

Бизнес-план

Производство биологических фармацевтических препаратов



2012 год

Содержание

Список таблиц.....	3
Список рисунков.....	4
Резюме	5
Введение.....	8
1. Концепция проекта.....	9
2. Описание продукта (услуги)	10
3. Программа производств	11
4. Маркетинговый план.....	12
4.1 Описание рынка продукции (услуг).....	12
4.2 SWOT-анализ.....	19
4.3 Стратегия маркетинга.....	19
4.4. Методы и каналы распределения. Стимулирование сбыта	20
5. Техническое планирование	22
5.1 Месторасположение и краткая характеристика территории	22
5.2 Инфраструктура	22
5.3 Технические аспекты проекта	22
5.4 Конструктивные решения проекта	23
5.5 Расчет стоимости строительства и оборудования проекта.....	38
6. Организация, управление и персонал	40
7. Реализация проекта	42
8. Эксплуатационные расходы	43
9. Общие и административные расходы	44
10. Потребность в капитале и финансирование.....	45
11. Эффективность проекта	47
12. Социально-экономическое и экологическое воздействие	51
12.1 Социально-экономические аспекты проекта	51
12.2 Экологические аспекты.....	52

Список таблиц

Таблица 1 – Ассортимент продукции предприятия	9
Таблица 2 – План реализации	11
Таблица 3 – Объем реализации	11
Таблица 4 – Доходы от продаж	11
Таблица 5 – ТОП 10 корпораций в розничном секторе фармацевтического рынка РК, 1-3 кв. 2011 г.	17
Таблица 6 – Отечественные производители биологической фармацевтической продукции	18
Таблица 7 – SWOT-анализ проекта.....	19
Таблица 8 - Основные виды товаров	20
Таблица 9 – Седиментационный диапазон, скорость потока и градиент для ряда вирусов, патогенных для человека	36
Таблица 10 – Характеристики и внешний вид оборудования систем ультрацентрифугирования	37
Таблица 11 – Стоимость строительства и оборудования.....	38
Таблица 12 - Штатное расписание предприятия.....	40
Таблица 13 – Этапы и сроки организации проекта.....	42
Таблица 14 – Структура оборотных расходов	43
Таблица 15 – Структура общих и административных расходов, тыс. тг	44
Таблица 16 – Инвестиционные вложения.....	45
Таблица 17 - Источники финансирования проекта	45
Таблица 18 – Условия кредитования	45
Таблица 19 - График погашения кредита.....	46
Таблица 20 – Показатели деятельности предприятия	47
Таблица 21 – Структура себестоимости	47
Таблица 22 - Анализ безубыточности	48
Таблица 23 – Показатели финансово-экономической эффективности:.....	49
Таблица 24 – Оценка рисков по методике PESTEL - анализа	49

Список рисунков

Рисунок 1 – Фармацевтический рынок РК.....	12
Рисунок 2 – Динамика продаж на фармацевтическом рынке РК.....	12
Рисунок 3 – Динамика цен за упаковку лекарственных средств в РК.....	13
Рисунок 4 – Рынок лекарственных средств в РК в разрезе производства и импорта	14
Рисунок 5 – Экспорт и импорт лекарственных средств в РК	14
Рисунок 6 – Потребление лекарственных средств в странах мира.....	15
Рисунок 7 – Уровень заболеваемости в РК по регионам в 2010-2011 гг.....	16
Рисунок 8 – Структура заболеваний в РК	17
Рисунок 9 – Схема применения метода ультрафильтрации.....	23
Рисунок 10 – Устройство мембранной хроматографии.....	25
Рисунок 11 – Схема разделения частиц градиентным ультрацентрифугированием в непрерывном потоке.....	27
Рисунок 12 – Сценарии получения целевого продукта – выделение, концентрирование и очистка с помощью диафильтрации и хроматографии	27
Рисунок 13 – Предложение по процессу выделения и очистки с помощью ультрафильтрации и хроматографии	31
Рисунок 14 – Описание производства биопродукта на этапах концентрирования и очистки.....	31
Рисунок 15 – Промышленные мощности для производственной ультрафильтрации....	33
Рисунок 16 – Производственная мембранная хроматография.....	33
Рисунок 17 – Сценарий получения целевого продукта – выделение, концентрирование и очистка с помощью тангенциальной ультрафильтрации и ультрацентрифугирования ..	33
Рисунок 18 – Описание процесса градиентного ультрацентрифугирования с непрерывным потоком.....	34
Рисунок 19 – Технология ультрацентрифугирования – как это работает	36
Рисунок 20 – Коэффициенты седиментации и плотности для значимых представителей семейств вирусов.....	36
Рисунок 21 – Промышленные мощности для производственной очистки вакцин методом ультрацентрифугирования.....	38
Рисунок 22 – Организационная структура предприятия	40
Рисунок 23 - Окупаемость проекта	49

Резюме

Данный бизнес-план разработан с целью обоснования финансово-экономической эффективности и технической реализуемости проекта «Производство биологических фармацевтических препаратов» на территории Алматинской области Республики Казахстан.

Характеристика проекта

1. Наименование проекта: «Производство биологических фармацевтических препаратов».
2. Планируемое местонахождение проекта: Республика Казахстан, Алматинская область.
3. Организационно-правовая форма реализации проекта: проект реализуется предприятием, создаваемым в форме Товарищества с ограниченной ответственностью.
4. Тип проекта: Start Up.
5. Начало реализации проекта: 1 квартал 2013 года.
6. Выход на проектную мощность: 1 квартал 2014 года.
7. Стадия освоения проекта: подготовительная стадия. Предварительно согласованы условия осуществления проекта, идет заключение договоров, подготовка ПСД, приглашен необходимый квалифицированный персонал.
8. Финансовые ресурсы, необходимые для осуществления проекта: Совокупные инвестиционные издержки по проекту составят 1,2 млрд. тг. (8,1 млн. долл. США).

Стратегические цели проекта

1. Строительство производственных и складских помещений общей площадью 1500 м² на земельном участке в 50 соток.
2. Данный проект призван создать необходимую инфраструктуру для региона по производству конечной продукции, создать условия для развития фармацевтики и медицины в Южных регионах РК.

Экономические цели проекта

1. Формирование экономической основы, обеспечивающей гарантированный возврат средств, потраченных на реализацию проекта.
2. Развитие производства биологической фармацевтической продукции за счет средств, полученных от доходов.
3. Извлечение прибыли.

Первоочередные задачи

1. Создание современного предприятия.
2. Набрать и обучить персонал, организовать работу производственных линий.

3. Обеспечить полную загрузку мощностей производства за счет стимулирования роста емкости рынка.
4. Сформировать положительный имидж компании.
5. Закрепиться на рынке и увеличить объем услуг.

Инвестиции (стоимость проекта) и финансирование

Предполагается, что совокупные инвестиционные издержки по проекту составят 1,2 млрд. тг (8,1 млн. долл. США), а финансирование проекта будет осуществляться за счет привлечения заемных денежных средств.

Сроки и этапы реализации проекта

- Прединвестиционная стадия инвестиционного проекта – 4 квартал 2012 года.
- Начало реализации проекта – 1 квартал 2013 года.
- Строительно-монтажные работы планируется осуществить с января 2013 года по август 2013 года включительно.
- Начало функционирования производства запланировано на январь 2014 года.

Расчеты по настоящему бизнес-плану инвестиционного проекта выполнены на основании информации, актуальной по состоянию на декабрь 2012 года. За денежную единицу при расчетах принят тенге. Период прогноза финансово-хозяйственной деятельности составляет 5 лет. Дисконтированный срок окупаемости инвестиционного проекта составит 4,2 лет. Чистый дисконтированный доход проекта составит 1 693,4 млн. тенге. Внутренняя норма доходности равна 28,5%.

Инвестиционный проект окупаем и способен принести инициаторам проекта дополнительную прибыль, остаток денежных средств на протяжении всего горизонта планирования остается положительным. Сводные показатели по проекту приведены в таблице.

Эффективность инвестиций, окупаемость проекта

Наименование	Значения
Дисконтированный срок окупаемости, лет	4,2 лет
Чистая приведенная стоимость (NPV), тыс. тг	1 693 427
Внутренняя норма рентабельности (IRR), %	28,5%
Ставка дисконтирования инвестиционных затрат, %	14%

Реализация проекта позволит получить следующие выгоды:

1. Инфраструктура для производства продукции на территории Алматинской области.
2. Товары, биофармацевтические препараты, конкурентные на рынках Казахстана.
3. Экспорт производимой продукции на внешние рынки.

4. Новые высокооплачиваемые рабочие места в лице вирусологов, инженеров-технологов, людей, занимающихся непосредственно производством продукции.
5. Увеличение поступлений в бюджет в виде налогов.
6. Привлечение инвестиции в отечественную медицину и фармацевтику.
7. Снижение зависимости от поставок продукции из-за рубежа.



Введение

Настоящий бизнес-план посвящен экономическому обоснованию целесообразности инвестирования в проект «Производство биологических фармацевтических препаратов».

В бизнес-плане собрана вся необходимая информация для проведения инвестиционных расчетов, в том числе основные статьи доходов, затрат и капитальных вложений, которые потребуются совершить при реализации проекта. Также представлено описание основных характеристик рынка Республики Казахстан, включая динамику объема спроса и предложения, а также ценовых показателей. На основе этих показателей сделан прогноз дальнейшего развития рынка в период реализации проекта. Проведена оценка эффективности и рисков инвестиционного проекта и рассчитаны основные интегральные показатели проекта – чистый дисконтированный доход (NPV), внутренняя норма доходности (IRR), индекс доходности (PI), дисконтированный период окупаемости (DPP) при реалистичном сценарии развития рынка.

С помощью предложенного бизнес-плана, потенциальные инвесторы, смогут оценить эффективность вложений средств в данный проект, выбрать наиболее эффективную схему финансирования проекта, определить оптимальное соотношение собственных, заемных средств, а также средств, привлекаемых по схеме долевого участия в строительстве.

Основными источниками данных для проведения расчетов с целью экономического обоснования эффективности проекта стали:

1. Информация из открытых источников СМИ и Интернета.
2. Результаты проведенных исследований рынка Казахстана;
3. Статистические данные Агентства РК по статистике, аналитические обзоры и пресс-релизы.

При проведении расчетов с целью оценки эффективности инвестиций применялся метод дисконтированных денежных потоков (FCF).

Исследование проведено в декабре 2012 года.

1. Концепция проекта

Концепция проекта предусматривает организацию производства биологической медицинской продукции на территории Алматинской области.

Цель проекта - обеспечение бесперебойного выпуска широкой номенклатуры качественной биофармацевтической продукции для удовлетворения потребностей всех групп населения региона в медицинских препаратах по доступным ценам.

Ассортимент выпускаемой продукции представлен ниже в таблице 1.

Таблица 1 – Ассортимент продукции предприятия

Наименование препаратов	Номенклатурный перечень
Медицинские иммунобиологические препараты	Бактериофаги Вакцины и анатоксины Иммуноглобулины человека Пробиотики Сыворотки Цитокины
Препараты крови	Церулоплазмин лиофилизированный Альбумин

Целевой группой планируемого предприятия будут являться – Министерство здравоохранения РК и аптечные сети.

