

Конфиденциально

## ОГЛАВЛЕНИЕ.

№№	Наименование раздела	№ стр.
1	Цель проекта	
1.1	Причина реализации проекта:	
2	Ожидаемый результат и преимущества	
3	Описание продукта и рынка.	
4	Требования к ресурсам (опыт)	
5	Финансирование и партнеры и контрагенты	
5.1	Финансирование	
5.2	Перечень существующих или потенциальных стратегических партнеров и контрагентов	
6	Финансовый прогноз	
7	Продукт	
8	Преимущества	
9	Этапы проектно-исследовательской разработки.	
10	Производственный процесс	
11	Сырье и оборудовании, необходимые для реализации проекта.	
12	Описание рынка и оценка конкуренции.	
12.1	Основные потребительские группы предложенных услуг и анализ их платежеспособности.	
12.2	Прогноз конъюнктуры рынка заявленного сегмента медицинских услуг.	
12.3	Ожидаемая доля претендента на рынке	
12.4	Перечень основных (потенциальных) конкурентов.	
13	Клиент	
14	Маркетинговая стратегия	
15	Дистрибуция	
16	Управление , сотрудники, вознаграждение	
17	Экологические риски.	
18	Прогноз и свод по проекту	
19	Прогнозы прибыли	
20	Прогноз денежных потоков и потребность в капитале	
21	Требования к финансированию.	
22	ПРИЛОЖЕНИЯ №1-12	

---

Конфиденциально

## **1. Цель проекта:**

Создание автоматизированного промышленного производства (по стандарту GMP) кровезаменителя ПФСд с улучшенными свойствами, биоэквивалентного фармацевтическому препарату Перфтоторан. А также разработка и запуск на рынок на базе построенного завода нового технологически продвинутого кровезаменителя АТ 300. Таким образом, в России появится автоматизированное производство кровезаменителей, мощностью выпуска продукции 1200 тонн в год. Данное производство потенциально, является финансово перспективным проектом, которое создаст новые высокодоходные рабочие места. А самое главное снизит риски для пациентов связанные с недостатком донорской крови в России.

**Продукт №1:** Подготовка к внедрению газопереносящего кровезаменителя нового поколения АТ-300 для оказания новых видов высокотехнологичной медицинской помощи, а так же организация и запуск производства в соответствии с требованиями GMP.

**Продукта №2:** Проектирование и организация автоматизированного промышленного производства ПФСд в соответствии с требованиями GMP биоэквивалентного фармацевтическому препарату Перфтоторан,.

### **1.1 Причина реализации проекта:**

#### **Продукт №1 (АТ 300):**

Новая отечественная разработка препарат АТ-300 не имеет недостатков Перфтоторана, так как отличается по составу и по технологии получения: содержит быстро выводящиеся перфтотуроглероды, эмульсия стабилизирована природными фосфолипидами, стабильна в незамороженном состоянии и выдерживает тепловую стерилизацию. Организация выпуска и внедрение в клиническую практику препарата АТ-300 значимо расширит возможности оказания высокотехнологичной медицинской помощи в области трансфузиологии, реаниматологии, травматологии, оперативной хирургии, акушерства, откроет новые возможности в лечении облитерирующих

Конфиденциально

заболеваний сосудов, ишемических и тромбо-эмболических заболеваний, ряда заболеваний печени и токсических поражений. Препарат АТ-300 можно будет использовать при ультразвуковой и рентгеноконтрастной диагностике, при множестве лечебно-диагностических эндоскопических операций и процедурах.

Физико-химическая стабильность препарата АТ-300 позволяют создавать постоянно готовый к использованию запас газопереносящего кровезаменителя, необходимый для оказания экстренной помощи при больших потерях крови ранеными и пораженными в чрезвычайных ситуациях и при катастрофах. Благодаря сохранности в незамороженном виде препарат АТ-300 может применяться при относительно малых затратах на хранение и транспортировку службами МЧС, МВД и МО. Он более доступен при оказании как экстренной, так и плановой медицинской помощи.

За счет использования препарата АТ-300 будет сокращена потребность в донорской крови, компонентах и препаратах крови при оказании хирургической помощи, возмещении акушерской кровопотери, проведении инфузионно-трансфузионной терапии в реанимации, при лечении шоковых состояний, черепно-мозговой травмы, политравмы, полиорганной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома взрослых, жировой эмболии, ишемических и гипоксических состояний различной этиологии.

На базе препарата АТ-300 будут разработаны принципиально новые технологии ангиологической помощи при облитерирующих заболеваниях сосудов: острой ишемии конечностей, что позволит значительно отсрочить и уменьшить частоту ампутации пораженных конечностей;

Применение даже малых доз препарата АТ-300 (100 - 200 мл на инфузию) повысит эффективность лечения постинфарктных и постинсультных состояний, диабетической ангиопатии и ретинопатии, а также заболеваний, обусловленных нарушением почечного кровотока.

Использование АТ-300 расширит возможности лечебно-диагностических процедур при регионарной перфузии, лаваже легких, эндоскопических хирургических вмешательствах, промывании гнойных ран брюшной и других полостей,

Создаваемый в ИП и внедряемый газопереносящий кровезаменитель АТ-300

Конфиденциально

превосходит по своим физико-химическим, биологическим и потребительским характеристикам существующий российский аналог Перфторан, который является пока единственным в мире коммерчески доступным разрешенным для клинического применения газопереносящим кровезаменителем на основе субмикронной эмульсии перфторуглеродов.

**Продукт №2** (ПФСд- эмульсия перфторорганических соединений биоэквивалентная фармацевтическому препарату Перфторан)

**Перфторан** разрешён к медицинскому применению в 1996 году. За 12 лет применения доказана безопасность и определены области наиболее эффективного использования. Имеет недостатки, связанные с особенностями технологии производства и хранения препарата. В настоящее время производится пока только на лабораторных установках в малом количестве в объеме 5тонн. По этой причине было принято решение до создания производства АТ 300 запустить промышленное производство ПФСд биоэквивалентного Перфторану. Технологическое оборудование, применяемое для производства АТ 300 аналогично оборудованию для производства ПФСд.

## **2. Ожидаемый результат и преимущества:**

### **Продукт №1 (АТ 300)**

- содержит более быстро выводящуюся из организма композицию перфторуглеродов, обладающую рентгеноконтрастными свойствами;
- вместо неионогенного эмульгатора проксанола содержит природные фосфолипиды;
- сохраняется более года при +4 °С в незамороженном состоянии;
- выдерживает тепловую стерилизацию в составе готовой лекарственной формы;
- более продолжительное время циркулирует в кровотоке;
- на меньшее время задерживается в клетках ретикуло-эндотелиальной системы;
- необходимо малое время подготовки к использованию, так как препарат не замораживается при хранении.
- При этом АТ-300 имеет все те же позитивные качества, что и Перфторан, отличающие его от препаратов и компонентов донорской крови:

Конфиденциально

- совместим с кровью независимо от ее резус фактора и групповой принадлежности;
- в 1,5-2 раза сокращает потребность в донорской крови и ее компонентах,
- обеспечивает противоишемическую и противогипоксическую защиту тканей и позволяет существенно отсрочит использование эритроцитарной массы и уменьшить потребность в ней;
- многократно ускоряет, будучи введенным в кровоток, перенос кислорода и углекислого газа;
- улучшает доставку кислорода к тканям на фоне достаточно высокого уровня гематокрита и ненарушенной функции эритроцитов;
- активизирует региональный кровоток и микроциркуляцию, особенно при наличии спазма сосудов и отека тканей;
- активизирует детоксикационную функцию печени;
- обладает противовоспалительным действием;
- способен переносить гидрофобные лекарственные препараты, потенцируя и увеличивая длительность их фармакологического эффекта;
- связывает липофильные токсины, уменьшает их токсическое действие;
- возможны организация промышленного производства, создание запасов и транспортировка в любых объемах.

