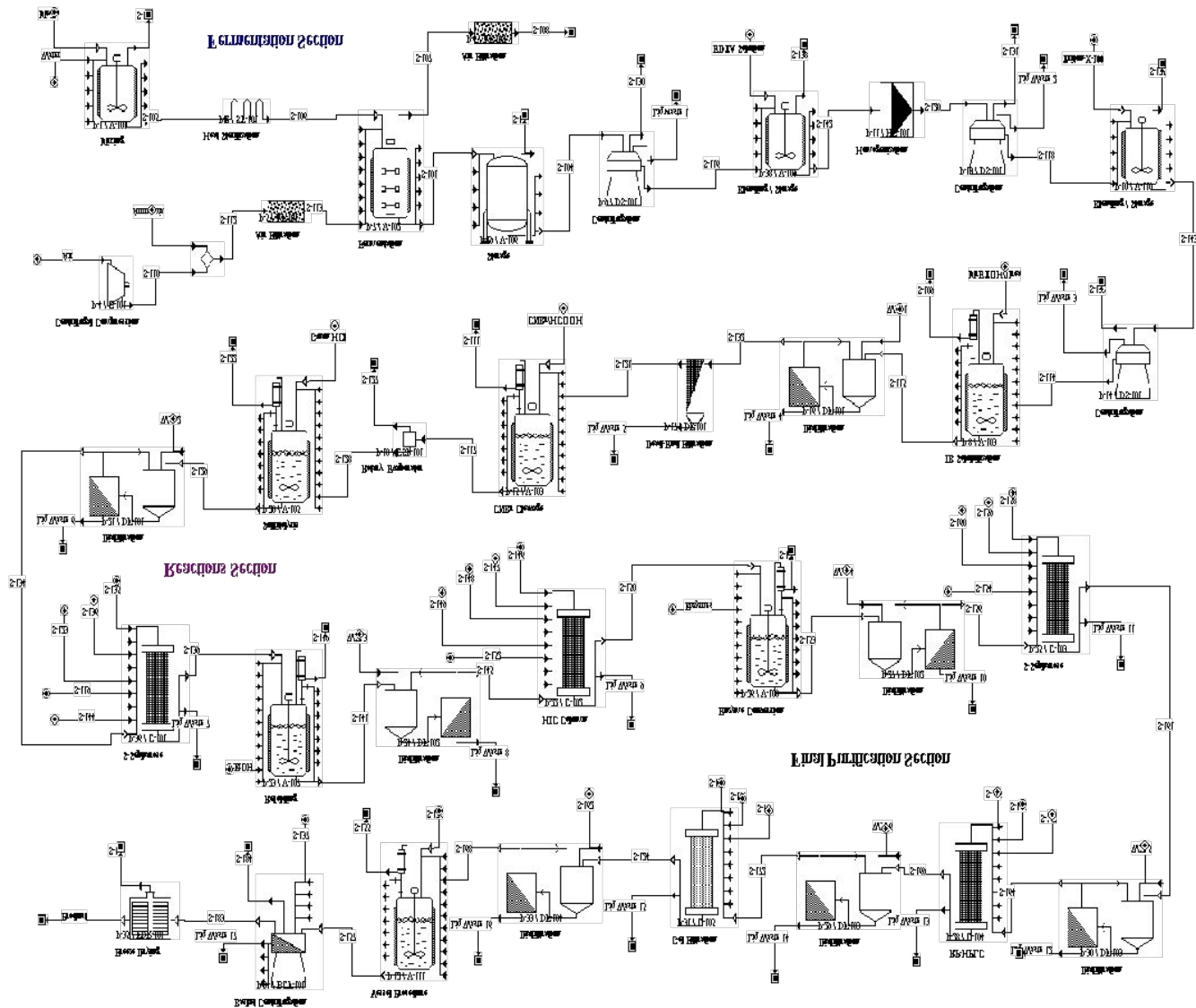
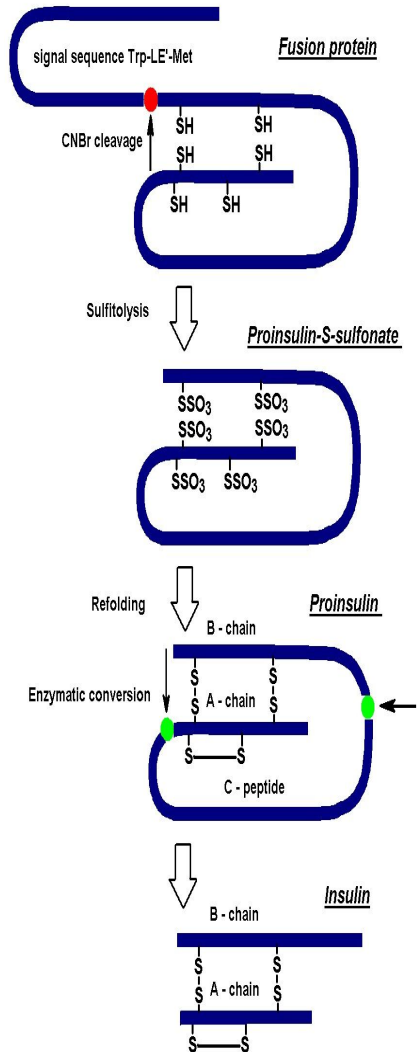
# Потребность в инсулине в России и странах СНГ

- 35Е/день
- 28.6 дней/ампулу (1000Е/ ампулу or 40 mg инсулина ампулу)
- 12.8 ампулгод
- 21 U\$ / ампулу (цена в аптеках Москвы)
- 268 \$/год на покупку инсулина/пациента
- 2.5 М инсулин-зависимых пациентов в России и 3.5 М в СНГ
- 671 \$M/г инсулиновый рынок в России и 940 \$M/г в СНГ
- 1300 kg/г потребность в инсулине в России и 1800 kg/г в СНГ