Конкурентные преимущества:

- ускорение процесса создания вакцины в 1,5 раза;
- авирулентная противогриппозная вакцина с интраназальным методом введения;
- новая категория дезинтоксикационных препаратов для комбинированного лечения онкологических заболеваний;
- оригинальный препарат для лечения бокового амиотрофического склероза, не имеющий аналогов.

Данный бизнес-план не является окончательным вариантом руководства к действию, а показывает лишь потенциальную возможность развития такой бизнес-идеи. Поэтому при реализации настоящего проекта возможно изменение, как программы продаж, так и ассортимента выпускаемой продукции.

2. Описание продукта (услуги)

Биологическая фармацевтическая продукция — факторы крови, тромболитические агенты, гормоны, гемопозитические факторы роста, интерфероны, интерлейкины, вакцины, моноклональные антитела, факторы некроза опухоли, терапевтические ферменты. При этом компанией – инициатором проекта – планируется сосредоточиться на производстве вакцин.

Производство вакцин является сложным и требует очень строго **контроля** на каждом этапе производственного процесса. В отдельных случаях производство вакцин занимает до 22 месяцев. Примерно 70% времени уходит на осуществление контроля качества вакцин.

Удовлетворение отечественного спроса при бескомпромиссном соблюдении норм качества и требований регуляторных органов является для инициаторов проекта основным приоритетом. Стратегия производства вакцин заключается в глобальном руководстве и локальном ее воплощении, что помогает обеспечить бесперебойное удовлетворение потребностей систем государственного здравоохранения.

Производство вакцин требует умения планировать производственные процессы. Производственный цикл вакцин занимает много времени, а производственная емкость для вакцин в данный момент является предопределенной, и не может быть расширена при том, что создание новых производственных мощностей занимает 4-6 лет.

Помимо прогнозирования спроса неотъемлемым является способность **поддерживать системы государственного здравоохранения** путем удовлетворения неожиданного спроса, помощи в случае вспышек инфекций, эпидемий и биотеррористических угроз. Компания будет поддерживать запас вакцин на случай возникновения немедленной потребности в тех или иных вакцинах.

На предприятии должна быть внедрена культура поддержания качества, и должно уделяться внимание тому, чтобы эта приверженность качеству разделялась каждым сотрудником компании. В частности, должна быть разработана комплексная система поддержания «холодовой цепи», которая позволит продуктам компании храниться при необходимой температуре на всем протяжении процесса доставки. Этот момент является крайне важным для сохранения эффективности вакцин – от стадии производства вакцины до ее введения.

Для удовлетворения спроса клиентов и поддержания соответствия требованиям регуляторных органов, при сохранении конкурентоспособности, планируется создать команды по обеспечению качества, которые будут работать в тесном сотрудничестве с руководителями промышленных отделов. Вместе они определяют стратегии и нормы, в соответствии с которыми производственные процессы будут осуществляться на надлежащем уровне качества.

3. Программа производств

Таблица 2 – План реализации

План реализации		2013	2014	2015	2016	2017
Медицинские иммунобиологические препараты	%	10%	70%	90%	90%	100%
Препараты крови	%	10%	70%	90%	90%	100%

Таблица 3 – Объем реализации

Объемы реализации (в единицах)		2013	2014	2015	2016	2017
Медицинские иммунобиологические препараты	тыс. шт.	216	1512	1944	1944	2160
Препараты крови	тыс. шт.	54	378	486	486	540

Таблица 4 – Доходы от продаж

Доходы от продаж		2013	2014	2015	2017	Итого
Медицинские иммунобиологические препараты	млн. тг.	162,5	1137,6	1462,3	1625,0	5850,7
Препараты крови	млн. тг.	54,2	381,3	487,9	541,7	1950,2
Итого	млн. тг.	216,7	1516,8	1950,2	2166,7	7800,9



DAMU
ФОНД РАЗВИТИЯ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЬСТВА

4. Маркетинговый план

4.1 Описание рынка продукции (услуг)

Казахстанская доля в мировом объеме фармацевтического рынка составляет примерно 0,15%. На нашем рынке есть множество компаний, которые исследуют казахстанский фармацевтический рынок. На сегодняшний день, данные за 2011-2012 гг. отсутствуют. Однако, проанализировав ситуацию с 2007 по 2010 гг., можно экстраполировать данные для получения ориентировочных результатов. В 2010 году фармацевтический рынок РК (по ценам конечного потребления) составлял 1 290,2 млн. долларов или около 190 млрд. тенге (в России \$21 млрд.).



Рисунок 1 – Фармацевтический рынок РК

Источник: Агентство РК по статистике

В целом, с начала 21 века был постоянный рост продаж, единственно, было падение продаж в 2009 году на 5,4%.

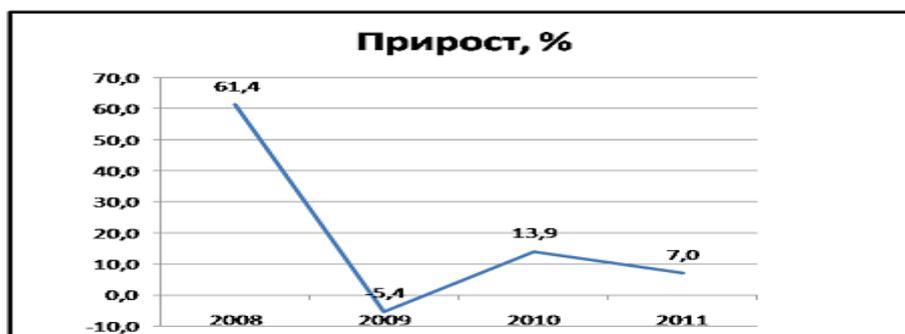


Рисунок 2 – Динамика продаж на фармацевтическом рынке РК

Источник: Агентство РК по статистике

Но в 2010 ситуация выровнялась и в 2011 ожидается рост. По расчетам аналитической компании Vi-ORTIS Group Consulting до 2014 года ожидается рост на 7-11%, при этом в 2011 году ожидали рост на 7%. Таким образом, в 2011 году общий объем составил 1 380,5 млн. долларов или более 200 млрд. тенге.

Чем обусловлен рост рынка:

1. Увеличение продаж.
2. Увеличение бюджета государственных закупок лекарств.
3. Увеличение стоимости лекарств.

С 2007 года начинается падение объемов ввоза продуктов в натуральном выражении (упаковок лекарств), с ростом объемов в денежном выражении.



Рисунок 3 – Динамика цен за упаковку лекарственных средств в РК

Источник: Vi-ORTIS Group Consulting

Практически все лекарства завозятся из-за рубежа. В 2010 году импорт составил 976,6 млн. долларов при 5 млн. долларов нашего экспорта – в 195 раз меньше импорта.

Динамика импорта растет. Следует обратить внимание на общий рынок в ценах конечного потребления в 2010 году – 1 290,2 и импорт в 976,6 млн. долларов. Получается, на маржу оптовиков, аптек, таможен, транспортные расходы и самое главное на местных производителей лекарств, приходится 313,6 млн. долларов – 24,3% .



Рисунок 4 – Рынок лекарственных средств в РК в разрезе производства и импорта

Источник: На основе данных Vi-ORTIS Group Consulting



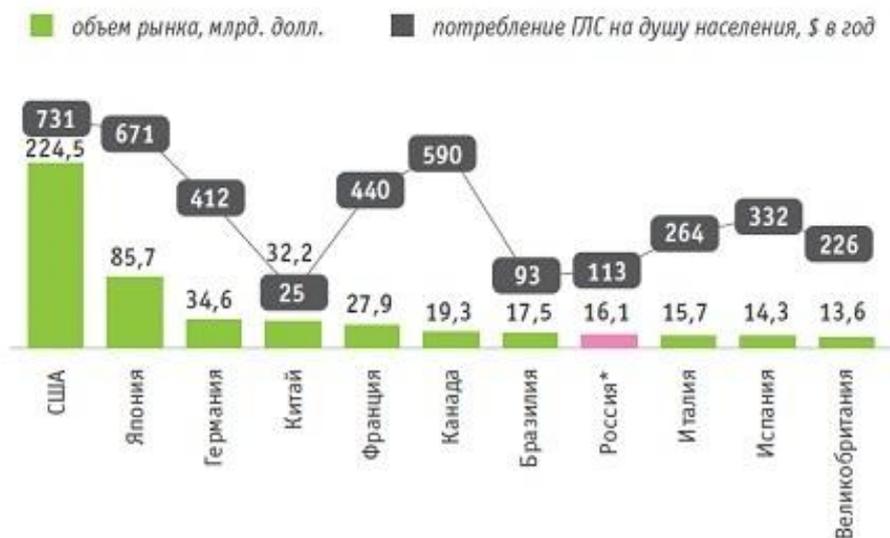
Рисунок 5 – Экспорт и импорт лекарственных средств в РК

Источник: Комитет Таможенного контроля Министерства финансов РК

В основном лекарства продаются через аптеки – 70% и 30% - это государственные закупки. Через сеть аптек в 2010 году было продано лекарственных средств на сумму 940,7 млн. долларов, а по государственным закупкам – почти \$350 млн.

Один казахстанец приобретает в год лекарств на сумму в 83 доллара (В России около \$113) или 12,2 тыс. тенге или около 18 упаковок.

Как показано на Рисунке №7, больше всего покупают лекарства в Алматы, Астане и в ВКО. Меньше покупают в Кызылординской и в Алматинской областях. Судя по мировым показателям потребления на душу населения лекарств, в Казахстане будет продолжаться расти данный показатель и запас роста еще большой.