#### Продукт №2 (ПФСд)

Биоэквивалентен Перфторану, который представлен на рынке, но промышленного производства в России нет, в случае появления такого производства, препарат будет значительно дешевле Перфторана.

### **3. Описание продукта и рынка.**

Динамичное развитие высокотехнологичных медико-биологических технологий - это неизбежное требование современной цивилизации, нашедшее свое отражение в приоритетном национальном проекте «Здоровье».

В настоящее время в России в год заготавливается около 2 млн. литров консервированной крови (2000 т в год), что составляет менее 50 % от фактической потребности в крови и кровезаменителях. Примерно 94 % заготовленной крови идет на переработку для получения компонентов и препаратов крови. Около 4-5 % консервированной крови бракуется.

Альтернативу донорской крови могут составить искусственные кровезаменители, обладающие способностью транспортировать газы крови,

Конфиденциально

прежде всего, кислород и углекислый газ. По сравнению с донорской кровью кровезаменители имеют ряд преимуществ: они не требуют групповой совместимости, свободны от инфекций, обладают длительным сроком годности, что позволяет запасать их в больших количествах и при необходимости использовать немедленно. В настоящее время создание кровезаменителей-переносчиков кислорода ведется в двух основных направлениях: на основе а) модифицированного гемоглобина и б) эмульсий перфторуглеродов. В каждом из этих направлений есть свои достижения и свои проблемы.

Синтетические газотранспортные заменители крови на основе эмульсий перфторуглеродов Перфторан (выпускаемый ОАО «НПФ Перфторан», Пущино) представлен на фармрынке в чрезвычайно ограниченных объемах до 5 т в год. Перфторан занимает на рынке менее, чем 0.15% от фактически заготавливаемой крови, тогда как только для удовлетворения платежеспособных официальных заявок на Перфторан необходимо было бы увеличить производство до 30-40 т в год. Разрешен, но до сих пор не производится препарат «Геленпол» на основе полимеризованного гемоглобина человека. Геленпол по существу не является синтетическим продуктом, его выпуск жестко лимитирован наличием донорской крови.

По официальным данным потребность в газопереносящих кровезаменителях составляет в среднем 400 доз на 100 коек хирургического и гинекологического профиля. В частности, потребность только в ЛПУ Санкт-Петербурга составляет 150000 доз.

Создание кровезаменителей на основе модифицированного гемоглобина реализует идею моделирования естественного транспорта кислорода эритроцитами. Проблемы, возникающие при введении искусственного гемоглобина в кровяное русло (распад тетрамерных молекул гемоглобина на токсичные субъединицы; низкая кислородная емкость раствора гемоглобина; возникновение спазма сосудов вследствие связывания оксида азота, активация прооксидантных систем, нефро-, нейро-, гепато- и кардиотоксичность), благодаря применению современных биотехнологий, частично удалось решить. Результатом этих разработок стало создание кровезаменителей: Hemopure™ (Biopure Corporation, Cambridge, USA), Hemolink™ (Hemosol Incorporated, Toronto, Canada), Геленпол (Российский НИИ гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия) и др. Однако при этом по-прежнему актуальна проблема поиска подходящего источника гемоглобина, так как гемоглобин, полученный из крови человека или крупного рогатого скота, не удовлетворяет требованиям безопасности, предъявляемым к кровезаменителям. В последние годы интенсивно ведутся разработки по созданию искусственного гемоглобина с использованием культуры гриба

Конфиденциально

*Aspergillus niger* и бактерии *Escherichia coli*. в качестве источника белка. Полученный таким способом гемоглобин свободен от опасных инфекций, но остается открытым вопрос о его иммунологической совместимости. Кроме того, использование дорогостоящих биотехнологий для производства кровезаменителей на основе генетически модифицированного рекомбинантного гемоглобина определяет их высокую стоимость и делает их применение малоперспективным в странах с низким бюджетом здравоохранения.

Другое направление разработки кровезаменителей-переносчиков кислорода - создание газотранспортных сред на базе эмульсий перфторуглеродов (полностью фторированных соединений углерода). Производство перфторуглеродов является сравнительно недорогим. Они могут быть произведены для медицинских целей в значительных количествах, что делает кровезаменители на их основе довольно привлекательными в коммерческом отношении. В основе использования перфторуглеродов в качестве газотранспортных сред лежит их уникальная способность растворять большие объемы газов ( $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $NO$ ,  $CO$ ), которая сочетается с абсолютной химической инертностью этих соединений и не способностью подвергаться каким-либо метаболическим превращениям. Однако, как выяснилось в последние 20 лет, химическая и метаболическая инертность перфторуглеродов не обуславливает их биологическую инертность и полную безопасность. В настоящее время синтезировано множество перфторорганических соединений. Однако в чистом виде они не могут быть введены в кровяное русло, поскольку, будучи неполярными соединениями, не смешиваются с водой, обладают высокой плотностью и вязкостью (Geyer R.P. - 1970). Для введения перфторуглеродов в состав инфузионных сред они должны быть измельчены до уровня наночастиц (порядка 100 нм) и представлять стабильную эмульсию. Диспергирование до наноразмерного уровня – получение тонкодисперсных эмульсий обеспечивается подбором эмульгаторов – поверхностно-активных соединений (Проксанол-268, Плурионик F-68, фосфолипиды из сои или яичного желтка) (Reiss J.G. - 1995) и использованием современных экстраузионных гомогенизаторов высокого давления. В результате эмульсии перфторуглеродов приобретают форму шара, ядром которого является перфторуглеродная фаза, растворяющая в себе газы крови, а поверхность образует тонкий адсорбционный слой эмульгатора.

Разработка кровезаменителей на основе эмульсий перфторуглеродов в разных странах мира ведется, начиная с 1966 года. Наибольшее распространение при конструировании кровезамещающих эмульсий получили следующие перфторорганические соединения (ПФОС): перфтордекалин (ПФД), перфтортрипропиламин (ПФТПА), перфторметилциклогексилпиперидин

Конфиденциально

(ПФМЦП), перфтортрибутиламин (ПФТБА), бромированные ПФОС типа перфтороктилбромида (ПФОБ) и ряд других.

Выбор ПФОС определяется соотношением их кислородной емкости, периодом полувыведения из организма, способностью образовывать стабильные эмульсии с биологически приемлемым эмульгатором, длительностью задержки в тканях организма, давлением насыщенного пара (влияющим на целостность и функционирование легких).

Основные проблемы, которые приходится решать разработчикам данного вида кровезаменителей, касаются следующих аспектов:

- подбор состава перфторуглеродной фазы, который обеспечивал бы оптимальное соотношение перечисленных параметров;
- выбор поверхностно-активных веществ, надежно обеспечивающих стабильность эмульсии при хранении и в кровотоке, не обладающих токсичностью и не вызывающих в составе адсорбционного слоя активации комплемента в крови;
- создание технологий, позволяющих производить тонкодисперсные калиброванные наночастицы эмульсии с минимальным распределением по размерам;
- минимизация побочных эффектов, связанных с инфузией кровезаменителей.