# Производство и импортные поставки инсулина в России

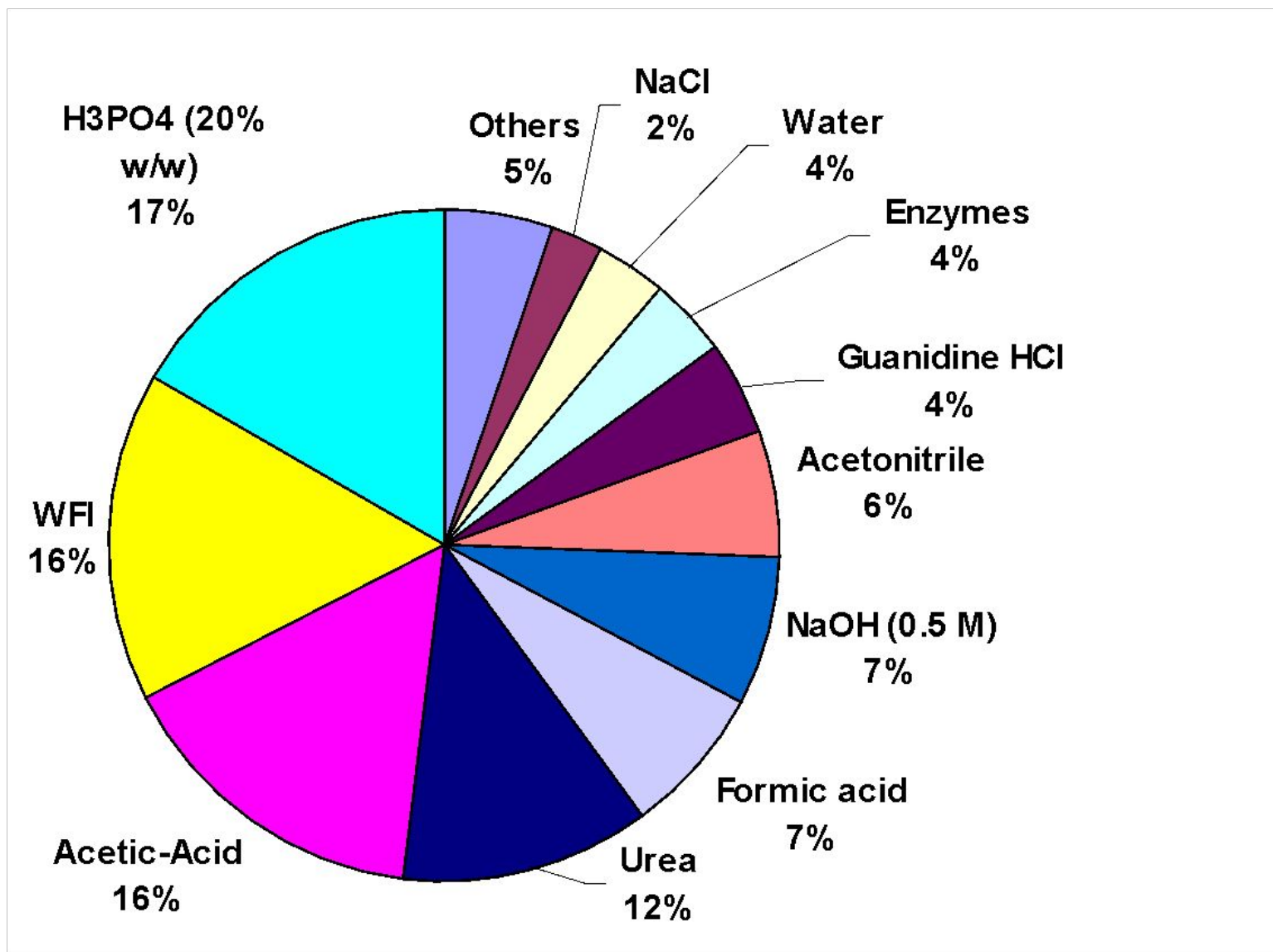
- Фереин
  - Национальные биотехнологии
  - Другие российские проекты
- Eli Lilly, Novo Nordisk, Aventis
  - Восточно-Европейские, Латино-Американские, Азиатские страны
  - Животный инсулин
- Соотношение цены, качества и производственных ресурсов ?