Источник: IMS Health, DSM Group. ISO 9001:2008

Примечание: аптечный рынок ГЛС = коммерческий сегмент ГЛС + ДЛО

Рисунок 6 – Потребление лекарственных средств в странах мира

Источник: IMS Health, DSM Group

ФОНД РАЗВИТИЯ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЬСТВА

Заболеваемость населения (число заболеваний, зарегистрированных впервые в жизни, на 100000 человек) (по данным Министерства Здравоохранения РК)

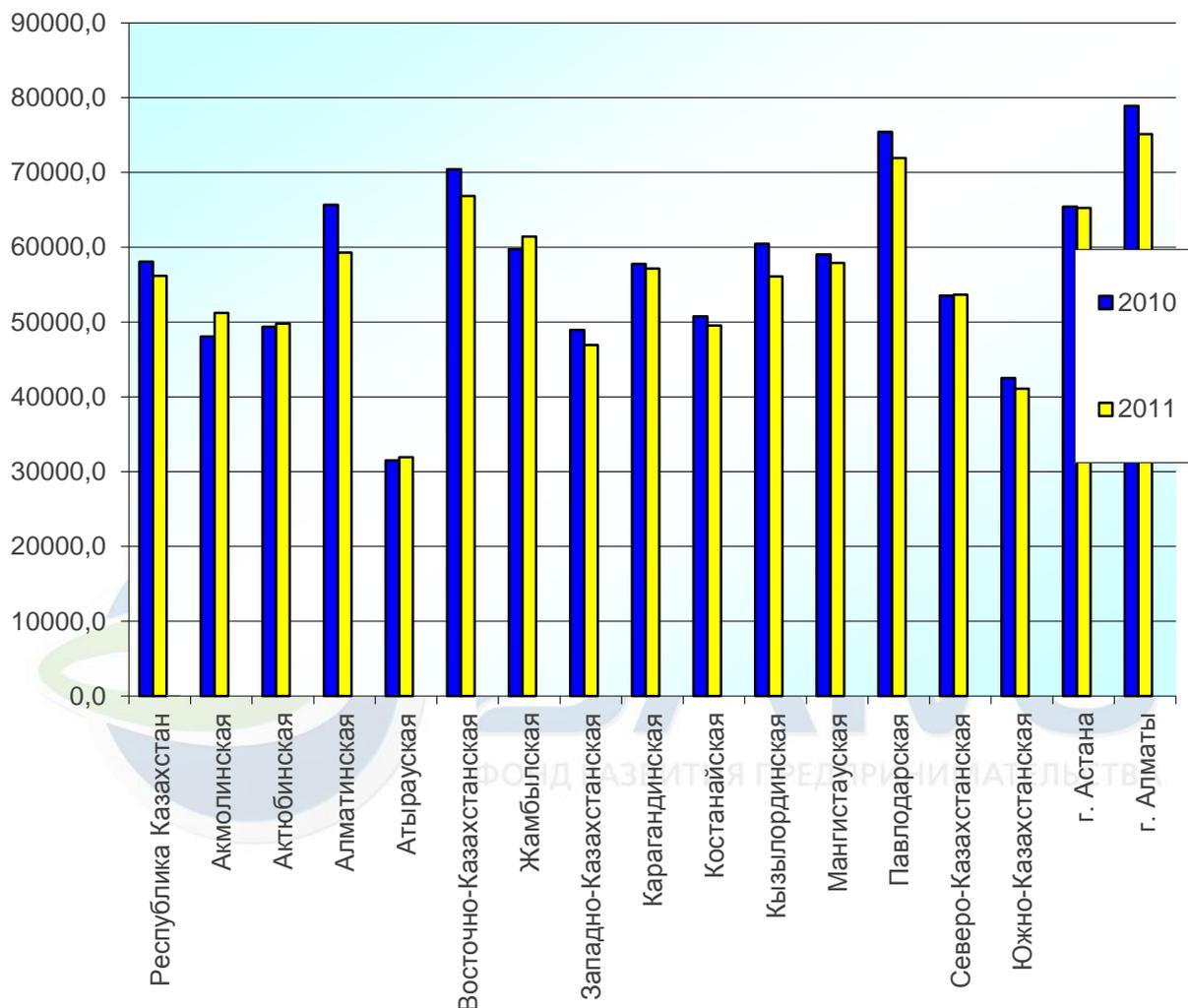


Рисунок 7 – Уровень заболеваемости в РК по регионам в 2010-2011 гг.

Источник: Агентство РК по статистике

При этом заболевания фокус-группы составляют порядка 7% в структуре заболеваемости (инфекционные заболевания и болезни системы кровообращения).

сравнени ю с 9 мес. 2010) , %				сравнени ю с 9 мес. 2010) , %			
1 (0)	Novartis	6,9	-2	1 (+1)	Борисовский завод медпрепаратов	14,9	5
2 (+1)	Sanofi-Aventis	5,1	-8	2 (-1)	Polpharma	11,2	-37
3 (+1)	Bayer Healthcare	4,8	-6	3 (0)	Ирбитский ХФЗ	4,6	-1
4 (-2)	Nycomed	4,6	-19	4 (+1)	Novartis	2,5	-6
5 (0)	Teva Pharmaceutica I Industries Ltd	4,5	-10	5 (+14)	Красфарма	2,4	89
6 (+1)	Berlin-Chemie/Menarini	3,5	-2	6 (-2)	Teva Pharmaceutica I Industries Ltd	2,3	-15
7 (+1)	Gedeon Richter	3,4	2	7 (+1)	STADA Arzneimittel AG	2,3	3
8 (-2)	Polpharma	3,2	-15	8 (+7)	Досфарм ТОО	2,2	33
9 (+1)	GSK	2,9	13	9 (0)	Berlin-Chemie/Menarini	2,1	-2
10 (-1)	Abbott Products	2,8	-10	10 (0)	Фарм-Центр	2,1	1
ТОР10		41,7		ТОР10		46,6	

Источник: ЦМИ «Фармэксперт» — Мониторинг розничных продаж ЛС в Казахстане

На целевом рынке медицинских фармпрепаратов ситуация еще более однозначная: более 95% продукции составляет импорт. 5 % обеспечивается отечественными игроками.

ФОНД РАЗВИТИЯ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЬСТВА

Таблица 6 – Отечественные производители биологической фармацевтической продукции

Наименование компании	Продукция	Расположение
ТОО «Ракурс и К»	Средства антимикробные, Антисептики медицинские, Салфетки чистящие, Сода кальцинированная, Салфетки одноразовые.	г. Кызылорда
ТОО «Контакт»	Сыворотки лечебные и иммуноглобулины, Средства диагностические, Изделия резные из металла, Бумага диаграммная, Средства дезинфицирующие.	г. Шымкент
АО «Интерфарма-К»	Ампициллин, Пиразинамид, Сульфадиметоксин, Цефуроксим, Доксициклин.	г. Астана
ТОО «Малк Ил»	Средства противовирусные для системного применения, Антибиотики, Средства гинекологические прочие, Препараты гормонов для системного применения, Капли для глаз.	г. Караганда
Алматинская фармацевтическая фабрика «Нобель»	Препараты противогрибковые, Средства противовирусные для системного применения, Антибиотики группы пенициллина, Препараты противоязвенные, Средства против кашля, простудных заболеваний.	г. Алматы

Основным заказчиком продукции компании могут выступать государственные органы, в том числе Министерство здравоохранения РК.

Производство биологических фармацевтических препаратов

В аптечные сети возможен сбыт продукции, которая безопасна для употребления без наблюдения врача (противовирусные средства).

4.2 SWOT-анализ

Для определения возможностей и рисков активного продвижения продукции на потребительском рынке проведем SWOT-анализ, результаты которого представлены в таблице.

Таблица 7 – SWOT-анализ проекта

Сильные стороны		Слабые стороны	
выработана стратегия конкурентной борьбы	5	несбалансированные производственные мощности	3
наличие собственного производства товаров и соответствующей инфраструктуры	5	текучесть квалифицированного персонала	1
наличие современной технологии производства биологической фармацевтической продукции	5	слабая система мотивации персонала	2
высокая квалификация управленческого персонала	5	неразвитая система управления складскими запасами	2
Угрозы		Возможности	
слабое стратегическое планирование деятельности предприятия и его развития	1	эффективное использование прогрессивных производственных и маркетинговых технологий	5
существенная зависимость финансового состояния от внешних факторов	2	совершенствование качества производимого товара	4
угроза рейдерского захвата	2	увеличение номенклатуры и объема товарной продукции, услуг	5
вход на рынок более крупных компаний	2	расширение деятельности. Создание производственной сети в Алматинской области РК	5

* Количественная оценка (от 1 до 5 баллов)

4.3 Стратегия маркетинга

Организовать эффективную систему производства и хранения биологических фармацевтических препаратов для дальнейшей реализации во всех регионах Республики Казахстан.

Концепция по созданию производства биологических фармацевтических препаратов предусматривает создание комплекса по управлению хранением и реализацией произведенной продукции.

Основными товарами будут:

- 1) Медицинские иммунобиологические препараты.
- 2) Препараты крови.

Целевая группа: Министерство Здравоохранения РК, аптечные сети.

Разработка маркетинговой стратегии включает в себя разработку стратегий в направлении предоставляемых товаров, цен, дистрибуции и продвижения. Ниже представлены разработанные стратегии в перечисленных направлениях.

Товарная стратегия

Основные виды товаров и предполагаемые цены на них представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Основные виды товаров

№п/п	Наименование товара	Единица измерения	Цена реализации
1	Медицинские иммунобиологические препараты	инъекция	752 тенге
2	Препараты крови	шт.	1004 тенге

Ценовая стратегия

Ценовая стратегия предусматривает следующие мероприятия:

1. изучение ценовой политики конкурентов;
2. использование системы скидок;
3. формирование цен с учетом покрытия издержек и действующего законодательства (стратегия «издержки плюс»);
4. предоставление гибких форм оплаты – введение системы отсрочки платежа.

Стратегия дистрибуции

Коммерческая деятельность компании должна быть ориентирована на поиск платежеспособных потребителей и установления с ними долгосрочных договорных связей.

Стратегия продвижения

Достижение поставленных маркетинговых целей потребует от компании разработки и реализации комплекса мер, направленных на реализацию выбранного характера позиционирования.

В комплекс мер по продвижению услуг рекомендуется включить рекламную деятельность.

В качестве средств рекламы будут использованы:

1. специализированные печатные издания;
2. специализированные программы на ТВ и Радио;
3. собственный веб-сайт;
4. интернет-маркетинг.

4.4. Методы и каналы распределения. Стимулирование сбыта

Ценовая политика данного проекта соответствует высокому качеству товаров, тем самым, поддерживая положительное мнение потребителей. В этом заключается принцип

позиционирования. Особое внимание следует уделить дифференциации цен, учитывая уровень господствующих среднерыночных цен на товары проекта.

Принцип ценообразования основывается на снижении издержек, как постоянных, так и переменных, но не в ущерб качеству производимых товаров. В качестве ценового стимулирования будет применяться специальная программа скидок для постоянных клиентов. При необходимости будет применяться политика ценовой дискриминации.

Предлагаемый дифференцированный подход является оптимальным, поскольку в случае каких-либо изменений на рынке, компания может более оперативно реагировать на них.

Также, для большей эффективности рекламы и укрепления имиджа, необходимо наличие следующих условий:

1. профессионализм персонала предприятия;
2. оперативность работы;
3. ориентация на нужды клиентов и их полное удовлетворение;
4. безупречное качество товаров, обслуживания клиентов;
5. четкое определение и полное выполнение обязательств;
6. постоянное присутствие на рынке;
7. участие в выставках, презентациях;
8. участие в профессиональных конференциях, симпозиумах.

Разработанная стратегия маркетинга позволит предприятию достичь выполнения поставленных маркетинговых целей и закрепить свое положение на рынке.

5. Техническое планирование

5.1 Месторасположение и краткая характеристика территории

Выбор места размещения проекта обусловлен близостью к крупнейшему в Республике Казахстан рынку сбыта – г. Алматы и Алматинской области (суммарное население составляет на 3 кв. 2012 г. 3,5 млн. чел.).

Строительство производственных помещений должно осуществляться на территории, принадлежащей ТОО (участок в 50 соток), расположенной непосредственно вблизи от г. Талдыкорган, недалеко от республиканской трассы.

На земельном участке будет произведено строительство производственного комплекса со складскими помещениями общей площадью 1500 м², из которых 1200 м² займут производственные помещения и лаборатории, 300 м² - складские помещения.