В таблице 1 приведены сведения о перфторуглеродных газопереносящих кровезаменителях, созданных за последние 30 лет.

Таблица 1

Состояние проблемы разработки кровезаменителей на основе перфторуглеродов (по данным Kim H.W., Greenburg A.G. *Artificial Organs*, 2004, 28 (9), 813-828).

Наименование Препарата	Разработчик/ производитель	Вид ПФОС	стадия исследований-внедрения
Fluosol DA™	Green Cross Corp.(Osaka, Japan)	Perfluorodecalin, Perfluoropropylamine	Одобен для клинического применения в 1985 г, в области ангиопластики в 1989 г. Снят с рынка в 1994 г (нестабильность, частота реакции).



Конфиденциально

<b>Oxygent®</b>	<b>Alliance Pharmaceutical Corp. (San Diego, CA, USA)</b>	<b>Perfluorooctyl bromide (perflubron)</b>	<b>Фазы II/III клинических испытаний (приостановлены в 2002 г - официальная причина дефицит финансирования)</b>
<b>S-9156</b>	<b>Sonus Corp. (Seattle, WA, USA)</b>	<b>Dodecafluoropentane (DDFP)</b>	<b>Доклинические испытания</b>
<b>PHER-02</b>	<b>Sanguine Corp. (Pasadena, CA, USA)</b>	<b>Similar to Fluosol DA</b>	<b>Доклинические испытания</b>
<b>Perftoran™</b>	<b>ИТЭБ РАН/ОАО НПФ Перфторан (Пушино, Россия)</b>	<b>Perfluorodecalin, Perfluoromethyl-cyclohexylpiperidin</b>	<b>Разрешен к широкому клиническому применению МЗ РФ (1996), с 1999 г на Украине и в Казахстане.</b>
<b>Oxycyte PFC</b>	<b>Synthetic Blood International (Kettering, OH, USA)</b>	<b>N/A</b>	<b>Доклинические испытания</b>
<b>Oxyfluor</b>	<b>HemaGen (St. Louis, MO, USA)</b>	<b>Perfluorodichlorooctane</b>	<b>Доклинические испытания</b>

Как ясно из представленной таблицы, идея разработки газопереносящего кровезаменителя продолжает быть привлекательной для многих исследователей. Прежде всего это обусловлено тем, что в таком препарате все компоненты не биологического происхождения, ПФОС химически и метаболически инертны, при трансфузии исключается перенос инфекции, эмульсии ПФОС могут быть универсально введены любому реципиенту.

Конфиденциально

(независимо от антигенной специфичности), возможно промышленное производство. Однако оказалось, что физико-химические и технологические требования к эмульсиям ПФОС трудно совместимы с биологическими: стабильные эмульсии образовывали ПФОС, недопустимо долго задерживающиеся в клетках ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), наиболее эффективные эмульгаторы токсичны, жесткие режимы диспергирования и стерилизации разрушали ПФОС или структуру эмульсий.

Первый коммерческий препарат эмульсии ПФОС Fluosol-DA был создан в конце 1970-х на фирме «Green Cross Corp.» в Японии, где прошел клинические испытания более чем на 600 больных, был разрешен FDA по отдельным протоколам в США. Но вследствие ряда недостатков: необходимости хранения в замороженном виде, малой стабильности после размораживания (несколько часов), «недружественного способа применения» (перед инфузией размороженную эмульсию требовалось смешивать еще с двумя компонентами) и высокой реактогенности у лиц европеоидной расы, Fluosol-DA был снят с производства более 20 лет тому назад. Тогда же были разработаны базовые требования к газопереносщим кровезаменителям на основе ПФОС. Согласно этим требованиям для обеспечения высокой кислородной емкости (КЕ) эмульсии должны содержать высокие концентрации ПФОС при сохранении низкой вязкости; ПФОС должны быстро выводиться из организма; в качестве ПАВ рекомендовалось использовать фосфолипиды, но не полаксомеры; эмульсия должна долго удерживаться в кровотоке и не вызывать иммунных реакций; размер частиц эмульсии не должен превышать 0,1-0,2 мкм; препарат должен выдерживать тепловую стерилизацию и храниться в незамороженном виде. Частично и наиболее полно эти требования воплощены фирмой Alliance Pharm. Corp. (США) в препарате Охугент, который представляет эмульсию, сохраняющуюся без замораживания, стабилизированную фосфолипидом, содержащую 30 об.% перфтороксилбромида (липофильного не истинного ПФОС с полупериодом выведения из РЭС 7 дней. Почти идеальный Охугент прошел 2 фазы многоцентровых клинических испытаний и 5 лет тому назад снят с 3-й фазы. Совершенствование Охугент и создание новых препаратов продолжают в США, Франции, Великобритании и Китае. Не менее серьезные работы в области разработки искусственных кровезаменителей на основе перфторуглеродов ведутся и в Японии. Так, в Division of Biophysics, Research Institute for Electronic Science, Hokkaido University (Sapporo) с помощью технологии высокого давления была создана новая перфторуглеродная эмульсия NEO-PFC, обладающая большей способностью к растворению O<sub>2</sub>, по сравнению с созданным ранее Fluosol-DA (Sakanoue J, Tamura M, Fukushima S. et al - 2001, Japan). Препарат находится на стадии доклинических исследований.

Конфиденциально

Однако, согласно представленной в литературе и интернете информации (Kim H.W. & Greenburg A.G. -2004; R.Winslow 2006), единственным перфторуглеродным кровезаменителем, прошедшим все фазы клинических испытаний и разрешенным для медицинского применения является Российский препарат 'Перфторан', созданный в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН. В настоящее время Перфторан зарегистрирован в России (Рег. удост. Р 001962/01-2002 от 24.12.2002), на Украине (Рег. удост. UA/2558/01/01) и в Казахстане (Рег. удост. РК-ЛС-5-006802). Препарат защищен Российским патентом (2206319, от 20.07.2003) и патентом США (Patent No.: US 6,562,872 B1. Date of Patent: May 13, 2003). Оба патентообладателем этих патентов является ОАО «НПФ Перфторан».

Перфторан содержит 10 об.% эмульгированных ПФОС, стабилизированных полаксомером проксанолом П268 в изотоническом водно-солевом растворе. Важнейшие особенности перфторана - высокая степень дисперсности и узкое распределении частиц: при среднем размере 0,06 - 0,07 мкм отсутствуют крупные частицы более 0.14 мкм. Однако его необходимо хранить в замороженном виде. Нарушение условий хранения, транспортировки или размораживания приводит к изменению структуры и укрупнению частиц и, как следствие, к повышению опасности развития побочных реакций и снижению эффективности препарата. Согласно Инструкции по медицинскому применению Перфторана, утвержденной Минздравом РФ в декабре 2002 г. для сохранения субмикронного размера частиц препарат следует хранить в замороженном состоянии при температуре от -4°C до -18°C (до 3 лет). В размороженном виде препарат можно хранить в холодильнике при температуре +4°C не более 2-х недель (мы полагаем, что не более 5 дней). Размораживать перфторан рекомендуется при комнатной температуре. После размораживания препарат необходимо осторожно встряхнуть (!) до полной однородности состава, а перед инфузией - согреть до +21 ÷ +23°C. Число повторных размораживаний/замораживаний лучше минимизировать до 2-3. Повторное замораживание необходимо проводить в те же сутки, когда произошло размораживание. Пригодный для использования препарат после размораживания и легкого взбалтывания должен представлять опалесцирующую относительно прозрачную гомогенную жидкость белого цвета с голубоватым оттенком, без видимых глазом неоднородностей, без налета на стенках флакона, без осадка, без запаха. «Препарат не пригоден к использованию в случае: 1. Расслоения эмульсии (наличия прозрачных маслянистых капель, оседающих на дно даже после взбалтывания); 2, Появления белого осадка на дне флакона. Запрещается: 1.Сильно трясти размороженный препарат; 2. Размораживать препарат при температуре выше +30°C; 3. Хранить при температуре ниже -18°C».