# Схема производства рекомбинантного инсулина (Eli Lilly 1986)

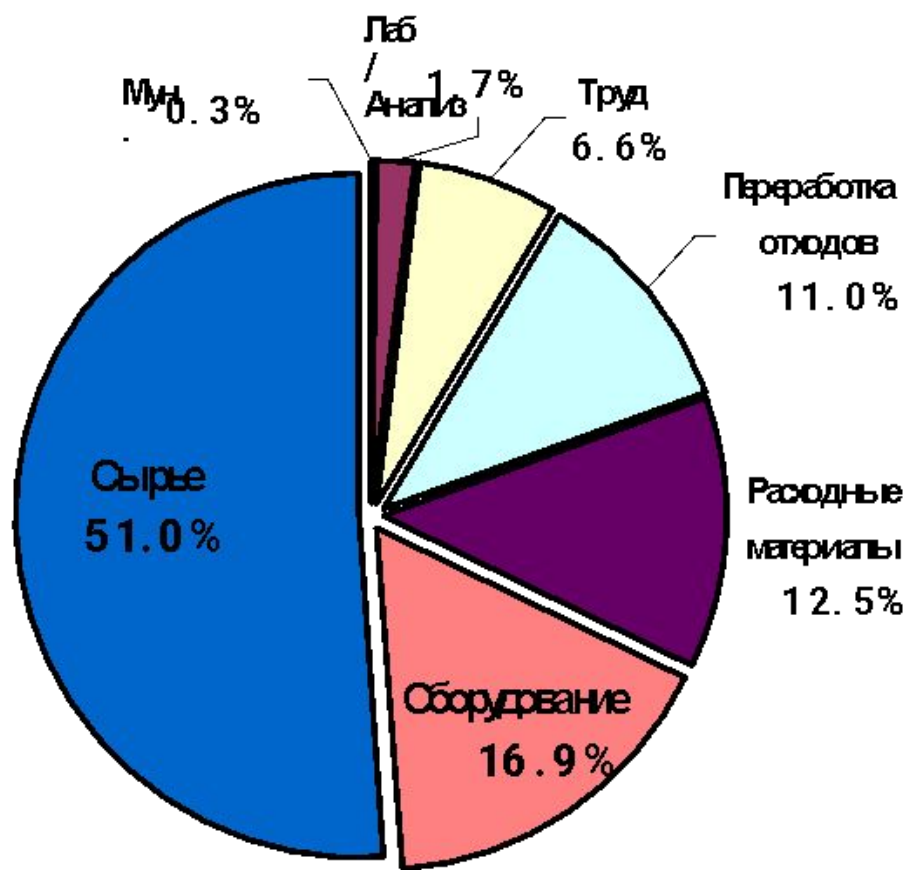




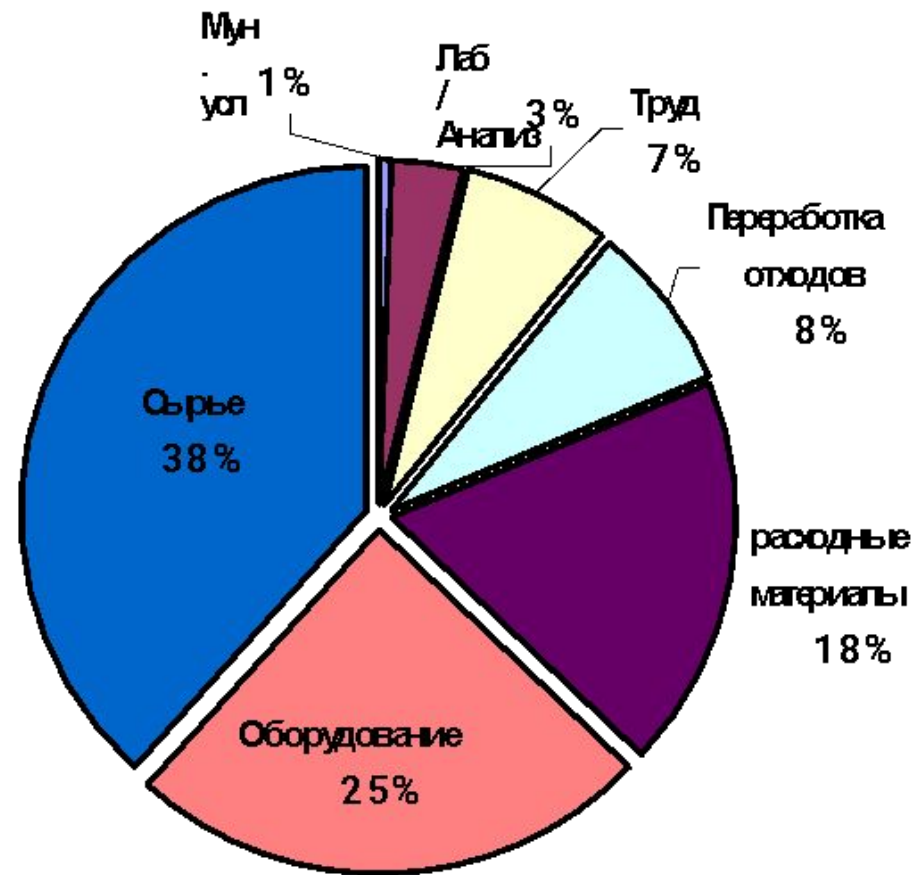
# Распределение стоимости основных сырьевых компонентов при производстве инсулина в США



# Эксплуатационные расходы в производстве инсулина (1800 kg) в США и России

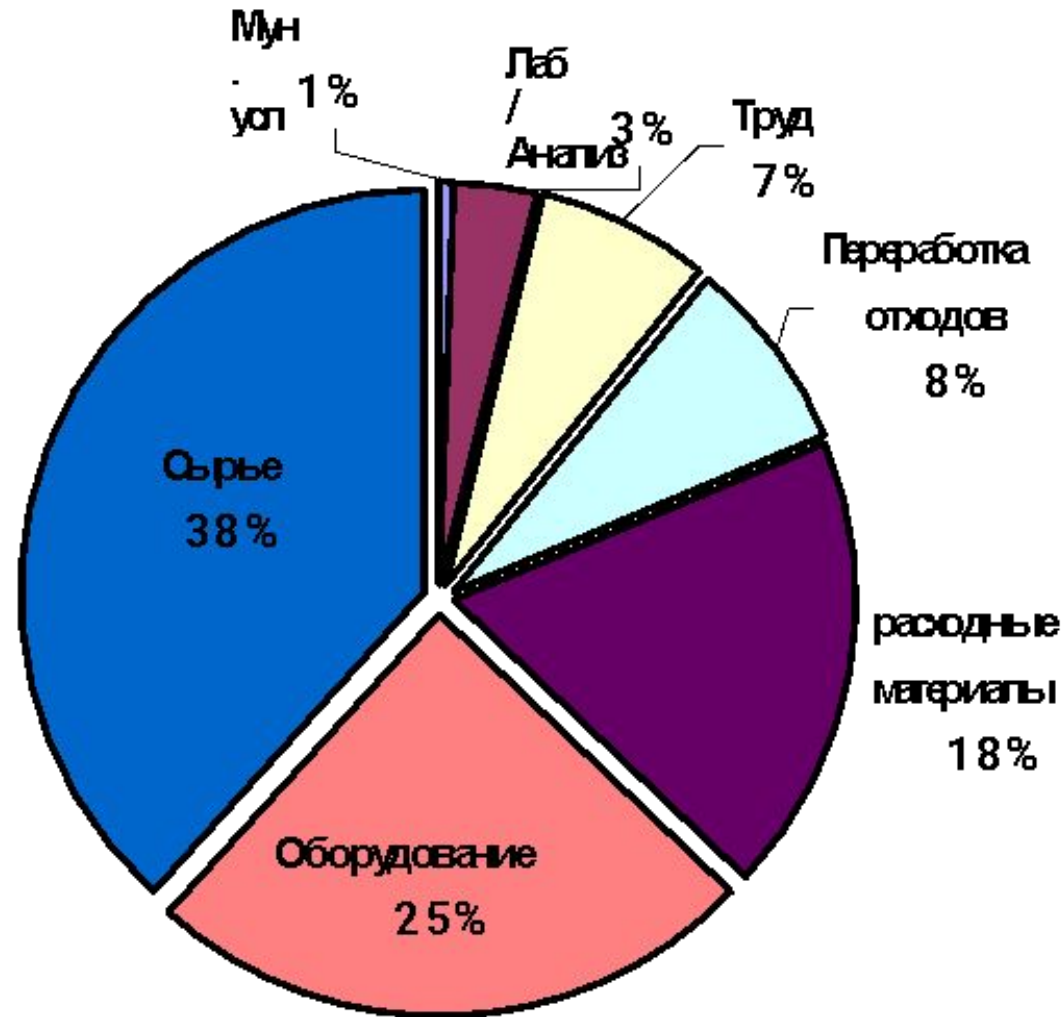


США \$76.5 MM/г



Россия \$39.2 MM/г

Эксплуатационные расходы в производстве инсулина  
(1800 kg) в России (адаптированная модель \$39.2 MM/г.)