5.2 Инфраструктура

1. Электроснабжение – должно иметь достаточную мощность, планируется подключение к городским сетям.
2. Водоснабжение – наличие центральных коммуникаций рядом с местом реализации проекта.
3. Автодороги.



Основными производителями оборудования для фармацевтической промышленности традиционно являются Германия (BOSH, Kilian, Fette), Швейцария (Huber, Zanazi), Италия.

Поставкой специального оборудования занимаются отечественные и российские представительства крупных зарубежных фармацевтических компаний (Nemofarm, KRKA,

Pliva).

Условия и сроки поставки оборудования необходимо оговаривать в каждом конкретном случае при заключении договоров поставки. Существует возможность приобретения оборудования в лизинг.

Поставщиками оборудования будут являться фирмы, определяемые предприятием на основании соотношения цена/качество.

5.3 Технические аспекты проекта

Создание отечественной биологической фармацевтической продукции высокого качества становится все более актуальной и важной задачей. Забота о здоровье нации является приоритетной задачей социально-ориентированной государственной политики.

Решить эту задачу помогут предлагаемые технологии создания продукции предприятия (см. пункт 5.4).

Технические решения проекта основываются на современных технологиях обработки и хранения, соответствуют действующим нормам и правилам и обеспечивают безопасную эксплуатацию зданий и сооружений при соблюдении мероприятий по охране труда, техники безопасности и взрывопожаробезопасности.

Проект разработан в соответствии с действующими «Межотраслевыми правилами по охране труда», требованиями действующих СНиП, СН, норм технологического проектирования, других нормативных документов.

5.4 Конструктивные решения проекта

Обзор методов концентрирования и очистки при производстве вакцин

Ультрафильтрационные методы используются для концентрирования вирусных суспензий и её частичной очистки. Метод ультрафильтрации относится к баромембранным методам и заключается в пропускании вирусной суспензии через «сито», задерживающее вирусы и пропускающее молекулы примесей, путем разделения веществ с помощью полупроницаемых мембран, в ходе которых перенос вещества через мембрану происходит благодаря градиенту давления. Ультрафильтрация применяется для очистки белков, вирусов, удаления коллоидных и тонкодисперсных примесей из растворов.

При ультрафильтрации растворов высокомолекулярных соединений (например, белков) или коллоидных смесей (например, вирусных суспензий) количество целевого агента в концентрируемом растворе не изменяется, и благодаря уменьшению объема раствора его концентрация возрастает; в то же время концентрация компонентов растворителя (соли, детергенты, олигосахариды и т.д.) остается постоянной за счет свободного прохождения этих компонентов через мембранные поры. Успех ультрафильтрации зависит от суммарной проницаемости фильтров на единицу площади и применению принципа тангенциального потока.

Схематично метод можно представить следующим образом, что представлено на рисунке

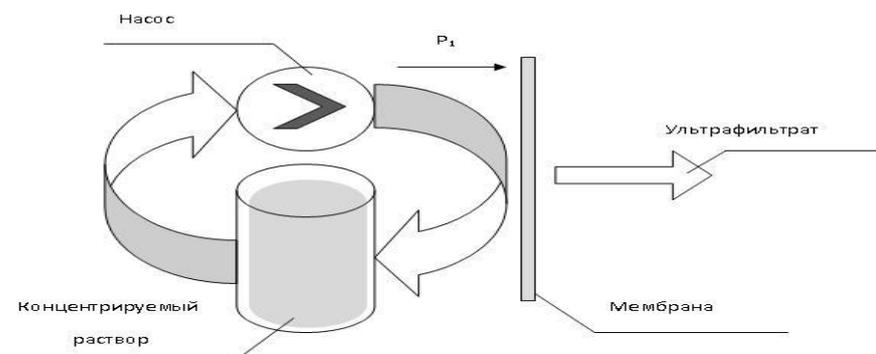


Рисунок 9 – Схема применения метода ультрафильтрации

Ультрафильтрация позволяет проводить мембранное разделение растворов высокомолекулярных (размер частиц 0,001–0,02 мкм) и низкомолекулярных соединений, а также их фракционирование и концентрирование. Ультрафильтрация протекает при давлении 0,1–1,0 МПа. Достигается степень концентрирования до 10-20 раз. Преимущества метода: отсутствие механических повреждающих воздействий на вирус; возможность многократной смены буфера в ходе очистки; возможность контроля степени очистки в ходе процесса; сравнительно не высокая стоимость оборудования; возможность масштабирования процесса.

Одним из методов стерилизации вирусосодержащих материалов является микрофильтрация на основе использования мембранных фильтров с диаметром пор 0,20-0,45 мкм. Микрофильтрация осуществляется при низком давлении и служит для отделения коллоидных и взвешенных частиц размером 0,01-10 мкм.. Используется в биотехнологических процессах для исключения микробного загрязнения конечных и промежуточных продуктов.

Хроматография в различных модификациях по используемому наполнителю колонок применяется для очистки вирусного компонента вакцины и его частичного концентрирования.

Адсорбционная хроматография заключается в пропускании через колонну вирусной суспензии, после чего колонна промывается чистым буфером, чтобы избавиться от загрязнений. Элюция вирусов с колонны осуществляется в малый объем специально выбранным элюирующим раствором. Преимущества метода: высокая эффективность; возможность автоматизации и получения объективной информации; сочетание с другими физико-химическими методами; широкий интервал концентраций соединений; возможность изучения физико-химических свойств соединений; осуществление проведения качественного и количественного анализа; применение для контроля и автоматического регулирования технологических процессов.

Мембранная абсорбционная хроматография. Технологический процесс крупномасштабной ионообменной мембранной абсорбционной хроматографии может быть представлен различными современными промышленными системами. Мембранные хроматографические платформы могут применяться для очистки биомолекул в фармацевтики и биотехнологической индустрии. Технология объединяет преимущества обычных хроматографических колонок в степени разделения и способности мембранной технологии относительно перемещения массы, высокой пропускной способности и надежности. Мембранная абсорбция используется, например, для очистки терапевтических белков, антител, вирусов, ДНК, олигонуклеотидов и факторов свертывания крови.

Система многоразового использования состоит:



Рисунок 10 – Устройство мембранной хроматографии

Система проста в монтаже; имеет высокую химическую стабильность (санитарно-гигиеническая обработка в однонормальным NaOH, хранение в 20% этаноле, закрепленным буфером); имеет достаточную устойчивость (отсутствуют проблемы с доступом воздуха, проводящим каналом или разрушением корпуса); размер пор мембраны $>3 \mu\text{m}$ позволяет разделять большие молекулы и даже вирусы; непродолжительный временной диапазон - в 20–100 раз быстрее, чем обычные колонки с такой же емкостью; снижение времени цикла приводит к уменьшению потерь продукта; многократное использование; валидация и экстрагируемая доступность; масштабируемость.

Гельхроматография заключается в пропускании суспензии через колонку, заполненную пористым материалом. Вирусы проходят через колонку без задержки, а примеси задерживаются. Для заполнения колонны применяется макропористое стекло с диаметром пор порядка 100 нм, с удельной поверхностью 10-25 м²/г. Далее колонку промывают буфером. Это обстоятельство вытекает из принципа гельхроматографии. Ведь зона вирусов и зона примесей движутся с несколько различными скоростями. Отношение этих скоростей равно отношению свободного объема колонны между зернами к свободному объему, включая поры. Это отношение обычно порядка $\frac{1}{2}$ и для того, чтобы зоны разделились, нужно предоставить им свободное пространство.

Характеристика метода: отсутствует концентрирование, происходит разбавление суспензии в 2-3 раза; имеет значение только размер частиц; поглощение вирусов поверхностью является нежелательным, вредным побочным эффектом; слабое использование объема колонны, так как при

гельхроматографическом процессе вирусной суспензией заполняют всего лишь 10-20% от объема колонны.

Зональное **ультрацентрифугирование** с применением современных моделей **ультрацентрифуг AlfaWassermann**, продавливающих жидкую фазу очищаемого продукта в непрерывном потоке через градиент поглощения и имеющих дополнительные опции, дает возможность на одном аппарате выполнять сразу несколько ключевых технологических процессов. Это осветление вирусной суспензии от клеточного детрита (ротор K6), концентрирование вируса (антигена) путем дифференциального центрифугирования и седиментационного осаждения вируса в осадок, а также его высококачественное разделение и очистка благодаря градиентному и зональному ультрацентрифугированию с адсорбцией вирусных частиц ступенчатым градиентом согласно плавучей плотности.

Выбор самой высокой чистоты/высоких концентраций фракции вируса осуществляется из вертикального ротора общим объемом 3,2 литра. Применение описанной прогрессивной технологии снижает этапоемкость процесса концентрирования и очистки, повышает скорость технологического процесса, увеличивает выход очищенного и сконцентрированного продукта. Недостатком метода является необходимость использования дорогостоящего оборудования и, как ранее считалось, трудоемкость процесса, что снижало его пригодность при больших объемах производств. Однако, применение прогрессивных технических решений в промышленном ультрацентрифугировании на основе моделей **AlfaWassermann**, выводит этот метод в число наиболее применяемых и перспективных при производстве биопрепаратов для медицины.

Метод разделения частиц градиентным ультрацентрифугированием в непрерывном потоке описан ниже и показан на рисунке 12. До начала вращения в ротор заправляется градиент плотности. После ускорения ротора с градиентом плотности происходит его переориентирование в вертикальную плоскость вдоль стен ротора. Поскольку процесс ввода продукта является непрерывным, частицы седиментируют радиально в градиент к зонам, увеличивая плотность. Полосы частиц (изопикнически) располагаются в цилиндрических зонах. Это те места, где плотность градиента равна плавучей плотности частиц. В конце вращения ротор замедляется, поток продукта останавливают, и градиент переориентируется к своему исходному положению, не влияя на зоны (полосы) частиц. После остановки ротора частицы готовы к выгрузке. Сбор фракций выполняется с помощью небольшого перистальтического насоса, управляющего потоком жидкости под давлением.

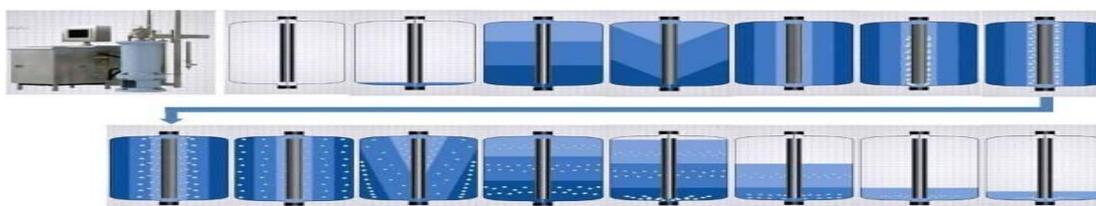


Рисунок 81 – Схема разделения частиц градиентным ультрацентрифугированием в непрерывном потоке

Технология промышленной очистки вакцин с помощью хроматографии

Сценарий получения целевого продукта - выделение, концентрирование и очистка с помощью диафильтрации и хроматографии показаны на рисунке 13.