Конфиденциально

В клинике Перфторан применяется согласно Инструкции «в качестве противошокового и противоишемического средства,.. кровезаменителя с газотранспортной функцией при:

- острой и хронической гиповолемии (травматическом, геморрагическом, ожоговом и инфекционно-токсическом шоке, черепно-мозговой травме, операционной и послеоперационной гиповолемии,
- нарушении микроциркуляции и периферического кровообращения (изменении тканевого метаболизма и газообмена, гнойно-септическом состоянии, инфекции, нарушении мозгового кровообращения, жировой эмболии),
- регионарной перфузии, лаваже легких, промывании гнойных ран брюшной и других полостей,
- для противоишемической защиты донорских органов (предварительная подготовка донора и реципиента).

Приведенные сведения демонстрируют широкий спектр показаний для применения кровезамещающих эмульсий, гораздо шире, чем только для восполнения кровопотери. Анализ экспериментальных и клинических данные позволяют сделать заключение, что влияние эмульсий ПФОС на газообмен является результатом реализации нескольких механизмов, среди которых прирост кислородной емкости далеко не главный фактор. Перечислим эти механизмы. При органическом или функциональном сужении сосудов величина гематокрита в них может снижаться до нуля из-за несоразмерности эритроцитов, имеющих диаметр порядка 7 мкм тогда, как частицы эмульсии ПФОС размером менее 100 нм легко проходят через сосуды сечением 1 мкм, обеспечивая тем самым 3-кратное увеличение доставки O<sub>2</sub>. Захват и отдача O<sub>2</sub> частицами ПФОС (физический процесс) происходят в 10 раз быстрее, чем в эритроцитах (химическое связывание O<sub>2</sub>). Наноразмерность и на 3-4 порядка большее число частиц в единице объема эмульсии ПФОС по сравнению с количеством эритроцитов в крови создают на порядок большую, чем у эритроцитов обменную поверхность. Поэтому даже при 10-кратном разведении участвующая в газообмене поверхность эмульсии сопоставима с таковой у эритроцитов цельной крови. Наконец, эмульсия ПФОС, будучи активным сорбентом, освобождает поверхность эритроцитов от сорбированных пептидов (в том числе от эндотоксинов) и нейтральных липидов, что вместе с модификацией мембраны (растворяющимся в липидном бислое перфтордекалином) повышает «эластичность» как бислоя, так и белок-липидных контактов. В результате повышается деформируемость (эластичность) эритроцитов и их прохождение через суженные сосуды. В кровотоке частицы эмульсии ПФОС могут образовывать «кислородные каналы

Конфиденциально

типа жемчужных нитей», проводимость O<sub>2</sub>, по которым в 20 раз выше, чем по окружающей их плазме. Наряду с этим происходит модификация мембран клеток эндотелия сосудов и выстилки легочных альвеол, что ускоряет потоки липофильных газов (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> и NO) через эти структуры и в легких, и в периферических тканях. Высокая растворимость CO<sub>2</sub> в ПФОС обуславливает повышение pCO<sub>2</sub> в крови, и это неизбежно сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина вправо, то есть благоприятствует отдаче O<sub>2</sub> в тканевом русле кровотока. В целом присутствие эмульсии ПФОС ускоряет эстафетный перенос кислорода в системе «альвеолы - капилляры легких – эритроциты - тканевые капилляры - ткань».

Одновременно каждая частичка эмульсии выполняет роль гидрофобного нанореактора, в котором концентрируются NO и O<sub>2</sub>, что примерно в 8000 раз активизирует образование S-нитрозотиолов, ответственных за вазодилатацию. В результате увеличивается просвет прекапиллярных артериол и количество функционирующих капилляров, возрастает периферический кровоток и микроциркуляция.

Таким образом, ряд физико-химических свойств эмульсии ПФОС существенно облегчает газообмен. В результате эмульсия ПФОС может функционировать не только вместо эритроцитов, но, прежде всего вместе с ними, выполняя роль своеобразного усилителя и ускорителя в переносе газов. Величину вклада каждого из перечисленных механизмов в переносе газов и массообмене в присутствии эмульсий ПФОС в кровотоке еще предстоит оценить.

Следует отметить, что позитивная динамика кровотока особенно заметна у больных, имеющих хроническое поражение сосудов и получивших 2-3-кратные инфузии эмульсии ПФОС в малых дозах от 100 до 200 мл. Причем длительность вазодилатирующего (гемодинамического) эффекта длится 3—6 месяцев.

Сопоставление выработанных международным сообществом специалистов требований со свойствами Перфторана свидетельствует о наличии ряда существенных недостатков у Перфторана, которые ограничивают его применение в клинической практике. Во-первых, малая стабильность препарата. Перфторан длительно хранится только в замороженном виде. Это накладывает жесткие ограничения на условия транспортировки, хранения, размораживания и оттаивания. При нарушении одного из перечисленных компонентов происходит нарушение структуры наночастиц, которое чревато резким повышением вероятности развития аллергических и анафилактических реакций. Во-вторых, в составе Перфторана используется в качестве эмульгатора Проксанол П268 (блок-сополимер полиэтиленоксида и полипропиленоксида), который, как полагают большинство исследователей ответственен за развитие

Конфиденциально

нежелательных гемодинамических, аллергических и анафилактических реакций. Таким образом, и состав, и физико-химические свойства нанодисперсии ПФОС в Перфторане оставляют возможность для развития побочных реакций, хотя и с меньшей частотой и вероятностью, чем при введении Fluosol DA, производимого ранее в Японии, но достаточно большой, чтобы у значительного круга специалистов вызвать отторжение и негативное отношение к препарату, несмотря на его огромную и многостороннюю фармакологическую эффективность. Считается, что основной механизм этих реакций запускается неспецифической активацией системы комплемента крови. Исходя из изложенного Перфторан надо применять там где за прошедшие годы доказана его наибольшая эффективность и безопасность.