# Анализ инвестиций для производства инсулина в США и России

## EXHIBIT 1 -- DCF ANALYSIS OF INVESTMENT FOR NEW MARKET ENTRANT

1810 kg/year insulin throughput  
 42.2 \$/g operating expense  
 75 \$/g selling price (roughly equivalent on income-adjusted basis to US price)

	Year 0	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6	Year 7	Year 8	Year 9	Year 10
Total Capital Investment	(78)										
Sales		136	136	136	136	136	136	136	136	136	136
COGS		(76)	(76)	(76)	(76)	(76)	(76)	(76)	(76)	(76)	(76)
Gross Profit		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Gross Margin		44%	44%	44%	44%	44%	44%	44%	44%	44%	44%
SG&A		(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)
Depreciation		(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)
EBIT		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Taxes		(7)	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)
Net income		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
FCF		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19

Beta	0.45	taken from average of Eli Lilly and Novo Nordisk
WACC	7.15%	

NPV \$51.71

## EXHIBIT 2 – DCF ANALYSIS OF INVESTMENT FOR ELI LILLY/NOVO NORDISK

Existing sales to Russian market:  
 50 \$million  
 86 \$million in incremental sales due to project

**Последующая прибыль  
 ~ \$US 10 MM в год**

### Incremental financials

	Year 0	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6	Year 7	Year 8	Year 9	Year 10
Total Capital Investment	(78)										
Sales		86	86	86	86	86	86	86	86	86	86
COGS		(40)	(40)	(40)	(40)	(40)	(40)	(40)	(40)	(40)	(40)
Gross Profit		45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Gross Margin		53%	53%	53%	53%	53%	53%	53%	53%	53%	53%
SG&A		(21)	(21)	(21)	(21)	(21)	(21)	(21)	(21)	(21)	(21)
Depreciation		(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)
EBIT		16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Taxes		(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
Net income		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
FCF		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18

Beta	0.45
WACC	7.15%

NPV \$44.25

**7-8 лет**

# Ключевые моменты при разработке и передаче GMP технологий

- Биохимия процесса (лаб. масштаб)
- Аналитика
- Дизайн экспериментов (DOE)
- Масштабирование
- Характеризация процессов
- Валидация процессов

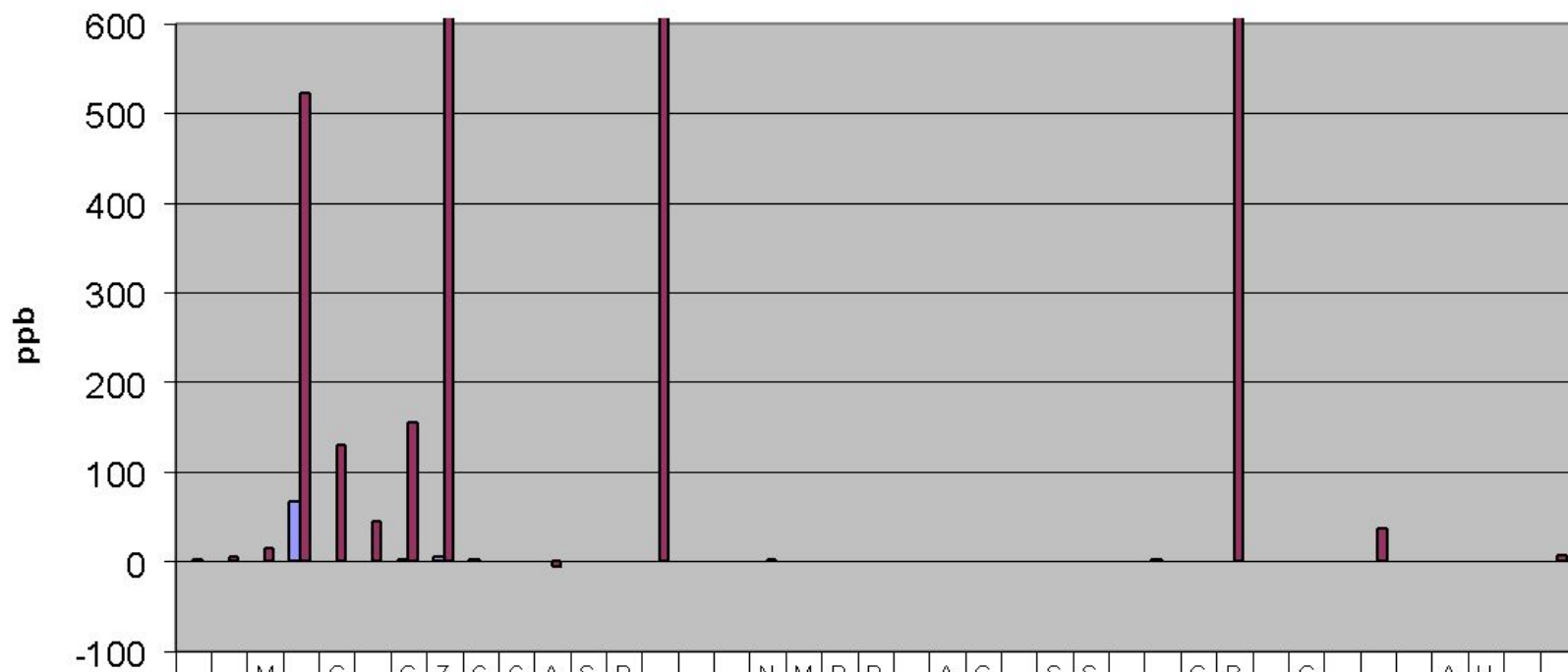
# Анализ химических реагентов, промежуточных и конечных продуктов для производства фармацевтических препаратов