Рисунок 12 – Сценарии получения целевого продукта – выделение, концентрирование и очистка с помощью диафильтрации и хроматографии

Описание этапов данного сценария выделения, концентрирования и очистки приведено ниже. Поскольку объективность сравнения предполагает рассмотрение последних достижений в области новых технологических решений, поэтому в данном разделе представлено описание последних разработок в области хроматографической очистки белков и биомолекул.

Удаление клеток / Осветление

В современной промышленной биотехнологии культуры клеток и микробное выращивание - основные исходные процессы для производства терапевтических белков. Ключевые технологии, относящиеся к процессам осветления и очистки от клеточных культур и микробного выращивания, главным образом вовлекают фильтрацию и

предварительную очистку. Этапы очистки, такие как хроматография являются очень дорогостоящими. Проведение хроматографии значительно зависит от предшествующего удаления макрочастиц вещества, особенно клеток и клеточного дебриса, так же как коллоидных примесей из ферментационных сред. За последнее время были развиты технологии глубоких фильтров, которые эффективно удовлетворяют этим требованиям, применяя технологию прямого потока. Эффективное удаление клеток и клеточного дебриса зависит от того, как удастся сконструировать экономичные и надежные системы фильтрации для такого биофармацевтического применения. Технология прямого потока комбинирует превосходный клеточный урожай и способности осветления с самой высокой пропускной способностью ферментационной среды.

Носитель фильтра состоит из волокна целлюлозы объединенного с неорганическим фильтром вспомогательного вещества, что предполагает много ценных преимуществ:

- превосходный эффект осветления с самой высокой способностью для задержки частиц и коллоидных примесей;
- уменьшение количества частиц и коллоидных примесей, благодаря высокой способности носителя фильтра к задержанию посредством адсорбции к положительно заряженному носителю фильтра.

Выделение/Очистка

Хроматография высоко растворимых белков, крупных белков и вирусов

Хроматография является очень важным методом очистки для биофармацевтики. Она обладает высочайшей селективностью в очистке продукта, благодаря заполнению колонки гелевыми гранулами. Хотя хроматографическая колонна эффективна она имеет такие недостатки, как большую продолжительность обработки, величина эффекта разделения зависит от маленького размера пор гранул, а также маленькую пропускную способность - только 100-150 см/час.

Необходимо также иметь осторожность, когда колонки, восприимчивые к поломке, заполняются гелевым слоем, а также с проводящим каналом и захватыванием воздуха. Наполнение колонки и ее валидация могут отнимать много времени и быть дорогостоящими. Эти факторы, а также высокая стоимость аппаратных средств, чувствительность к очистке и условиям хранения, сложность операций - все это влияет на полную экономику процесса.

Мембранная хроматография

Чтобы преодолеть эти неудобства, было разработано большое число инновационных хроматографических мембран. Химические мембраны включают ионообменники такие как аммоний четвертичный (Q), сульфоновая кислота (S), диэтиламиноэтил (D) и карбоксильная кислота (C), металлическая хелатная имифосная кислота (IDA), и аффинные мембраны, такие как белок А и мембраны для создания

собственной аффинной поверхности, такие как альдегид и эпоксидные мембраны. Эти мембраны имеют макропористую структуру с размером поры > 3 и $0.45 \mu\text{m}$, то есть с величиной, большей чем обычные хроматографические гелевые матрицы.

Поры позволяют большим молекулам и даже вирусам получить доступ к связывающим участкам в пределах пористой структуры мембранной поверхности при прямой конвекции жидкости, вместо того, чтобы зависеть от распространения и эффекта просеивания маленьких пор в хроматографических смолах. Мембранные адсорбенты добавляют новые варианты в процессы очистки, поскольку их можно быстро приготовить для использования, они полностью масштабируемы, и, годны к употреблению с значительно более высокой скоростью в сравнении с колонками.

Типичные характеристики применения мембранных адсорбентов

- Очистка белков в высоко разбавленных растворах.
- Очистка вирусов.
- Очистка больших белков.
- Высокоскоростная очистка неустойчивых биомолекул.

Модули мембранных адсорбентов могут быть повторно использованы сотни раз. Они сконструированы, чтобы достигнуть высокой способности связывания для больших молекул и вирусов, а также для самой высокой пропускной способности.

Совершенствование удаления загрязнителей хроматографией: ДНК, клеточные белки хозяина, выщелоченный белок А, вирусы эндотоксины

В ходе процесса очистки белков, полученных из биологических источников, разделенных этапом ионообменной хроматографии, достигается удаление загрязнителей, таких как остаточная клеточная ДНК, эндотоксины, белки клеток хозяина, выщелоченный белок А, и случайные и/или эндогенные вирусы. Из-за низких объемных скоростей гелевой колонки, объем слоя явно недостаточен, чтобы достигнуть приемлемого процесса по времени. Такими колонками нельзя управлять экономно в выбранном способе использования и необходимы усилия и расход средств, чтобы выполнить регенерацию материала геля.

Напротив, адсорбенты мембраны с сильным химическим анионообменником и размером поры $> 3 \mu\text{m}$, обеспечивают поток до 40 объемов слоя в минуту с устойчивым уровнем связывающей способности для целевых молекул. Для больших белков и биочастиц, таких как вирусы, мембраны не проявляют эффектов исключения размера, что демонстрируется обычными хроматографическими матрицами.

Конструкция капсулы

Внешние элементы похожи на стандартные капсулы фильтра, кроме адсорбционной мембраны, намотанной на сердцевину ядро в форме цилиндра. Из-за цилиндрической конструкции адсорбента, достигается большая площадь мембраны и большая

фронтальная поверхность, что приводит к очень высокой пропускной способности и компактному расположению в объеме основания.

Удаление загрязнителей за один этап

Концентрация водородных ионов (pH) буфера выбирается ниже изоэлектрической точки выделяемого белка. Положительно заряженный лиганд Q адсорбента связывает все отрицательно заряженные примеси. Нейтральный и положительно заряженные белки проходят через систему. Типичные объемы "загрузки" между 2- и 10-килограммами белка на литр мембранного адсорбента, намного больше, чем можно достигнуть в процессе обычной колоночной хроматографии. Мембранная хроматография позволяет получать существенные уменьшения многих критических технологических примесей при производстве лекарственных белков.

Наибольший масштаб диапазона

Портфель капсул мембранной хроматографии, основанный на однократном безотходном методе, включают непосредственно в концепцию чертежа в увеличенном масштабе с постоянным основанием и высотой от наименьшего лабораторного диапазона до десяти тысяч литров в производственном масштабе.

Более высокое качество с меньшими затратами

Из-за мембранной структуры, ДНК и вирусное разделение превосходит обычные колонки, которые начиная с определенного размера исключения не применяются. Их пропускная способность выше и введение отрицательного ионнообменного этапа сохраняет капитал при инвестициях и уменьшает стоимость обслуживания и нет никакой необходимости в упаковке и повторной валидации. Буферное потребление радикально понижается.

Обработка подобно фильтру

Так как капсулы мембранного адсорбента ведут себя больше как фильтры, чем колонки, то можно избежать комплекса действий, необходимых для хроматографической колонки. Неподвижное основание капсул не нуждается в дополнительном внимании относительно упаковки, транспортировки, тряски, воздуха, надежности основания или каналов. Здесь необходимо отметить, что приведенные материалы о современных разработках в области хроматографической очистки в основном, по-видимому, связаны с работами по очистке терапевтических белков и в меньшей степени - с белками вирусов (антигенами) или живыми вирусами и убитыми цельновирионными субстанциями. По крайней мере, не удалось найти источников, в которых было бы представлено применение данных технических решений и разработок в виде регламента для производственного выделения и очистки вирусов, и, в особенности, представляющего в настоящее время наибольший интерес - вируса гриппа. Поэтому, в дальнейшем, в

качестве объекта сравнения были использованы общепринятые способы очистки вирусов гелехроматографией и ионнообменной хроматографией.

Важным условием при выборе способа очистки и концентрирования является сложность технологического процесса и аппаратного решения. На рисунках 14 и 15 показано предложение по типичному процессу выделения и очистки с помощью ультрафильтрации и хроматографии. Очевидно, что представленная технологическая схема достаточно сложна в реализации при масштабировании и промышленном производстве биопрепаратов.



Рисунок 13 – Предложение по процессу выделения и очистки с помощью ультрафильтрации и хроматографии

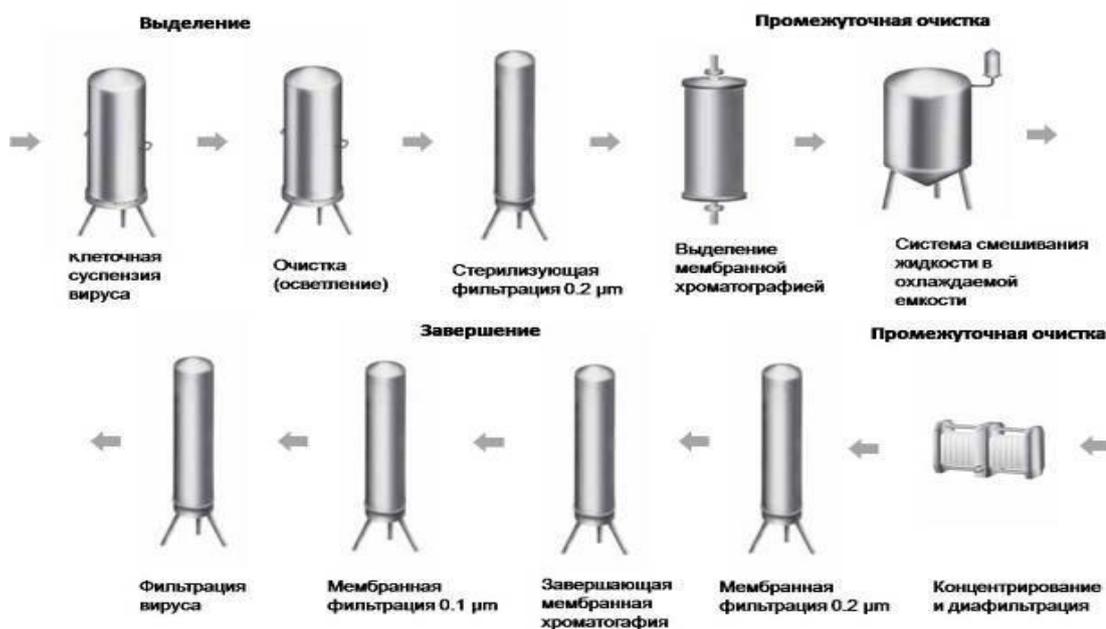


Рисунок 14 – Описание производства биопродукта на этапах концентрирования и очистки
Производство биологических фармацевтических препаратов

Для проведения концентрирования и очистки методами ультрафильтрации и хроматографии при пилотном или массовом производстве может быть применено следующее оборудование. Небольшая система для ультрафильтрации со спиральным элементом для выполнения пилотных исследований имеет следующие характеристики:

Устройство: UF-201 (производство Synder Filtration, США), порционный процесс

- Элемент: 1 шт.хPVDF 0.1M-24-CB2319
- Площадь мембраны: 0,95 м²
- Давление: 2,62 бар на входе/1,72 бар на выходе
- Температура подаваемого раствора: 38оС
- Изначальный объем раствора: 12 л
- Объем фильтрата: 8,5 л
- Объем концентрата: 3,5 л
- Коэффициент концентрации: 3,429
- Время фильтрации: 12,5 мин
- Скорость потока: 42,94 л/м²/час
- Результаты тестирования: биологическая активность в фильтрате не обнаружена.