Именно на ликвидацию этих проблем, ограничивающих внутрисосудистое использование газопереносящего кровезаменителя на основе наноразмерных эмульсий ПФОС, направлена настоящая инновационная программа (ИП). Выполненные нами разработки по новому составу газопереносящего кровезаменителя базируются на использовании более совершенной рецептуры ПФОС, имеющих меньшие сроки задержки в организме, чем ПФОС, входящие в состав Перфторана. В новом препарате, называемом АТ-300, не используется Проксанол, вместо него роль эмульгатора выполняют фосфолипиды и масла. Благодаря этому стабильность нанодисперсии в АТ-300 повышена до такого уровня, что нет необходимости замораживать препарат для сохранения его структуры. При этом конечная лекарственная форма выдерживает тепловую стерилизацию. Благодаря использованию фосфолипидов вместо Проксанола и повышению стабильности жидкофазной нанодисперсии резко уменьшается вероятность развития побочных реакций (основного ограничителя в расширении применения Перфторана). Новые варианты рецептуры и способ получения газопереносящего кровезаменителя АТ-300 защищены в 2005 году Российским патентом и международной патентной заявкой.

В перспективе возможны разработка и создание на базе препарата АТ-300 нового ряда специализированных нанодисперсных препаратов целевого назначения, предназначенных для ангиологии, трансплантологии, кардиоплегии, эндоскопической хирургии и диагностики, для местного внутритканевого введения, для лечения вирусных гепатитов и детоксикации организма.

#### **4. Требования к ресурсам (опыт)**

По изложенному направлению участники инновационной программы имеют опыт разработок, экспериментальных и клинических испытаний,

Конфиденциально

осуществляемых в рамках Межведомственной Целевой комплексной научно-технической программы ОЦ 042, соответствующих программ Минздрава, отдельных НИР и НИОКР, ЛОТов по нанотехнологии, Госзаказов по созданию новой медицинской техники, а также новых инфузионных препаратов. В коллектив участников ИП программы входят авторы патентов на Перфторан и новый газопереносящий кровезаменитель АТ-300 и способы их получения. Имеется опыт организации лабораторного и пилотного производства кровезаменителей, наладки технологического процесса, контроля качества на этапах производства и конечной продукции, сертификации препаратов, организации и проведении доклинических и клинических испытаний и их мониторинга, а также опыт клинического применения газопереносящих сред на основе перфторуглеродов.

Коллектив участников ИП включает ведущие клинические и научно-исследовательские учреждения страны, объединяет высококвалифицированных медицинских специалистов различного профиля, химиков, биофизиков, биохимиков, патофизиологов, технологов.

## **Финансирование и партнеры и контрагенты**

### **5.1 Финансирование**

Предполагаемый объем инвестиций по проекту 980 000 000 руб.

Приложение №3

### **5.2 Перечень существующих или потенциальных стратегических партнеров и контрагентов**

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пущино – наукоград Московской области);

ФГУ РНИИ гематологии и трансфузиологии Росздрава (Санкт-Петербург);

Российская Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова (Санкт-Петербург).

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН (Москва)

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования;

Самарский государственный аэрокосмический университет им. С.П.Королева

Институт биоорганической химии РАН (Москва)

ЗАО «Медполимер» (Санкт-Петербург).

Конфиденциально

## **5. Финансовый прогноз**

Срок окупаемости вложенных средств – 33 месяца. Приложение №11

## **6. Продукт:**

### **Продукт №1 (АТ 300)**

Препарат АТ300 представляет собой нанодисперсную эмульсию, содержащую в основном быстро выводимые из организма перфторуглероды (перфтордекалин, перфтороктилбромид, фожалин) изотоническом водном растворе. Стабилизатором эмульсии являются фосфолипиды в сочетании с масляными алдьювантами. находится в изотоническом водном растворе, изоосмотичном плазме крови. Препарат стерилизуется тепловой обработкой, стерилен, апирогенен. Имеет сниженную по сравнению с Перфтораном и другими аналогами реактогенность. Представляет молочно-белую с легким желтоватым оттенком гомогенную без осадка жидкость, которая хранится без замораживания в течение 18 месяцев при +4°C. Перед употреблением препарат необходимо согреть до 24-28°C. Препарат совместим с кровью в любых соотношениях. Совместимость с другими препаратами в одной системе, шприце, АИКе следует специально исследовать. Для инфузионного введения препарата используется любая полимерная одноразовая магистраль.

Основные показания, по которым будет проведено экспериментальное испытание эффективности и на которые будут направлены первые фазы клинических испытаний: использование в качестве кровезаменителя для возмещения острой кровопотери, лечения ишемических состояний прежде всего ишемии головного мозга, нарушений регионарного и системного кровотока, изменений тканевого метаболизма и газообмена.

Новое изделие включают в себя:

Газопереносящий нанодисперсный кровезаменитель, представляющий собой эмульсию, содержащую 5 или 10 объемных процентов перфторуглеродов. Эмульсия расфасована в стеклянные флаконы по 50, 100, 200, 400 мл, закупоренные резиновой пробкой с алюминиевым колпачком под обкатку. Препарат стерилен, апирогенен.

Наряду с указанным изделием будет представлено описание структуры, свойств, существа и основных элементов механизма действия препарата, его фармакокинетики и фармакодинамики, условий хранения и транспортировки, методики применения при внутрисосудистом введении. В инструкции будут также указаны основные показания, противопоказания, предосторожности, которые необходимо соблюдать при работе с эмульсионными формами, особенности употребления, выполнения биологической пробы, возможны



Конфиденциально

осложнения и способы их предупреждения и купирования.

Все основные характеристики препарата, способы определения подлинности, состава и качества, описание упаковки и прочих характеристик будут описаны в досье (включающем результаты технологических, физико-химических, биологических испытаний, оценку безопасности и эффективности на патофизиологических моделях), в проектах временных фармакопейных статей предприятия на компоненты и препарат в целом и в краткое описание технологии получения – вся эта документация представляется в Фармкомитет.

Описание технологического процесса и оборудования для производства препарата разработчики представляют для проектирования и создания опытного, а затем пилотного участка.

Для организации 1 фазы клинических испытаний наряду с указанной документацией представляются образцы наработанного для испытаний препарата, инструкция для врачей, согласованный разработчиками и клиницистами протокол клинических испытаний по установленным показаниям, определяются организации или специалисты, осуществляющие мониторинг испытаний, регистрацию побочных нежелательных эффектов и обработку полученных данных.

## **Продукт №2 (ПФСд биоэквивалентен Перфторану)**

Перфторан представляет собой перфторуглеродную эмульсию для инфузий, отличающуюся от выпускаемого по ФСП 42-0086-3311-02 Перфторана более высокой калиброванностью - узким распределением при фиксированном меньшем среднем размере частиц в диапазоне 0.065- 0.07 мкм, вместо 0.05-0.15 мкм у традиционно выпускаемого Перфторана.

Перфторан – кровезаменитель с газотранспортной функцией, обладающий гемодинамическими, реологическими, мембраностабилизирующими, кардиопротекторными, диуретическими и сорбиционными свойствами. Предназначен для возмещения острой и хронической гиповолемии при травматическом, геморрагическом, ожоговом и инфекционно-токсическом шоке, черепно-мозговой травме, операционной и послеоперационной гиповолемии; для лечения нарушений микроциркуляции и периферического кровообращения (изменении тканевого метаболизма и газообмена, гнойно-септическом состоянии, инфекции, нарушении мозгового кровообращения, жировой эмболии); а также применяется при регионарной перфузии, лаваже легких, для промывания гнойных ран брюшной и других полостей; для противоишемической защиты донорских органов

Конфиденциально

(предварительная подготовка донора и реципиента).