<b>Heading Definitions</b>																						
	<b>ID</b>	<b>Identification Testing</b>										<b>RR</b>	<b>Records Retention</b>									
	<b>SP</b>	<b>Specifications</b>										<b>PV</b>	<b>Process Validation</b>									
	<b>SOP</b>	<b>Standard Operating Procedure</b>										<b>MV</b>	<b>Test Method Validation</b>									
	<b>PBR</b>	<b>Production Batch Record</b>										<b>PA</b>	<b>Purity Assay</b>									
	<b>BRR</b>	<b>QA Batch Record Review</b>										<b>ST</b>	<b>Stability Testing</b>									
	<b>OOS</b>	<b>Out of Specification Reporting</b>										<b>SIT</b>	<b>Stability Indicating Assay Test Met</b>									
	<b>DR</b>	<b>Deviation Reporting and Investigation</b>										<b>CV</b>	<b>Cleaning Validation</b>									
	<b>LC</b>	<b>Label Control</b>										<b>CMV</b>	<b>Cleaning Method Validation</b>									
	<b>C/A</b>	<b>Certificates of Analysis</b>										<b>OVI</b>	<b>Other Volatile Impurity Testing</b>									
	<b>MSDS</b>	<b>Material Safety Data Sheet</b>										<b>SC</b>	<b>Surfact Compatibility Studies</b>									
	<b>RMQ</b>	<b>Raw Material Testing</b>										<b>DMF</b>	<b>Drug Master File + Updates</b>									
	<b>SQ</b>	<b>Supplier Questionnaire</b>										<b>AR</b>	<b>Annual Quality Review &amp; Report</b>									
	<b>SA</b>	<b>Supplier Audit</b>																				
<b>Activity:</b>	<b>ID</b>	<b>SP</b>	<b>SOP</b>	<b>PBR</b>	<b>BRR</b>	<b>OOS</b>	<b>DR</b>	<b>LC</b>	<b>C/A</b>	<b>MSDS</b>	<b>RMQ</b>	<b>SQ</b>	<b>SA</b>	<b>RR</b>	<b>PV</b>	<b>MV</b>	<b>PA</b>	<b>ST</b>	<b>SIT</b>	<b>CV</b>	<b>CMV</b>	<b>OVI</b>
<b>Pharmaceutical Raw Material or</b> (1.5 x Fine Chemical Cost)																						
Final Product	X	X	X	X	X				X	X												
Raw Materials	X	X																				
<b>Pharmaceutical Key Raw Material</b> (2.5 x Fine Chemical Cost)																						
Final Product	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X							
Raw Materials	X	X							X	X	X	X										
<b>Pharmaceutical Intermediate or</b> (4 x Fine Chemical Cost)																						
Final Product	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X										
Raw Materials	X	X							X	X	X	X	X	X								
In-Process																						
<b>Pharmaceutical API or Injectable</b> (5 x Fine Chemical Cost)																						
Final Product	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Raw Materials	X	X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
In-Process		X	X	X	X	X	X							X	X	X						

**X = Required Activity O = Optional Activity**

# Анализ химических реагентов для производства фармацевтических препаратов

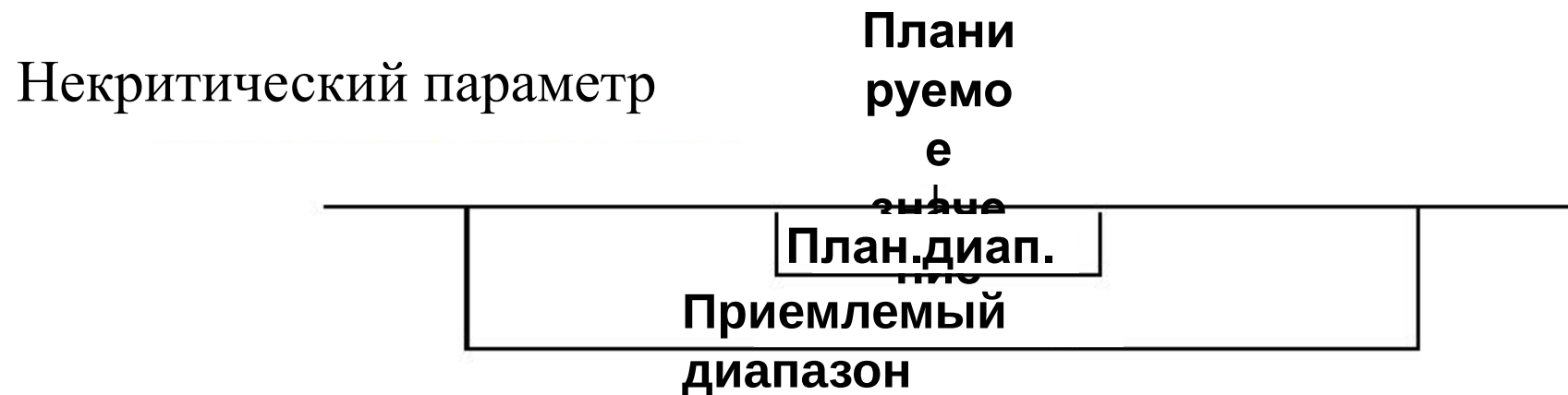
Trehalose ICP-MS Metal Comparison



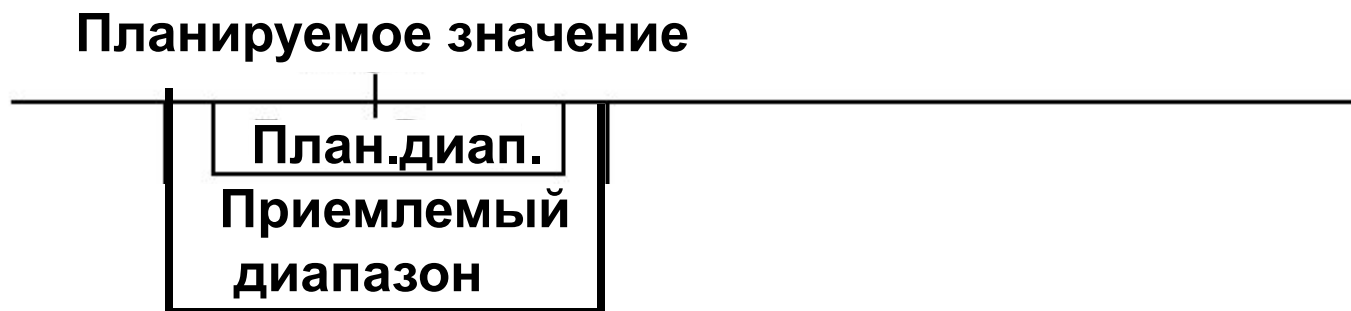
	Ti	V	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Cs	Ba	La	Ce	Pr	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb		
Series1	0	0	0	69	0	0	1	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Series2	2	5	15	52	13	46	15	1E	1	0	-4	0	1	74	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	54	0	0	0	0	38	0	1	0	0	7	