Установки, позволяющие вывести ультрафильтрацию на промышленный масштаб, имеют следующие характеристики:

- Процесс: F-211
- Элементы: 3 шт.хPVDF 0.1M-46-CBWT8240
- Площадь мембраны: 90 м²
- Давление: 4,83 бар на входе/1,38-1,15 бар на выходе/элемент
- Температура готового продукта: 40оС
- Температура микрофильтрации: 37,8оС
- Вес концентрата: 9525 кг
- Вес готового продукта: 38,44 кг
- рН готового продукта: 4,9
- Время микрофильтрации: 9,5 час
- Коэффициент концентрирования: 4
- Скорость потока: 265-284л в минуту
- Циркуляция по контуру: 946л в минуту
- Поток фильтрата: 38л в минуту
- Поток: 33,82 л/м²/час ≈ 812 л/м²/день

Спиральная система для промышленного производства



Рисунок 15 – Промышленные мощности для производственной ультрафильтрации



Рисунок 16 – Производственная мембранная хроматография

Технология промышленной очистки вакцин с помощью ультрацентри-фугирования

Сценарий получения целевого продукта - выделение, концентрирование и очистка с помощью тангенциальной ультрафильтрации и ультрацентрифугирования показаны на рисунке 17.



Начальные условия и характеристики процесса

- плавающая плотность и коэффициент седиментации продукта и составных компонентов имеют значение при выборе седиментационного диапазона, градиента плотности и скорости потока жидкости
- предварительное осветление возможно с опцией K6 ротора без дополнительного оборудования
- концентрировании вирусного сбора возможно как с использованием отдельного оборудования (тангенциальной ультрафильтрации), так и ультрацентрифуги
- возможно совместить процессы в единственном этапе концентрирования и очистки
- нет сменных фильтров или матриц для хроматографии
- сохранение (аккумуляирование) инфекционности вирусов в нижнем срезе градиента среды
- выход продукта выше 80%

Рисунок 17 – Сценарий получения целевого продукта – выделение, концентрирование и очистка с помощью тангенциальной ультрафильтрации и ультрацентрифугирования

Описание применения и работы ультрацентрифуги с непрерывным потоком представлено ниже: - основное направление очистки в производстве вакцин, например, гриппа; - осветление, концентрирование и очистка в одном этапе для микробных частиц, полных (целых) вирусов и вирусоподобных частиц, вирусных субъединиц, вирусных векторов, белков, полисахаридов и т.д. AW ультрацентрифуга с непрерывным потоком.

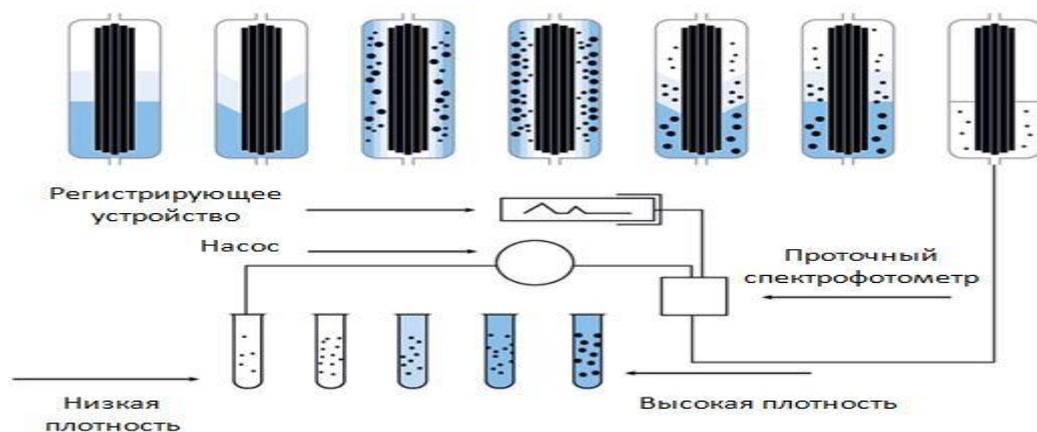


Рисунок 18 – Описание процесса градиентного ультрацентрифугирования с непрерывным потоком

Как это работает?

1. Ротор заполняется градиентом плотности и буфером.
2. Ускорение (увеличение скорости) ротора так, чтобы градиент переориентировался (перегруппировался).
3. При наборе скорости начинается непрерывная подача продукта через ротор.
4. Гравитация заставляет частицы концентрироваться в градиенте колец; частицы покидают жидкость.
5. Замедление (уменьшение скорости) ротора приводит к тому, что градиент переориентируется (перегруппировывается).
6. Частицы остаются разделенными (распределенными) в кольцах.
7. Посредством коллектора фракций частицы извлекаются из ротора и фракционируются.
8. Высокой чистоты фракции собираются согласно (на основе) плавучей плотности.

Производственная схема получения высокоочищенного вируса, пригодного для приготовления вакцины медицинского назначения с помощью ультрацентрифугирования показана ниже. Промышленного объема ультрацентрифуги **Альфа Вассерманн** используются для разделения частиц, которое основано на плавучей плотности и седиментации. Разделение достигается применением высокой седиментационной силы и гравитации (выше 120 000 g) к раствору, содержащему

частицы в суспензии и проходящему через ротор. Из 40.000 куриных яиц получают приблизительно 400 литров сбора эмбриональной суспензии. На следующем этапе проводится первая очистка (осветление) до конечного объема 400 литров. Затем в течение 5-7 часов выполняется 5-кратное концентрирование до получения 88 литров сконцентрированной вирусной суспензии.

На заключительном этапе осуществляется очистка вирусосодержащего материала градиентным ультрацентрифугированием в непрерывном потоке. Все вирусные частицы остаются в роторе и разделяются согласно плавучей плотности. Жидкая фаза объемом 88 литров без вирусных частиц из ультрацентрифуги подается к емкости для отходов. Общий объем собранного градиента плотности и частиц в вертикальном роторе по данной технологии составляет 3,2 литра, в нем разделены очищенные вирусные фракции в отдельных зонах градиента. Таким образом, целевые вирусные частицы поглощаются в градиенте, другие частицы примесей перемещаются в емкость для отходов. Процесс характеризуется высококачественным разделением, в котором каждая частица концентрируется в индивидуальной зоне согласно плавучей плотности. Применение коллектора фракций дает возможность отобрать фракции вируса самой высокой чистоты/высоких концентраций из ротора общим объемом 3,2 литра. Конечный объем продукта после фракционирования составляет 600 мл с 80-90% выходом продукта. Схема получения высокоочищенного вируса гриппа из вирусосодержащей аллантаоисной жидкости с помощью градиентного ультрацентрифугирования в непрерывном потоке показана на рисунке 19.



40.000 куриных яиц дают приблизительно 400 литров сбора эмбриональной суспензии. Первая очистка (осветление) → конечный объем 400 литров. Затем 5-кратное концентрирование в течение 5-7 часов → 88 литров сконцентрированной вирусной суспензии → очистка ультрацентрифугированием в непрерывном потоке. Все вирусные частицы остаются в роторе и разделены согласно плавучей плотности. Жидкая фаза объемом 88 литров без вирусных частиц подается к емкости для отходов. Общий объем градиента плотности и частиц составляет 3,2 литра, которые собраны в отдельных зонах, содержащих интересующие разделенные очищенные вирусные фракции. Конечный объем продукта 600 мл с 80-90% выходом продукта.

Целевые вирусные частицы поглощаются в градиенте, другие частицы уходят в емкость для отходов. Высококачественное разделение, каждая частица концентрировалась в индивидуальной зоне. Выбор самой высокой чистоты/высоких концентраций фракции вируса гриппа из ротора общим объемом 3,2 литра.



Рисунок 19 – Технология ультрацентрифугирования – как это работает

На основании многолетних экспериментальных исследований установлены протоколы выделения и очистки для представителей различных семейств вирусов с помощью ультрацентрифугирования.

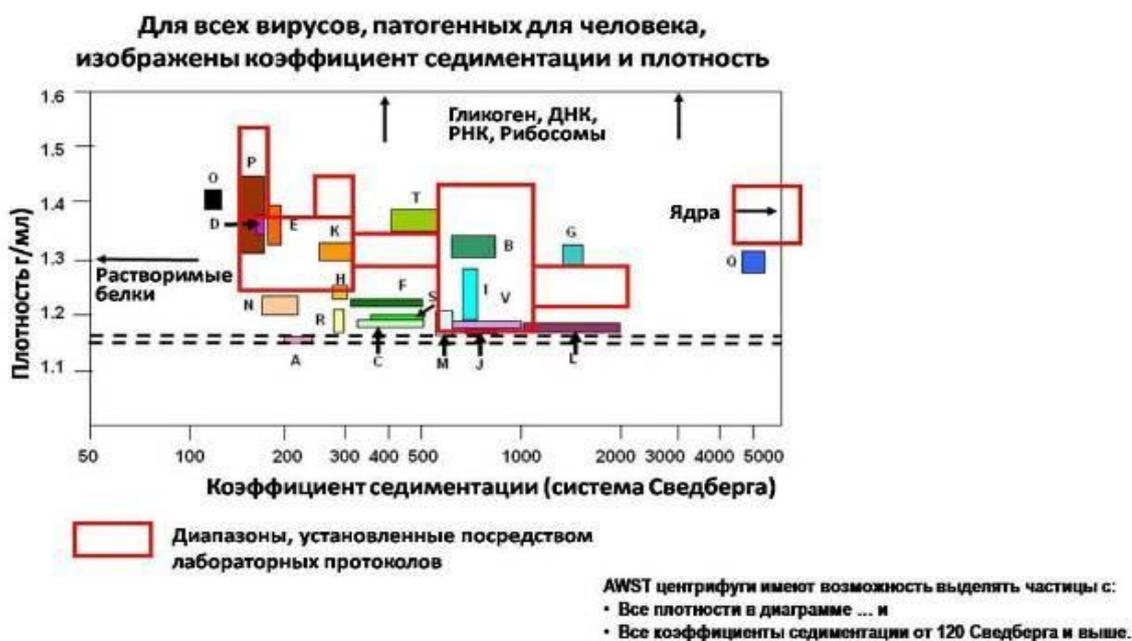


Рисунок 90 – Коэффициенты седиментации и плотности для значимых представителей семейств вирусов

Использование диапазонов, установленных посредством лабораторных протоколов с применением **центрифуг**, дает возможность выделять частицы всех плотностей, указанных на диаграмме, и оперировать всеми коэффициентами седиментации от 120 Сведберга и выше. Так, в частности, для вирусов гриппа это диапазон коэффициентов седиментации J, а для вирусов бешенства - диапазон U. Характеристики процесса седиментационного разделения (сепарирования) патогенных для человека вирусов показаны в таблице 9.