Перфторан – прозрачная эмульсия с голубоватым оттенком. Значение pH препарата составляет 7,2 – 7,8. Физикохимический и биологический анализы проводятся в соответствии с ФСП 42-0086-3311-02 с указанными в настоящем регламенте дополнениями и модификациями.

Перфторан совместим с кровью и ее препаратами, раствором альбумина, антибиотиками, рентгеноконтрастными веществами, гормонами, антибластическими препаратами, низкомолекулярными солевыми плазмазаменителями (аминосолом, инфезолом, мафусолом, полиоксифумарином, маннитом).

Перфторан не совместим с оксиэтилкрахмалом и декстранами (полиглюкином, реополиглюкином) при смешивании *in vitro*. При необходимости указанные растворы вводят после окончания инъекции перфторана.

В состав Перфторана входят:

Перфтордеаклин цис – и трансформа	– 11,05-12,0 г
Быстрывыводящиеся липофильные перфторуглероды с общим содержанием углерода в молекуле в диапазоне C7-C10	- 1,001,95 г.
Перфтор-N-4-(метилциклогексил)-пиперидин и его изомеры	- 3,3-4,3 г
Медленновыводящиеся липофобные перфтортретичные амины с общим содержанием углерода в молекулу в диапазоне C11-C13	- 2,2-3,2 г.
Проксанол 268 1	– 4 г
Натрия хлорид (ФС 42-2572-95; ГОСТ 4233-77, х. ч.)	- 0,6 г
Калия хлорид (ГФ X, с. 362)	- 0,039 г
Магния хлорид (ГОСТ 4209-77 х. ч.)	- 0,019 г
Натрия гидрокарбонат (ГФ X, с. 430; ГОСТ 4201-89)	- 0,065 г
Натрия фосфат однозамещенный (ГОСТ 245-76, ч. д. а.)	– 0,02 г
Глюкоза (ФС 42-0004-00)	- 0,2 г
Вода для инъекций (ФС 42-2620-97)	- до 100 мл

## 7. Преимущества

Сравнительный анализ основных характеристик аналогичных и конкурирующих (замещающих) видов продукции.

Представленные в ИП разработки носят инновационный характер и сопоставительный анализ может быть проведен лишь с единственным аналогичным коммерческим препаратом Перфтораном. При этом в таблице не указаны общие, например, газотранспортные свойства, не отражены те характеристики по безопасности и эффективности, которые требуют

Конфиденциально

дополнительного проведения или завершения исследований. Приводятся точно установленные различия и планируемые контрольные параметры.

Сравниваемые характеристики	Сравниваемые препараты	
	АТ-300	Перфторан
Период полувыведения основных перфторуглеродных компонентов из организма	7, 14 и 60 дней	14 и 90 дней.
Период полувыведения из кровотока	12-24 часа	9-18 часов
Вид эмульгатора	Фосфолипид	Проксанол
Дисперсность, средний размер частиц	90-100 нм	65 -75 нм
Условия длительного хранения и транспортировки	В жидком виде при +4°С	В замороженном виде при -4 -18 °С
Время сохранности в жидком виде	18 месяцев	До 2 недель
Наличие рентгеноконтрастности	Присутствует	Отсутствует
Способ стерилизации	Стерилизуются компоненты и тепловая стерилизация готовой лекарственной формы	Стерилизуются компоненты и асептическое изготовление готовой лекарственной формы
Время подготовки к инфузии	10-15 минут	1,5 – 2 часа
Стоимость 1 литра	Планируется: 10000- 12000 руб.	Отпускная цена в аптеках: 26000 - 34000 руб.

Как видно из представленной таблицы, наряду с тем, что препарат АТ-300 имеет ряд очевидных конкурентных преимуществ. Он будет существенно проще в хранении, доставке и употреблении, и значительно дешевле, чем Перфторан (стоимость на который только за последние 4 года возросла более чем в 2, 5 раза).

При существующей потребности в газопереносящих кровезаменителях, внедрении и выход на фармрынок препарата АТ-300 является остро необходимой акцией, коммерчески прибыльным производством, имеющим выраженную социально-экономическую перспективу (увеличение доступности и расширение масштабов высокотехнологичных медицинских услуг)

Конфиденциально

**8. Этапы проектно-исследовательской разработки.****Продукт 1 (АТ 300)**

1. Завершение разработки и отбора рецептуры газопереносящего кровезаменителя нового поколения АТ-300
2. Создание опытного и пилотного участков для наработки и производства газопереносящего кровезаменителя нового поколения
3. Испытание стабильности, безопасности и эффективности газопереносящего кровезаменителя на патофизиологических моделях, максимально приближенных к клинической практике использования препарата, в сравнении с препаратом Перфторан.
4. Исследование реакций крови, органов, потенциально способных аккумулировать перфторуглеродные наночастицы, фармакокинетики и фармакодинамики нового препарата.
5. Подготовка и представление в Фармкомитет результатов испытаний, нормативной документации и досье на препарат для получения разрешения на 1 фазу клинических испытаний.
6. Разработка протоколов, инструкции для организации 1,2,3 фазы Клинических испытаний газопереносящего кровезаменителя.
7. Создание клинической лечебно-диагностической и научно-технологической базы для последующих проектов по расширению перечня препаратов - производных газопереносящей нанодисперсии перфторуглеродов и показаний по их применению.
8. Сертификация производственного участка и коммерческого продукта

**Продукт 2 (ПФСд)**

1. Лабораторное производство продукта ПФСд.
2. Проверка первичных биологических свойств
3. Проверка стандартности, сохранности качества
4. Разработка программы испытаний и наработка препарата
5. Исследование безопасности
6. Определение специфической активности
7. Клинические испытания

**9. Производственный процесс****Этапы выполнения продукт №1 (АТ 300):**

- приобретение, установка и освоение диагностического оборудования;
- заключение договоров с соисполнителями на выполнение технологических работ и разработок, создание опытного и пилотного

Конфиденциально

- участков, на наработку эмульсионной формы и на проведение доклинических испытаний;
- проектирование опытного участка; закупка оборудования и расходных материалов, комплектующих для подсобных устройств технологической линии опытного участка и сырья для изготовления газопереносящего кровезаменителя, установка, наладка, запуск в эксплуатацию;
  - закупка, установка и освоение недостающего аналитического оборудования и контрольно-измерительных приборов для контроля дисперсности и других показателей качества продукта, организация системы контроля процесса изготовления и качества продукта; составление технологических инструкций и обучение персонала;
  - наработка опытных партий газопереносящего кровезаменителя для физико-химических и биологических испытаний,
  - организация и проведение физико-химических и биологических испытаний по острой токсичности и эффективности, отбор оптимальной рецептуры и испытания по безопасности согласно GLP и по эффективности согласно Рекомендациям Фармкомитета на лабораторных моделях, изучение фармакокинетики и фармакодинамики препарата;
  - Подготовка документации на технологию получения АТ-300 для проектирования и организации пилотного участка, проектирование, реконструкция помещения, оснащение пилотного участка для производства АТ-300 согласно правилам GMP;
  - Обработка экспериментальных данных, подготовка досье на препарат подготовка документации для Фармакопейного комитета по описанию технологии и определению качества препарата. Разработка проекта временных фармакопейных статей на компоненты и препарат АТ-300, и проекта инструкции по его применению.
  - Представление досье по результатам доклинических испытаний на препарат АТ-300 для получения разрешения на 1 фазу клинических испытаний.
  - Разработка протоколов и организация проведения 1,2,3 фазы клинических испытаний.
  - Получения разрешения на широкое клиническое применение, производство коммерческого продукта
  - Проектирование технологии в масштабах производства
  - Закупка и в последствие монтаж оборудования на уже существующем заводе, производящий ПФСД.
  - Продвижение продукции на рынок и реализация ее