Elements

# Характеризация процесса



Критический параметр





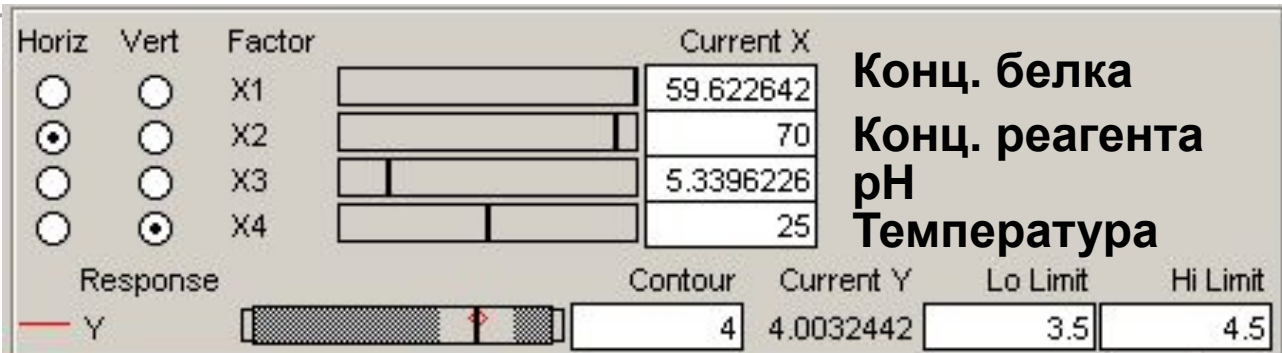
# Некритические параметры процесса



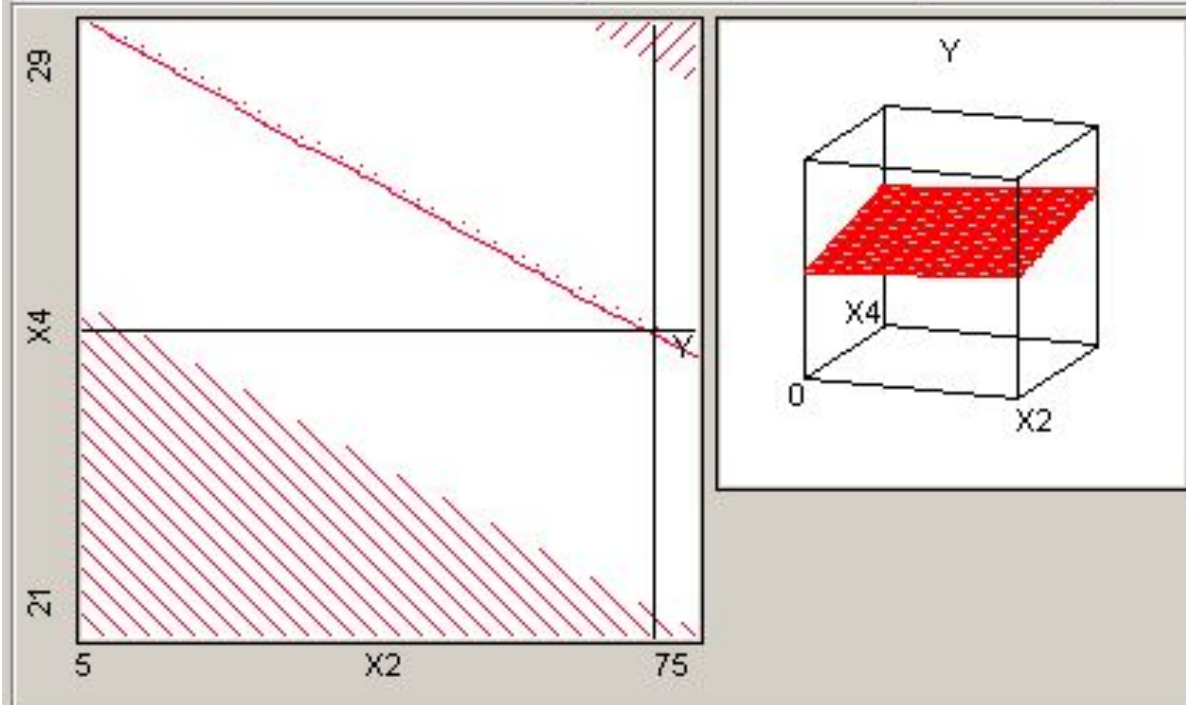
# Критические параметры процесса



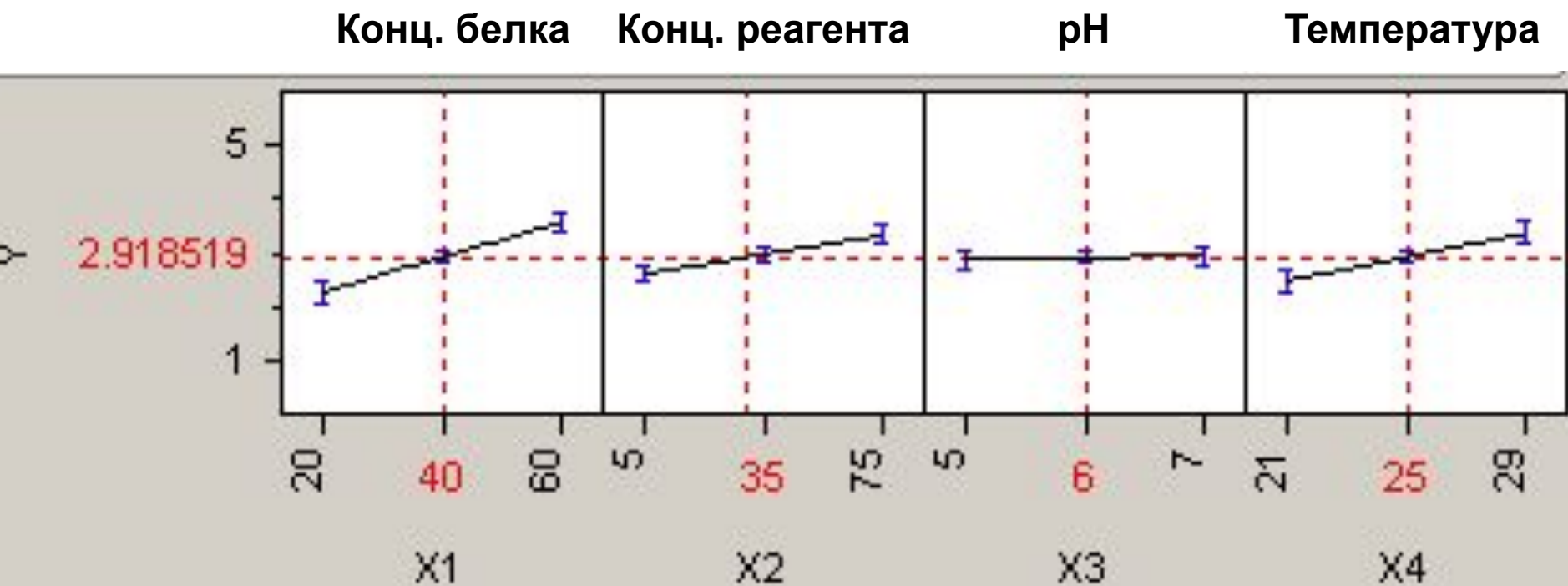
# Дизайн экспериментов (DOE) Оптимизация очистки рекомбинантного белка с изменением 4-х параметров



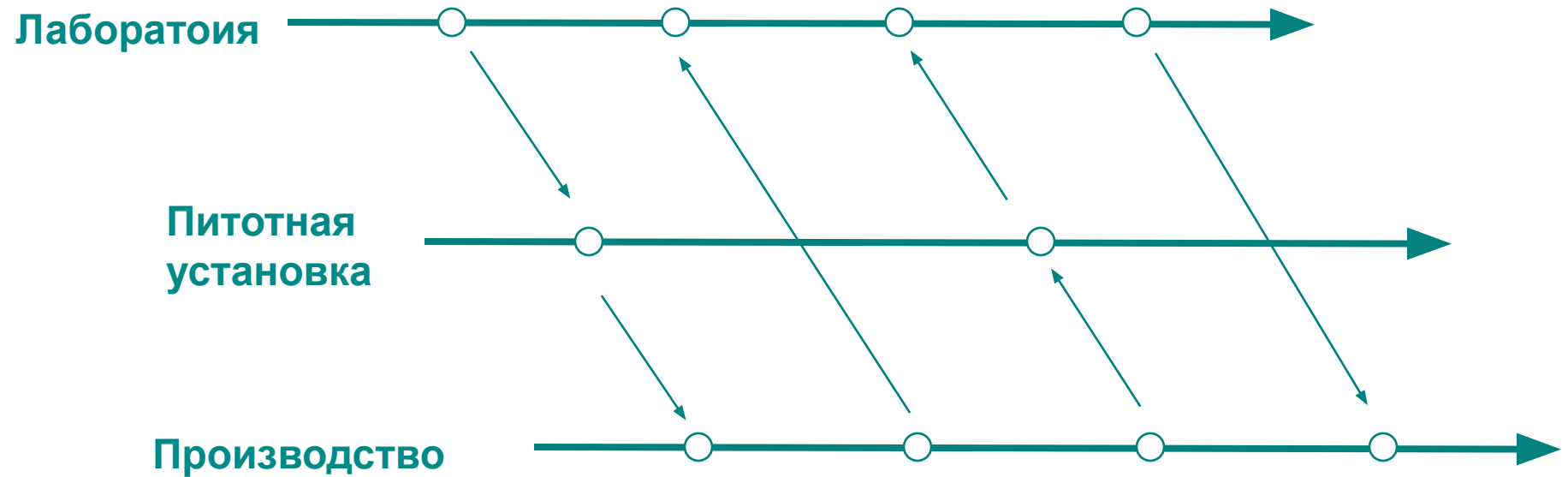
Конц. белка  
Конц. реагента  
pH  
Температура



# Дизайн экспериментов (DOE) Оптимизация очистки рекомбинантного белка с изменением 4-х параметров

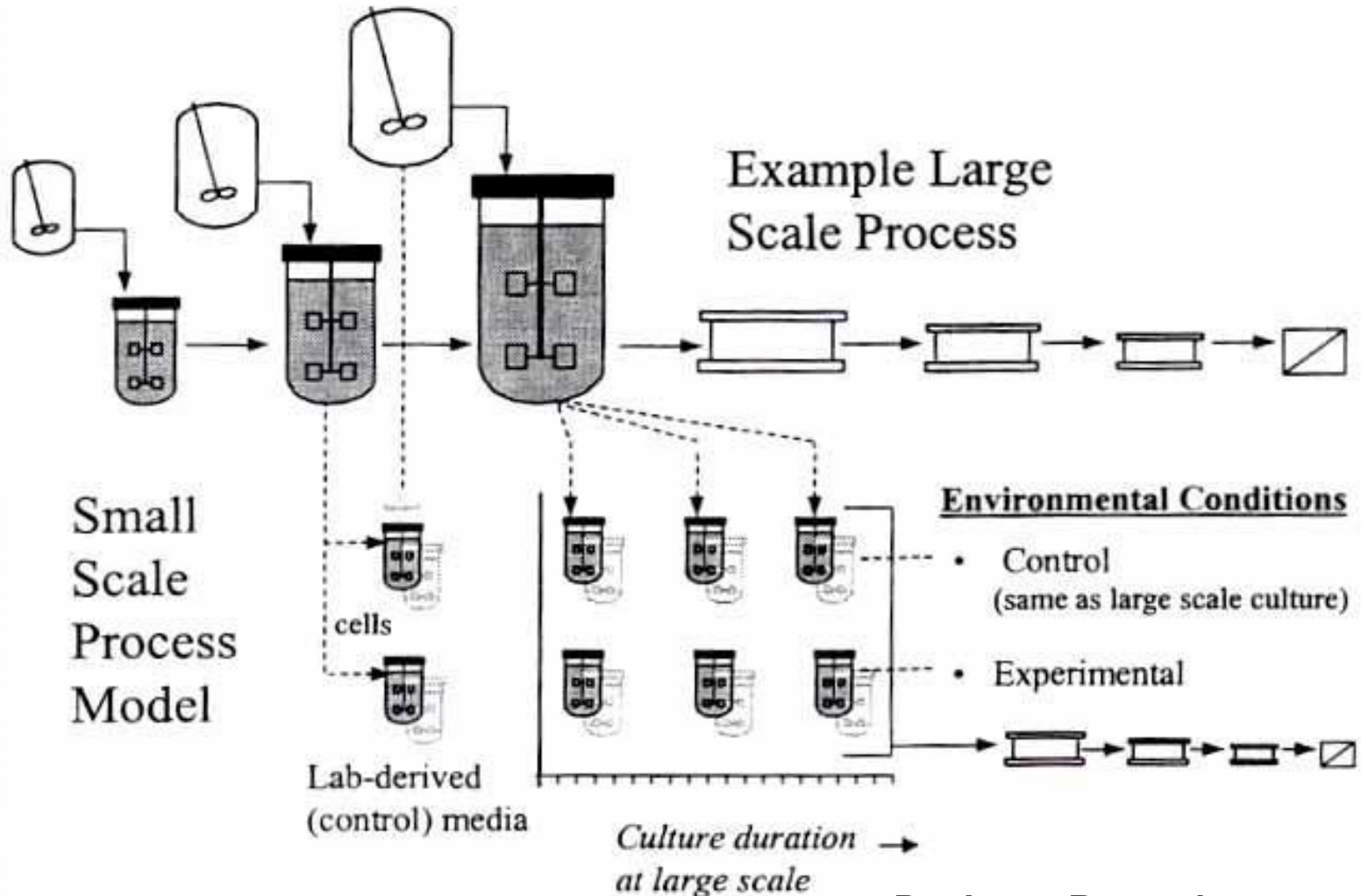


# Масштабирование процессов (Scale up & Scale down)



# Satellite Studies

(separation of variables)

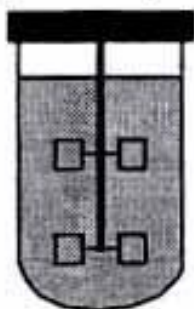


**Dr. Jesse Bergevin,  
Genentech Inc.**

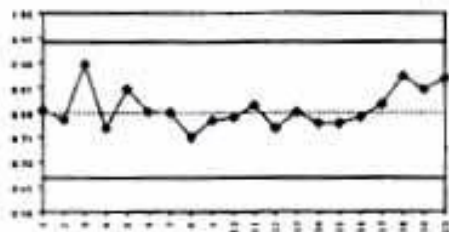
# Tech Transfer

Establishing small scale model should be early step in Tech Transfer

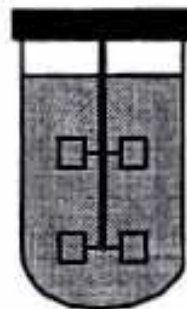
Large Scale Process  
(Facility A)



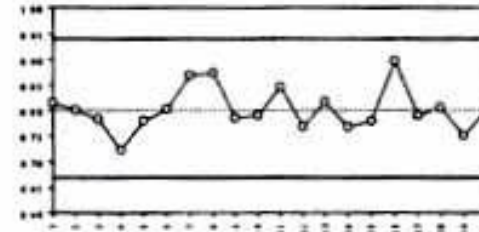
Performance Attribute(s)



Large Scale Process  
(Facility B)



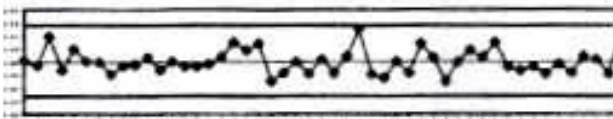
Performance Attribute(s)



Transfer of  
Small Scale  
Process Model



Execute  
Prospective  
Testing Strategy



time →

# The Value of Process Development....



***" Делайте ставки на компании с мощными инженерными ресурсами, которые будут в состоянии воплотить свои научные технологии "***

***Артур Левинсон, Председатель совета директоров и CEO Genentech***



# Выводы

- Перевод технологий производства биофармацевтических препаратов в Россию может быть успешным и прибыльным при
  - Развитии внутренней сырьевой инфраструктуры для фарм производства (включая транспортировку хранение и переработку)
  - Анализе локального фармацевтического рынка
  - Анализе инвестиций стоимости производства
  - Расположении производства и обучения специалистов
  - Взаимосвязью с правительством
  - защите интеллектуальной собственности
  - Развитии страховой медицинской системы
- Со временем эти компании смогут обеспечить всю потребность фармацевтического рынка пользуясь преимуществом низких цен и избалованностью потребителя
- При правильной корпоративной стратегии развивающиеся российские компании смогут занять эту нишу без доминирования иностранных фармацевтических компаний

# Благодарности:

- Robert Bruch, Sloan School of Management, MIT, Cambridge, MA
- Alexey Bulychev, Alantos Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
- Andre Ditsch & Lakshman Pernenkil  
Department of Chemical Engineering, MIT, Cambridge, MA
- Florence Tao, Harvard School of Public Health, Harvard University, Cambridge, MA
- Kurt Bronson & Steve Kozlovski  
Center for Biologics Evaluation and Research, FDA

# Вопросы?

## ОТВЕТЫ :

info@biorus.com  
vadim@biorus.com

[www.biorus.com](http://www.biorus.com)

Professional Association  
of Russian-Speaking Bioscientists