Таблица 9 – Седиментационный диапазон, скорость потока и градиент для ряда вирусов, патогенных для человека

Семейство вирусов	Репрезентативные протокол	Седиментационный диапазон	Скорость потока	Градиент
Adenoviridae	Adenovirus (AWI data)	650 to 865S	26-35 L/hr	40% Nycodenz
Arenaviridae		330 - 500S	10-15 L/hr	0-55% Sucrose
Astroviridae		135-180S	4 to 5 L/hr	0-65% Sucrose

Caliciviridae		185-195S	6 L/hr	0-65% Sucrose
Coronaviridae	Coronavirus (Lisbon 2004)	320-490S	10 - 15 L/hr	0-55% Sucrose
Filoviridae		1430-1590S	43-48 L/hr	0-65% Sucrose
Hepanaviridae	Hepatitis B	280-310S	8 - 9 L/hr	0-55% Sucrose
Herpesviridae	HBLV	720-775S	22 - 23 L/hr	0-45% Sucrose
Orthomyxoviridae	Influenza	700-900S	22 - 30 L/hr	0-45% Sucrose
Papovaviridae	HPV (unpublished data)	255-315S	8 - 9 L/hr	0-45% Sucrose
Paramyxoviridae	NDV, Mumps	1000-2000S	30 - 60 L/hr	0-60% Sucrose
Retroviridae	RSV, MuLV, MoMLV, AKRMLV, KiMSV, FeLV, FSV	585-650S	18 - 20 L/hr	0-55% Sucrose
Flaviviridae	Japanese Encephalitis	180-220S	5 to 7 L/hr	0-55% Sucrose
Parvoviridae		120-135S	4 L/hr	0-65% Sucrose
Picornaviridae	Polio	160-180S	5 L/hr	0-65% Sucrose
Poxviridae	Vaccinia	4900-5200S	60 L/hr	0-65% Sucrose
Togaviridae	Semliki Forest Virus	280-650S	8 - 9 L/hr	0-60% Sucrose
Bunyaviridae		585-650S	18 - 20 L/hr	0-55% Sucrose
Reoviridae		415-585S	13 - 18 L/hr	0-65% Sucrose
Rhabdoviridae	Rabies Virus	650-1025S	20 - 31 L/hr	0-55% Sucrose

Технические характеристики систем ультрацентрифугирования представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Характеристики и внешний вид оборудования систем ультрацентрифугирования

	Лабораторная модель Promatix 1000	Экспериментально-пилотная модель РКII	Производственная модель КII
Рабочая скорость потока вакцины	1 – 3 л/час	1 – 15 л/час	20 – 30 л/час
Вместимость ротора (объем сепарационной камеры)	РХ3 – 120 мл (масштабируемый к РК3 и К3 диапазону)	РК3 – 200 мл; 400 мл; 800 мл; 600 мл (линейный диапазон шкалы такой же как для РК6)	К3 – до 3.2 л (линейный диапазон шкалы такой же как для К6); К10 – до 8 литров; К5 – 8.4 литров
Рабочий объем загрузки (5 часов время подачи)	До 15 литров	До 75 литров	До 150 литров
Максимальная скорость вращения	35 000 об/мин	40 500 об/мин	40 500 об/мин
Силы гравитации	До 90 500хg	До 121 000хg	До 121 000хg
Комплектность поставки	Корпус с резервуаром, подъемник, консоль управления, ротор, тележка для ротора		
Внешний вид оборудования			
Условия производства	Для GMP и работы в чистых (BL2+), одобрено для US-FDA аттестованных предприятий. Применяют предприятия BSL2+ , производство вакцин против гриппа, Европа		

Производственные мощности для промышленной очистки вакцин методом ультрацентрифугирования показаны на рисунке 21.

Производственные мощности для промышленной очистки вакцин методом ультрацентрифугирования



Рисунок 101 – Промышленные мощности для производственной очистки вакцин методом ультрацентрифугирования

5.5 Расчет стоимости строительства и оборудования проекта

Таблица 11 – Стоимость строительства и оборудования

Наименование	Ед. измерения	Кол-во	Стоимость, тыс. тг
Закуп технологий и оборудования	тенге		519 377

Производственное оборудование/линии			425 000
Вспомогательное оборудование			92 700
Складское оборудование			1 237
Офисная мебель			440
Затраты на строительство производственных и складских помещений			90 000
Прочие инвестиционные затраты на организацию проекта (приобретение земельного участка, пробный пуск производства и пр.)			5 500
Всего			614 877



DAMU
 ФОНД РАЗВИТИЯ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЬСТВА

6. Организация, управление и персонал

Организационная структура предприятия имеет следующий вид, представленный ниже (рисунок 22).

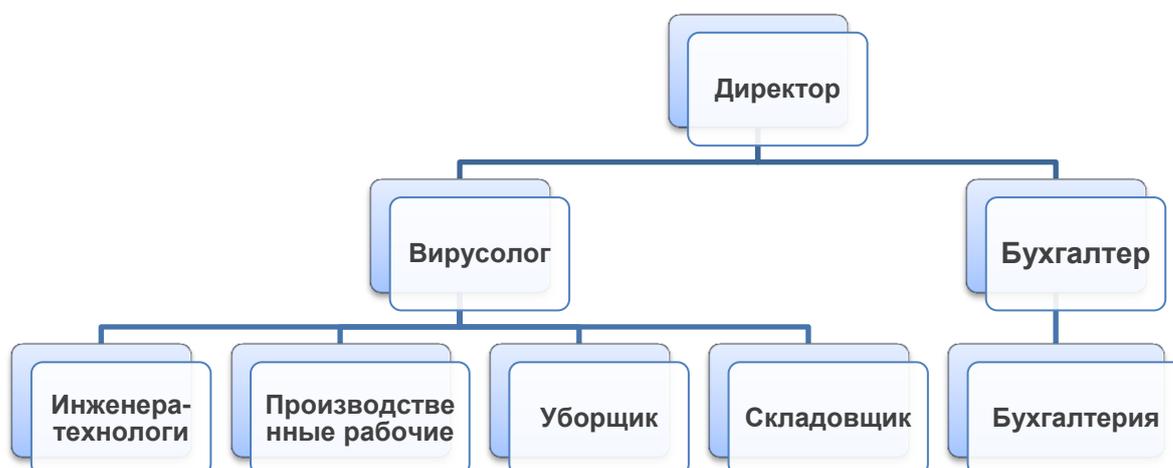


Рисунок 112 – Организационная структура предприятия

Приведенную структуру управления персоналом можно отнести к линейной. Она позволяет директору оперативно управлять работой предприятия и находиться в курсе событий.

В эксплуатационный период реализации проекта будут привлечены новые сотрудники, ниже представлено планируемое штатное расписание.

Таблица 12 - Штатное расписание предприятия

Наименование должности	Количество персонала	Зароботная плата в месяц за ед. (тыс. тенге)	ФОТ годовой (тыс. тенге)
Всего персонал организации			
Генеральный директор	1	175	2 100
Бухгалтер	1	101	1 212
Вирусолог	2	167	4 008
Инженер-технолог	4	95	4 560
Производственные рабочие	10	77	9 240
Складовщик	2	45	1 080
Уборщик	2	35	840
Итого по предприятию	22		23040

С каждым работником заключается индивидуальный трудовой договор, в котором устанавливаются их права и обязанности, расписаны внутренний распорядок рабочего дня и оснащение рабочего места.

Общий штат сотрудников будет составлять 22 человека. Предпочтение при наборе персонала будет отдаваться квалифицированным специалистам с опытом работы в данной сфере, как минимум 5 лет.



7. Реализация проекта

Прединвестиционная стадия инвестиционного проекта – 4 квартал 2012 года.

Прединвестиционная стадия включает следующие виды деятельности:

- исследование рынков сбыта товаров, продукции, работ, услуг (далее - продукция) и их сегментов, сырьевых зон, балансов производства и потребления, определения возможных клиентов, создание клиентской базы;
- подготовку исходных данных, необходимых для выполнения финансово-экономических расчетов инвестиционного проекта;
- определение схемы и источников финансирования инвестиционного проекта;
- поиск инвесторов.

На прединвестиционной стадии принимается окончательное решение (заказчиком, инвестором и иными заинтересованными лицами) о целесообразности реализации инвестиционного проекта и разработки бизнес-плана.

Производятся изыскательные работы и подготовка проектно-сметной документации, заключение договоров поставки оборудования и закупа необходимых материалов.

Инвестиционная стадия инвестиционного проекта:

Закупку и транспортировку оборудования, строительно-монтажные работы, монтаж оборудования, пусконаладочные работы и запуск производства биологических фармацевтических препаратов в эксплуатацию планируется осуществить с января 2013 года по декабрь 2013 года включительно.

Эксплуатационная стадия инвестиционного проекта:

Запуск производства запланирован на январь 2014 года. Пробный запуск и первые партии товаров планируется произвести в 4 квартале 2013 года.

Календарный график реализации инвестиционного проекта представлен ниже.

Таблица 13 – Этапы и сроки организации проекта

Этапы организации проекта	2013 год (месяцы)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Приобретение земельного участка												
Строительство производственного помещения												
Закуп оборудования												
Подведение коммуникаций												
Найм персонала												
Пуско-наладочные работы												

8. Эксплуатационные расходы

Эксплуатационные расходы состоят из переменных расходов.

Таблица 14 – Структура оборотных расходов

№ пп	Оборудование и материалы	Стоимость в тыс. тг.				
		2013	2014	2015	2016	2017
1	Закуп биологического сырья и материалов	579 230	695 076	695 076	695 076	772 307
3	ФОТ	19 728	19 728	19 728	19 728	19 728
4	Коммунальные платежи	1 061	4 949	6 363	6 363	7 070
10	ИТОГО	600 019	672 081	721 167	721 167	799 105

В переменные расходы включена заработная плата производственного персонала в размере 19 728 тыс. тг. ежегодно.



DAMU
ФОНД РАЗВИТИЯ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЬСТВА

9. Общие и административные расходы

Таблица 15 – Структура общих и административных расходов, тыс. тг

Затраты	2013	2014	2015	2016	2017
ФОТ	3 312	3 312	3 312	3 312	3 312
Реклама	350	350	350	350	350
Обслуживание и ремонт ОС	51 938	57 131	57 651	57 703	57 708
ИТОГО	55 600	60 793	61 313	61 365	61 370



DAMU
ФОНД РАЗВИТИЯ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЬСТВА

10. Потребность в капитале и финансирование

Итоговые вложения по проекту составляют 1 214 896 тыс. тенге. Из них 2 500 тыс. тенге (с учетом НДС) - составляют расходы на приобретение земельного участка (50 соток). Сумму в размере 90 000 тыс. тенге составляют расходы на строительство. Вложения на приобретение технологий и оборудования составят порядка 519 377 тыс. тенге. Пуско-наладочные работы по организации производства составят 3 000 тыс. тенге.