Конфиденциально

### **Этапы выполнения продукта №2 (ПФСд):**

- Разработка технических заданий. Подготовка и заключение договоров с ответственными исполнителями и руководителями учреждений, соисполнителями. Подбор персонала.
- Подготовка помещения. Закупка, монтаж, оборудования и приборов для исследований . Разработка лабораторного регламента, выпуск продукта ПФСд .
- Проведение исследований на идентичность ПФСд Перфторану:
  1. по сырью;
  2. по химсоставу;
  3. по физ. свойствам;
  4. Биоэквивалентность (включает в себя безопасность и специфическую активность)
    - Составление спецификации на сырьё и расходные материалы из расчёта на 1 кг ПФСд. Разработка технологии подготовки сырья для ПФСд по GMP. Подбор, закупка оборудования, проведение лабораторных испытаний .
    - Закупка сырья и расходных материалов для работы лабораторного участка ПФСд.
    - Организация клинических испытаний по определённым областям применения (порядка 3-х применений): кровопотеря, ишемические заболевания, противовоспалительная активность
    - Проведение и мониторинг клинических испытаний, сбор и обработка данных по 1,2,3 фазе клинических испытаний
    - Получения разрешения на широкое клиническое применение, производство коммерческого продукта
    - Проектирование технологии в масштабах производства
    - Проектирование завода
    - Строительство завода
    - Закупка и в последствие монтаж оборудования на заводе.
    - Продвижение продукции на рынок и реализация ее

### График производства работ –Приложение №12

### **10. Сырье и оборудовании, необходимые для реализации проекта.**

Перечень необходимых ресурсов на начальной стадии:

Конфиденциально

### **Оборудование:**

Гематологический анализатор типа Бэкман АсТ 8.

Анализатор белков и лекарственных средств типа ARRAY 360.

Анализатор частиц субмикронного диапазона от 3 нанометров до 3 микрон.

Спектрофотометр типа DУ 800.

Микроцентрифуга с охлаждением.

Лабораторная настольная центрифуга.

рН-метр с электродами

Биохимический анализатор крови (автоматический для малой лаборатории) азерный култер.

Газовый хроматограф с набором колонок и детекторы:

Плазменно и ионизационный детектор.

Электронзахватный.

Катарометр.

Анализатор газов в крови.

Гемоглобинометр.

Ионометр с набором селективных электродов (Калий, Натрий, Фтор, Хлор)

Криосканический осмометр.

Мембранный онкометр.

Реовискозиметр.

Тромбоэластограф.

Рефрактометр полуавтоматический.

Полиграф с многоцелевой ячейкой.

Жидкостный градиентный хроматограф с детекторами:

Спектрофотометрический детектор.

Амперометрический детектор.

Флюоресцентный детектор.

Рефрактометрический детектор.

Набор специальных колонок, сорбентов и предколонок.

Глюкометр.

Лактометр.

Набор для тонкослойной хроматографии липидов и фосфолипидов.

Транскутанный датчик кислорода.

Оксиметр с игольчатыми микроэлектродами для определения парциального давления кислорода в тканях.

Лекс-о-Кон (прибор для определения содержания кислорода в жидкостях).

Спектрофлюориметр.

Реактивы.

Метаболическая камера для мелких животных (2 штуки).

Электротермометры для животных.

Пикнометры.

Конфиденциально

Микроскоп лабораторий.  
Люминометр для анализа активной формы кислорода.  
Набор для анализа NO (окись азота).  
Регистрирующая видеокамера.  
Лабораторная рефрижераторная центрифуга (высокоскоростная).  
Наладка и запуск оборудования.  
Эндоскопическая видеоинформационная система EVIS EXERA-II серия 180 со специализированными видеоскопами и эндоскопами. Производитель Фирма Olimpus.

### **Сырье:**

Полностью фторированные органические соединения (ПФОС)  
C10F18; C9F21N; C12F23N; C8F17Br; C10F21Br.  
Вышеперечисленное сырье производится в России. (По нашей информации сырье также выпускается и в европейских странах).  
Эмульгатором ПФОС.  
Производитель Lipoid GmbH (Германия).  
Адьюванты к эмульгатору  
Очищенное масло сои (производитель Lipoid GmbH);  
Очищенное подсолнечное масло;  
Фармацевтическое касторовое масло.

## **11. Описание рынка и оценка конкуренции.**

### **12.1. Основные потребительские группы предложенных услуг и анализ их платежеспособности.**

Внедрение в клинику препарата АТ-300 позволит повысить масштабы отечественного производства перфторуглеродов и тем самым понизить стоимость нового газопереносящего кровезаменителя по сравнению с сегодняшней стоимостью Перфторана как минимум в 2 раза. Большая безопасность, простота хранения и подготовки к использованию препарата АТ-300 делают его более доступным для оказания плановой и экстренной высокотехнологичной медицинской помощи как по ургентным, так и по диагностическим и терапевтическим показаниям в реаниматологии и интенсивной терапии, общей хирургии, акушерстве, ангиологии, токсикологии, гепатологии.

Препарат будет более широко использоваться при оказании неотложной помощи, в том числе медицинскими подразделениями МЧС, МВД и МО, так как не требует определения индивидуальной совместимости с кровью и



Конфиденциально

потому может использоваться универсально для широкого круга больных и пострадавших на догоспитальном этапе при лечении шоковых состояний и кровопотери, как противоишемическое, противогипоксическое, кровезамещающее и детоксицирующее средство. При этом совращается, а в ряде случаев ликвидируется необходимость использовать дорогостоящие препараты и компоненты донорской крови, уменьшается длительность реанимационного периода, сокращаются сроки госпитализации и в ряде случаев удается сохранить жизнеспособность поврежденных и пораженных тканей и таким образом избежать высокотравматичных ампутационных операции.

Для применения нового препарата не требуется особого оборудования: нет необходимости использовать низкотемпературные морозильники, замораживатели и размораживатели. Нет необходимости соблюдения особых приемов и технологий при хранении и введении препарата, поэтому не потребуются значительных затрат на обучение персонала. Благодаря перечисленным факторам понижается стоимость оказания высокотехнологичной медицинской помощи, и препарат может применяться в непрофилированных клинических учреждениях и медицинских службах, включая скорую помощь и подвижные подразделения МЧС, МВД и МО. Он будет более доступен, чем препараты крови и Перфторан, для различных групп населения, нуждающегося в соответствующих медицинских услугах,

### **12.2 Прогноз конъюнктуры рынка заявленного сегмента медицинских услуг.**

Можно с уверенностью прогнозировать, что внедрение нового газопереносящего кровезаменителя на основе нанодисперсной эмульсии перфторуглеродов в клиническую практику при реализации данной ИП обеспечит ему с первых этапов поступления в аптечную сеть уникальное и приоритетное место на рынке медицинских услуг.

Превосходя Перфторан по стабильности, безопасности и иным потребительским характеристикам, препарат АТ-300 будет дешевле Перфторана, а главное реже может вызывать реакции индивидуальной непереносимости и побочные нежелательные осложнения. Последнее благоприятствует созданию более масштабного выпуска и применения препарата в клинике. Следует указать, что на сегодняшний день емкость только Российского рынка медицинских услуг и оплачиваемая потребность в газопереносящих кровезаменителях превосходят объемы предложения в 1000 и 10 раз соответственно (Г.А.Софронов, Е.А.Селиванов, 2004). Поэтому, несмотря на возможные конкурентные отношения АТ-300 и Перфторана, обоим этим препаратам в ближайшие десятилетия обеспечено широкое клиническое поле применения.

### **12.3. Ожидаемая доля претендента на рынке**

Конфиденциально

Ожидаемая доля претендента в общем объеме медицинских услуг по указанному направлению. Значимость предлагаемых медицинских услуг для экономического и социального развития Российской Федерации.

Медицинские услуги и технологии на основе применения газопереносящего кровезаменителя АТ-300 уже на начальном этапе внедрения займут 15-20% рынка, исходя из сегодняшнего потребления Перфторана. По мере наращивания производства и апробации АТ-300 по известным и новым показаниям в последующие 10 лет его доля достигнет порядка 50% - 80% среди других газопереносящих кровезаменителей, включая Перфторан и кровезаменители на основе полимерного модифицированного гемоглобина (которых пока на Российском рынке нет).

Значимость предлагаемых медицинских услуг для экономического и социального развития Российской Федерации состоит в продвижении отечественного здравоохранения к высокотехнологичным широкодоступным технологиям эффективной гемокоррекции, реанимационного пособия и в создании принципиально новых условия для лечения ишемических, гипоксических и токсических состояний, лежащих в основе патогенеза множества заболеваний, а не только при наличии кровопотери. Использование нового газопереносящего препарата обеспечит уменьшение смертности и значимо сократит контингент временно нетрудоспособного населения, ускорит терапию и реабилитацию при множестве видов ишемических и шоковых состояний, при политравме, краш-синдроме, полиорганной недостаточности, широком круге заболеваний сосудов, инфекционных и токсических поражений печени; открывает новые перспективы в эндоскопической и реконструктивной восстановительной хирургии, а также в развитии ультразвуковой, рентгенологической и эндоскопической диагностики.

Развитие новых медицинских технологий на основе применения газопереносящего кровезаменителя АТ-300 снизит материальные затраты на импортные дорогостоящие фармпрепараты, сократит сроки стационарного лечения

, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, тем самым уменьшит фармакологическую и финансовую нагрузку на лечебно-профилактические учреждения и население. С экономической точки зрения новый газопереносящий кровезаменитель на основе фторуглеродной нанодисперсии предполагают расширение отечественного химического производства и создания производственной основы для выпуска в России не только фторуглеродных, но и жировых эмульсий для инфузионно-трансфузионной терапии, а также будет способствовать созданию новых целевого назначения газопереносящих лекарственных средств, что внесет свой вклад в развитие здравоохранения и промышленности России.

Конфиденциально

#### **12.4. Перечень основных (потенциальных) конкурентов.**

Перечень основных (потенциальных) конкурентов, их доли на рынке.

В настоящее время конкурентом можно считать препарат Перфторан, выпускаемый ОАО «НПФ Перфторан». Как уже указывалось разработчики АТ-300 и ПФСд, были участниками программы и создателями препарата Перфторан. Именно поэтому при создании АТ-300 в полной мере были учтены недостатки состава, технологии, ограничения и риски, возникающие при использовании и производстве Перфторана. Поскольку АТ-300 является более приемлемым и безопасным препаратом, чем Перфторан, то выпуск и использование в клинической практике АТ-300 как минимум 10-кратно превысят таковые для Перфторана. На сегодняшний день емкость рынка и оплачиваемая потребность лечебно-профилактических учреждений и станций переливания крови в газопереносящем кровезаменителе превосходят производство Перфторана в 1000 и 10 раз соответственно. Поэтому в ближайшие десятилетия конкурентные отношения со стороны Перфторана едва ли скажутся существенным образом на внедрении ПФСд и АТ-300.

В США, по-видимому, близок к выходу в коммерческую реализации (завершение 3 фазы клинических испытаний отложено 5 лет тому назад) газопереносящий кровезаменитель Охугент (Alliance Pharmac. Corp.). Однако препарат является столь дорогостоящим, что даже в США возникли трудности с финансированием его испытаний. Притом, что Охугент имеет ряд недостатков, связанных с его составом, стабильностью структуры частиц эмульсии и необходимостью разведения при использовании, Alliance Pharmac. Corp и Фирма Baxter обещали выпустить Охугент на фармрынок еще в 1995. году. Однако после ознакомления американских специалистов в 1994 году с производством и структурой Перфторана, они приступили к совершенствованию структуры и технологии производства Охугент. Выпускаемый Alliance Pharmac. Corp сейчас препарат по дисперсности намного превосходит тот препарат, который они готовили к выпуску ранее. В чем заключаются реальные комплекс причин, задерживающих клинические испытания препарата Охугент установить по публикациям 2003-2007 гг не возможно. В любом случае даже при выходе Охугент на фармрынок, его стоимость в несколько раз превышает стоимость Перфторана (который более чем в 2 раза дороже, чем АТ-300), что конкурентно неблагоприятно для Охугент

Газопереносящие гемоглобиновые кровезаменители, такие как разрешенный, но все еще не выпускаемый в России «Геленпол» на основе полимерного человеческого гемоглобина и «Неморур», выпущенный в 2003 году американской фирмой «Biopure» на фармрынок Южной Африки, имеют свою фармнишу, и при существующей емкости рынка пока не могут составить конкуренцию фторуглеродным кровезаменителям.

Конфиденциально

Приоритет разработок подтвержден патентами Российской Федерации и международными патентами.

## **12. Клиент**

Основные потребители нового газопереносящего кровезаменителя – медицинские учреждения Росздрава, многопрофильные лечебно-профилактические учреждения, станции переливания крови, станции скорой помощи, ведомственные медицинские подразделения МСЧ, МВД и МО.

## **13. Маркетинговая стратегия**

Первоначально на рынок выйдет продукт – ПФСд. Цена абсолютного аналога Перфторана составит на 30-40% меньше, таким образом на рынке полностью будет доминировать наша продукция, в последствии в значительной степени АТ-300 потеснит и ПФСд.

Прогноз продаж (Приложение №4)

Бюджет продаж (начисление выручки) – Приложение №5

### **Дистрибуция**

Сбыт через государственные органы, частные клиники.

## **14. Управление , сотрудники, вознаграждение**

Приложение №1

## **15. Экологические риски.**

Экологических рисков нет

## **16. ПРОГНОЗ И СВОД ПО ПРОЕКТУ**

Общая сумма затрат на завершение НИОКР -191 000 000,00 рублей (Приложение №2)

Сумма инвестиций составляет -980 000 000,00 рублей (Приложение №3)

Прогноз затрат по проекту (Приложение №6)

Калькуляция себестоимости продукции АТ 300 и ПФСд (Приложение №7)

## **17. Прогнозы прибыли**

ФОРМА ПРИБЫЛИ И УБЫТКИ (Приложение №8,11)

## **18. Прогноз денежных потоков и потребность в капитале**

ФОРМА ДВИЖЕНИЯ ДЕНЕЖНЫХ СРЕДСТВ (Приложение №9,10)