Таблица 16 – Инвестиционные вложения

Инвестиционные вложения	Ед.изм	Цена за ед., в тыс. тенге	Количество	Стоимость, тыс. тг
Стоимость земли	1 сот	50	50	2 500
Строительство производственных и складских помещений	1 кв.м	60	1 500	90 000
Закуп технологий и оборудования	шт	519 377	1	519 377
Пуско-наладочные работы	у/ч	3 000	1	3 000
Оборотный капитал	у/ч	603 331	1	600 019
Итого инвестиции	тенге			1 214 896

Проект рассчитывался исходя из следующих условий кредитования:

1. сумма кредита – 728 938 тыс. тг;
2. годовая ставка вознаграждения – 7%;
3. расчетный срок жизни проекта – 5 лет;

Таблица 17 - Источники финансирования проекта

Источник финансирования, тыс. тг.	Сумма	Период	Доля
Собственные средства	485 958	01-06.13	40%
Заемные средства	728 938	01.13-12.17	60%
Всего	1 214 896		100%

Таблица 18 – Условия кредитования

Показатели	Значение
Сумма кредита	728 938
Годовой процент	7,0%
Период рассрочки	0
Кол-во платежей в год	12
Ежегодный платеж по осн. долгу	145 788

Таблица 19 - График погашения кредита

Дата	Основной долг, тыс. тенге			Вознаграждение, тыс. тенге				
	остаток на начало года	поступление	погашение	остаток на конец года	остаток на начало года	начисление	оплата	остаток на конец года
2 013	728 938	728 938	145 788	583 150	51 026	51 026	51 026	0
2 014	583 150		145 788	437 363	40 821	40 821	40 821	0
2 015	437 363		145 788	291 575	30 615	30 615	30 615	0
2 016	291 575		145 788	145 788	20 410	20 410	20 410	0
2 017	145 788		145 788	0	10 205	10 205	10 205	0
Итого			728 938			153 077		



DAMU
 ФОНД РАЗВИТИЯ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЬСТВА

11. Эффективность проекта

Доходная часть проекта формируется за счет основной деятельности, т.е. реализации препаратов. Расчет доходной части финансовой модели проекта велся с учетом среднерыночной цены за единицу продукции. Маржа на производимую продукцию предполагается на уровне 150%.

Таблица 20 – Показатели деятельности предприятия

Показатели	Значение показателей в тыс. тг (2013-2017 гг.)
Объем продаж с нарастающим итогом	7 800 878
Чистая стоимость денежных потоков (NPV)	1 693 427
Чистая прибыль с нарастающим итогом	1 155 326

Годовой валовой доход от реализации продукции составит в 2017 году 2,2 млрд. тенге. Ожидаемая чистая прибыль (после уплаты подоходного налога) проекта в 2017 году достигнет 756,9 млн. тенге.

Норма прибыли скорректирована с учетом налоговых, процентных и инфляционных ожиданий.

В целом ожидаемые денежные потоки по проекту положительные. Планируемый уровень валовой выручки покрывает все расходы, связанные с операционной деятельностью проекта и дает возможность прогнозировать приемлемый уровень прибыльности проекта.

Ценообразование предприятием будет осуществляться рыночным методом. Таким образом, после учета всех издержек и определения себестоимости продукции, предприятием будет наложена маржевая наценка, обеспечивающая рыночную отпускную цену продукции.

Структура себестоимости биологической фармацевтической продукции представлена в следующей таблице:

Таблица 21 – Структура себестоимости

Наименование затрат	Годовые затраты на весь объем реализации, тыс. тг	Затраты на производство
		1 доза/тг
Сырье	579 230	306,5
Оплата труда	19 728	12,2
Коммунальные платежи	1 061	3,9
Затраты на рекламу	350	0,2

Итого затрат:	600 369	321,0
----------------------	----------------	--------------

Проведенный анализ безубыточности проекта показал, что предприятие имеет высокий запас прочности (более 90 %), что характеризует проект как высокорентабельный (таблица 22).

Таблица 22 - Анализ безубыточности

Период	2013	2014	2015	2016	2017
Доход от реализации услуг	216 691	1 516 838	1 950 220	1 950 220	2 166 911
Балансовая прибыль	-1 250 618	353 035	643 714	652 344	756 852
Полная себестоимость услуг	655 619	732 874	782 480	782 532	860 475
Постоянные издержки	55 600	60 793	61 313	61 365	61 370
Переменные издержки	600 019	672 081	721 167	721 167	799 105
Сумма предельного дохода	-383 328	844 757	1 229 053	1 229 053	1 367 806
Доля предельного дохода в выручке	-1,769	0,557	0,630	0,630	0,631
Предел безубыточности	-31 430	109 159	97 289	97 372	97 224
Запас финансовой устойчивости предприятия (%)	115%	93%	95%	95%	96%
Безубыточность	-15%	7%	5%	5%	4%

Компания будет получать доходы от реализации услуг уже в 2013 году, т.к. собирается выпускать генерики, также компания планирует выпускать продукцию по низкой цене, доступной для населения страны.

При расчете финансово - экономической эффективности проекта дисконтная ставка принята на уровне 14%. Данный размер является рекомендуемым для высокорисковых проектов.

При расчете финансово – экономической модели (горизонт планирования – 5 лет) проекта, на основании прогнозируемых денежных потоков были получены следующие показатели финансово – экономической эффективности.

1) Индекс рентабельности (PI) проекта составил 2,42 что позиционирует проект как высокорентабельный для своего сегмента, обладающий среднерыночной отдачей на вложенный капитал.

2) Чистая приведенная стоимость денежных потоков по проекту (NPV) – 1 693 427 тыс. тенге. Данный показатель отображает высокий уровень положительных дисконтированных денежных потоков, получаемых от реализации проекта, что свидетельствует о высокой прогнозируемой финансовой отдаче проекта, и позиционирует проект как инвестиционно привлекательный.

3) Внутренняя норма рентабельности (IRR) – 28,5%. При использованной ставке дисконтирования в 14%, имеется большой запас финансовой прочности и защищенности от возможных процессов инфляционного давления в отрасли.

4) Дисконтированный срок окупаемости проекта – 3,5 лет.

В целом, согласно полученным показателям финансово-экономической эффективности проекта, можно сделать заключение о его финансовой реализуемости и приемлемом уровне риска.

Таблица 23 – Показатели финансово-экономической эффективности:

Внутренняя норма доходности IRR, %	28,5%
Чистая приведенная стоимость NPV, тыс. тг	1 693 427
Простой срок окупаемости проекта - PP (лет)	3,4
Дисконтированный срок окупаемости проекта – DPP (лет)	4,2
PV inv, тыс. тг	1 065 698
PV oper, тыс. тг	2 581 429
Индекс рентабельности PI	2,42



Рисунок 123 - Окупаемость проекта

Полученные показатели определяют проект создания производства биологических фармацевтических препаратов как экономически эффективный и с корректным сопоставлением спрогнозированных затрат и экономического эффекта проекта.

Таблица 24 – Оценка рисков по методике PESTEL - анализа

№ п/п	Наименование рисков	Оценка рисков
1	Политические факторы (Political)	Нет
	Итого уровень рисков:	Низкий
2	Социальные факторы (Social)	нет
	Итого уровень рисков:	Низкий
3	Экологические факторы (Ecological)	Производство экологически безопасной продукции
	Итого уровень рисков:	Низкий
4	Экономические факторы внешней среды (Economic)	Параметры налогообложения Уровень инфляции Коммерческие риски по сбыту продукции Финансовая устойчивость организации
	Итого уровень рисков:	низкий
5	Технологические факторы внешней среды (Technological)	Внедрение современных технологий конкурентами, позволяющими снизить себестоимость, повысить производительность
	Итого уровень рисков:	низкий
6	Юридические факторы (Legal)	Планируемые изменения законодательства, способные повлиять на деятельность компании.
	Итого уровень рисков:	средний
7	Итого уровень рисков по проекту:	Низкий

В целом уровень рисков по проекту оцениваемых по методике PESTEL оценивается как низкий ввиду незначительности потенциальных угроз по рассмотренным, возможным источникам их получения.

12. Социально-экономическое и экологическое воздействие

12.1 Социально-экономические аспекты проекта

В целом уровень рисков по проекту оценивается как низкий ввиду незначительности потенциальных угроз по рассмотренным, возможным источникам их получения.

На основании проведенного аналитического исследования по проекту можно сделать вывод о целесообразности реализации заявленного проекта ввиду его потенциальной привлекательности для заявляемых участников, а также возможных инвесторов.

Кроме того, проект имеет яркую социальную направленность, и входит в число приоритетных направлений развиваемых государством в рамках поддержки отечественной фармакологии. Комплексная, экономическая оценка, проведенная в финансовой модели проекта, свидетельствуют о финансовой реализуемости проекта, а также его инвестиционной привлекательности, ввиду получаемого экономического эффекта от реализации. Проект имеет ярко выраженный экономический эффект, возникающий при продаже продукта с высокой добавленной стоимостью и технологической составляющей.

Финансовая реализуемость проекта, проанализированная в финансово-экономической модели свидетельствует о наличии достаточного количества денежных средств на всех шагах реализации проекта (расчетного периода) для погашения администратором проекта всех своих обязательств. Очевидно, что дефицит денежных средств на каком-либо этапе осуществления проекта может привести к его банкротству. Таким образом, даже эффективный проект из-за временного дефицита денежных средств может оказаться несостоятельным.

На основании проведенного маркетингового анализа можно сделать выводы о наличии прочных и выгодных позиций запускаемого проекта в стране, ввиду его социальной значимости и экономической эффективности. Планируется что предприятие в течение всего периода деятельности будет поддерживать производительность, клиентопоток, а следовательно и уровень оборотов на достаточно высоком уровне. Что позволяет при соблюдении ряда обязательных условий (сохранение квалифицированного штата, технологического процесса, стиля работы, вложений в дальнейшее развитие) прогнозировать успешную и рентабельную деятельность на среднесрочную и долгосрочную перспективу.

Экономические и социальные выгоды от реализации проекта будут способствовать улучшению здоровья нации, качества жизни людей в регионе, где будет происходить реализация проекта, что будет выражаться как в увеличении налоговых поступлений в бюджет, так и обеспечении рабочих мест.

12.2 Экологические аспекты

В естественных условиях биологическое сырье и материалы, применяемые в производстве биологических фармацевтических препаратов нетоксичны. Современное производство биологических фармацевтических препаратов представляет среднюю опасность для экологии, поскольку связано с обработкой ДНК биологического материала.

Создание экологически безопасного производства биологических фармацевтических препаратов является одной из стратегических целей проекта.

На пути достижения этой цели перед компанией стоит комплекс задач:

- полного соответствия деятельности казахстанским и мировым стандартам в области промышленной безопасности, охраны труда и экологии;
- низкого производственного травматизма, а также количества и тяжести последствий чрезвычайных происшествий, аварий и инцидентов;
- исключения вредного воздействия результатов производственной деятельности на окружающую среду;
- укрепления имиджа и социальной ответственности предприятия в области промышленной безопасности, охраны труда и экологии.



DAMU
ФОНД РАЗВИТИЯ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЬСТВА