

**PROYECTO FINAL DE INGENIERÍA**

**SUSTITUCIÓN DE IMPORTACIONES: TRASTUZUMAB**

**Bradach, Valeria – LU122981**

Ingeniería Industrial

**Casasola, Natacha Alexandra – LU120237**

Licenciatura en Biotecnología

Tutor:

**Dopazo, Sergio Aníbal, UADE**

**Marzo 18, 2014**



**UNIVERSIDAD ARGENTINA DE LA EMPRESA**  
**FACULTAD DE INGENIERÍA Y CIENCIAS EXACTAS**

## Tabla de contenido

1 – Introducción.....	4
1.1–Antecedentes generales:.....	4
1.2– Propósitos.....	5
1.3 Objetivos.....	6
2. -Análisis del sector industrial.....	7
2.1Visión estratégica de la industria de anticuerpos monoclonales en el mundo.....	7
2.2 Visión estratégica de la industria de anticuerpos monoclonales en Argentina.....	8
2.3 Gestión MAB en Salud Publica, prepagas y Obras sociales.....	9
2.4 FODA.....	11
2.5 Análisis Porter.....	14
2.7. Normativa para fabricación, ventas y exportación de IFA(Ingrediente farmacéutico activo)......	17
3. Mercados.....	18
3.1 Definición del mercado objetivo.....	18
3.2 – El consumidor final.....	19
3.3 Forma de comercialización.....	21
3.4 Demanda estimada.....	22
3.5 Precio.....	23
4.-Tecnología y técnicas de producción.....	24
4.1 Proceso productivo:.....	26
4.2 Listado de equipos.....	34
4.3 Materias primas e insumos.....	36
4.4 Planta de agua y Sistema de tratamiento de aire.....	38
4.5 Calidad.....	44
4.6 Seguridad e Higiene.....	46
4.7 Transporte del ingrediente farmacéutico activo al tercerista.....	49
5. Localización.....	54
6. Distribución de planta y layout.....	63
7. Recursos Humanos.....	64
7.1. Organigrama.....	64
7.2. Presupuesto de Personal.....	65
8 Sensibilización y análisis Económico-Financiero.....	66
8.1. Marco general para la sensibilización.....	66
8.2. Definiciones previas y supuestos generales.....	66
8.3. Inversión inicial.....	67
8.3.1 Presupuesto de equipos.....	68
8.3.2 Inversión Desarrollo.....	69
8.3.3 Inversión total.....	69
8.4. Costos operacionales y otros egresos.....	69

---

8.4.1 Costo Materias Primas .....	69
8.4.2 Costo de Insumos y Materiales .....	70
8.5. Costos Fijos .....	71
8.6 Punto de equilibrio .....	72
8.7 Ingresos por ventas:.....	72
8.8. Análisis económico financiero del Optimista.....	72
8.9. Análisis económico financiero del Pesimista.....	74
<u>8.10. Análisis de sensibilidad.....</u>	<u>76</u>
9. Conclusiones.....	79
10. Bibliografía .....	81
11. Anexos .....	83

## **1 – Introducción**

### **1.1–Antecedentes generales:**

La Industria farmacéutica está sufriendo el impacto de los medicamento de alto costo. Estos son un número reducido de medicamentos muy específicos y de alto precio que representan, para las obras sociales, prepagas y servicios de salud nacional o provincial, alrededor de un 40% de su presupuesto para satisfacer sólo las necesidades del 5% de sus subsidiarios.

Se estima que en una familia que no recibe el medicamento por algún sistema de salud, tanto público como privado, el desembolso representa entre un 30% y un 40% de los ingresos, haciéndolo inaccesible para la mayoría de la población.

Estos medicamentos son en su mayoría importados y fabricados por unos pocos laboratorios. Tanto el mercado monopólico como la importación repercuten en el precio de venta, una de las causas raíces de la problemática de los medicamentos de alto costo.

Un ejemplo a nombrar es el anticuerpo monoclonal Trastuzumab, utilizado como terapia adyuvante en el tratamiento contra el cáncer de mama.

El cáncer de mama es una problemática de interés nacional, entre todos los cáncer es el de mayor incidencia de muerte. A nivel mundial se detectan alrededor de 1.200.000 casos nuevos por año y 500.000 muertes. En Argentina mueren 5.500 mujeres por año y se diagnostican 19.000 casos nuevos.

Entre el 20 y el 30% de los tumores de mama presentan amplificación o sobreexpresión del protooncogen HER2/neu +, que es una de las tipologías más graves de la enfermedad por tener mayor ocurrencia de metástasis que el resto.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal utilizado en pacientes con cáncer de mama HER2/neu +. Fue el segundo anticuerpo monoclonal comercializado como medicamento, y el primero para el tratamiento del cáncer de mama. El uso principal del medicamento va dirigido a disminuir el riesgo de recidiva del tumor tras la cirugía.

Actualmente este medicamento es importado debido a que lo fabrica únicamente la farmacéutica ROCHE bajo la marca Herceptin®, que posee la patente hasta el año 2014.

En la Argentina sólo hay una empresa que fabrica anticuerpos monoclonales y si bien no lo está produciendo en este momento, podría llegar a comenzar la fabricación de Trastuzumab una vez finalizada la vigencia de la patente.

La fabricación de Trastuzumab en el país permitiría generar una reducción en el precio de compra del medicamento, minimizando así el impacto económico sobre el sistema de salud nacional.

El propósito de este proyecto es sustituir la importación de la vacuna, disminuyendo los costos para la población argentina, con el fin de captar un 25% del mercado.

### **1.2- Propósitos**

El proyecto consiste en un análisis de factibilidad para desarrollar “MabLab”, una empresa productora de Trastuzumab, que representa una de las terapias más innovadoras y eficaces en el mundo para el cáncer de mama HER2 +. De esta forma se propone la sustitución de importaciones del medicamento Herceptin® del laboratorio Roche.

El producto final será el Ingrediente farmacéutico activo (IFA), que se comercializará a laboratorios farmacéuticos encargados de la formulación de la forma inyectable.

La principal ventaja competitiva, consiste en ser la primera y única empresa productora de Trastuzumab en el país. Esto permite ofrecer un precio menor que la competencia, cuyo producto es importado, teniendo en cuenta las restricciones actuales a las importaciones y el costo de producir en el exterior.

Si bien el proyecto requiere una gran inversión de capital para poner en funcionamiento la planta, y los costos de producción son elevados, el producto posee alto valor agregado.

Nuestra principal meta consiste en fabricar un producto innovador y de máxima calidad para el tratamiento del cáncer de mama HER2/neu +, que permitirá ganar la confianza por parte de institutos y oncólogos de prestigio y al mismo tiempo fijar un precio competitivo que garantice la inserción en el mercado y a su vez reduzca el impacto económico que tiene este tipo de medicamentos sobre los sistemas de salud nacionales y privados.

A largo plazo, nuestras metas consisten en la ampliación a mercados internacionales, como también la producción de otros anticuerpos monoclonales, ya que contaríamos con la plataforma para realizarlo.

### **1.3 Objetivos**

#### **Objetivo general:**

Realizar el Análisis de factibilidad técnica, económica y financiera para la producción y comercialización del anticuerpo monoclonal Trastuzumab con el fin de sustituir las importaciones. Actualmente sólo es fabricado en el exterior por una única empresa portadora de la patente.

#### **Objetivos específicos:**

- Evaluar la factibilidad de implementar el proceso productivo con materiales descartables para evitar la contaminación de virus y bacterias en la primera etapa de expansión celular del proceso para Mab (Anticuerpo monoclonal), facilitando con esta tecnología la purificación de la proteína y su formulación final.
- Producción y licencia de Mab: Conseguir el patentamiento del anticuerpo monoclonal y aprobación del ANMAT (Autoridad reguladora de referencia Regional para Medicamentos). Actualmente no hay leyes que rijan la producción de este tipo de producto biológico a nivel nacional.
- Llevar a cabo un estudio de mercado para definir a qué sector apuntar, estimar la demanda potencial, y establecer la forma más conveniente de comercialización.
- Realizar un análisis económico/financiero para evaluar la rentabilidad del proyecto.

#### **Alcance:**

- En el trabajo se definirá la localización óptima en función de comparación y análisis de ventajas y desventajas de diferentes opciones.
- Se detallará el proceso productivo para la obtención del anticuerpo monoclonal, introduciendo mejoras de los procesos actuales a través de equipamiento de última generación con materiales descartables. Se diagramará la distribución en planta con la maquinaria e infraestructura requerida y el personal necesario para el proceso. Se considerará a su vez los aspectos de seguridad e higiene derivados del proceso.

- Estudio de mercado, estado actual de las importaciones de productos biológicos en Argentina.
- Verificación de acuerdos vigentes para la exportación del anticuerpo monoclonal.
- Finalmente se realizara el análisis económico-financiero correspondiente.

## **2. - Análisis del sector industrial**

### **2.1 Visión estratégica de la industria de anticuerpos monoclonales en el mundo**

Los medicamentos de alto costo son una preocupación a nivel mundial. En la actualidad, un número reducido de medicamentos, representa un porcentaje cada vez mayor del monto mundial destinado a medicamentos. En su mayoría son productos monopólicos o con un reducido número de oferentes, y que no se encuentran en el listado de medicamentos especiales de la Organización Mundial de la Salud.

Estos medicamentos generan un gran impacto económico sobre las obras sociales y los sistemas de salud por ello es el Estado, a través de programas especiales, quien finalmente destina los recursos para cubrir las demandas.

En los países se han tomado diferentes políticas para poder afrontar la problemática. Algunos han creado los fondos especiales destinados a la cobertura de estos productos.

En Australia se creó un fondo nacional al que aportan todos los residentes, denominado “Medicare Levy de Australia”.

Otras políticas han sido inversiones en I+D, fijación de precios máximos y controles estrictos.

Dentro de estos medicamentos de alto costo se encuentra el Herceptin®, única marca de comercialización a nivel mundial de Trastuzumab que es fabricado por la empresa Roche, con derechos de patente vigentes hasta el año 2014.

En la india se presentó un amparo a la empresa Roche y actualmente se está fabricando Trastuzumab para consumo nacional. Irán está comenzando a seguir sus pasos.

## **2.2 Visión estratégica de la industria de anticuerpos monoclonales en Argentina**

Para el cáncer de mama, los anticuerpos monoclonales pueden utilizarse en el 25 por ciento de los casos, lo cual permite tratar cinco mil casos de los veinte mil que se diagnostican en el país anualmente.

Los anticuerpos monoclonales representan una revolución en la industria farmacéutica y la forma de tratamiento de la enfermedad. Si bien la inversión requerida para I+D es elevada y la tecnología de fabricación es costosa, el proceso de desarrollo del mismo es más breve que el de los medicamentos convencionales. Una vez atravesada la curva de arranque de la puesta en marcha de la planta, el proceso de fabricación es sencillo y sus ventajas son significativas.

Los anticuerpos monoclonales son más eficaces para eliminar moléculas mediadoras implicadas en las enfermedades que cualquier otro medicamento basado en pequeñas moléculas.

En la Argentina sólo se fabrica un número muy reducido de anticuerpos monoclonales, el resto debe ser importado.

En 2012 se importaron a nivel nacional alrededor de 30400 ampollas, lo que representa un gasto anual de 51 millones de dólares, sin llegar a cubrir la totalidad de la demanda nacional.

En Argentina hay sólo un laboratorio equipado para la fabricación de anticuerpos monoclonales, pero no produce Trastuzumab. Tomando en cuenta los valores registrados de cáncer de mama tratados anualmente en Argentina, y las innovaciones y predisposición de médicos, obras sociales y la sociedad misma en buscar estas nuevas terapias, la producción nacional contribuirá a bajar los costos para el sistema de salud.

Al producir localmente, los tratamientos podrían bajar hasta un 30% en comparación con los que hasta ahora han sido importados. En la actualidad, el Estado, las obras sociales y las prepagas gastan 250 millones de dólares anuales para costear los tratamientos con anticuerpos, sin lograr una cobertura eficiente y homogénea.



### **2.3 Gestión MAB en Salud Pública, prepagas y Obras sociales**

#### **Salud pública:**

- **Hospitales públicos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires:** El sistema de salud pública establece que a todo paciente que sea atendido en la ciudad de Buenos Aires, le corresponde la cobertura de los medicamentos oncológicos en el Banco Nacional de Drogas.
- **Hospitales públicos provinciales:** En este caso la cobertura de medicamentos oncológicos será responsabilidad de la autoridad provincial o se podrá tramitar la solicitud por medio del banco nacional
- **Hospitales públicos de la provincia de Buenos Aires:** El banco de drogas de la provincia será responsable de brindar la medicación requerida por el paciente.

El sistema de salud argentino supone que la mayoría de los casos serán cubiertos por las obras sociales nacionales y prepagas, por ellos la cobertura en caso de diagnóstico en hospitales público no se encuentra preparados para afrontar el impacto económico que generan los medicamentos de altos costo. Los ministerios de salud provinciales tampoco logran una eficiencia a la hora de abastecer este tipo de medicamentos, por su elevado costo.

#### **Otros modelos de cobertura y financiación de medicamentos de alto costo en la República Argentina:**

- **Programa Federal de Salud**

Es un sistema de cobertura a nivel nacional, que depende del ministerio de salud nacional, cuyo objetivo es brindar una cobertura médica a todas aquellas personas que reciben pensiones. Un gran porcentaje de la pensiones se deben a enfermedad o discapacidad, por ello este sistema posee una alta incidencia de enfermedad y en consecuencia una elevada demanda de medicamentos de alto costos. Para asegurar una cobertura uniforme en todo el país se creó el Programa de Alto Costo y Baja Incidencia que consiste en contratar proveedores que garanticen el acceso y la calidad de los medicamentos.

- **Obras Sociales Nacionales:**

En este sistema el suministro de medicamentos se financia mediante aportes de los afiliados. Las instituciones tienen que asegurar la cobertura para todos los medicamentos que figuran en el Programa Médico Obligatorio, que no incluye aún a muchos de los medicamentos de alto costo.

Como solución se creó la Superintendencia de Servicios de Salud cuya misión es asegurar un alcance equitativo de la cobertura de medicamentos a nivel nacional.

- **Obras Sociales Provinciales:**

En el sistema de cobertura de las obras sociales provinciales el financiamiento es por medio de las contribuciones mensuales de los beneficiarios.

Al estar inmersa en diferentes marcos regulatorios (según la provincia a la que pertenecen) la cobertura ofrecida es muy heterogénea.

En la mayoría de los casos, las obras sociales ofrecen servicios médicos contratados que brindan la atención a los pacientes y realizan convenios con farmacias y droguerías.

Incluso así muchas veces la cobertura no es eficiente por lo que los beneficiarios, a pesar de realizar un aporte mensual deben financiar sus tratamientos. Esto determina acciones judiciales contra las Obras sociales.

- **Prepagas**

Son entidades privadas donde el financiamiento es por medio de cuotas que abonan tanto los particulares como las empresas.

La Ley 24754 obliga a las empresas de medicina prepaga a garantizar la cobertura, pero no todas las prepagas pueden afrontar los costos que implica el abastecimiento de medicamentos de alto costo.

Para reducir el impacto económico se realizan convenios con farmacéuticas y droguerías, facilitando el financiamiento integral a sus beneficiarios.

- **Programas del ministerio de salud nacional o provincial:**

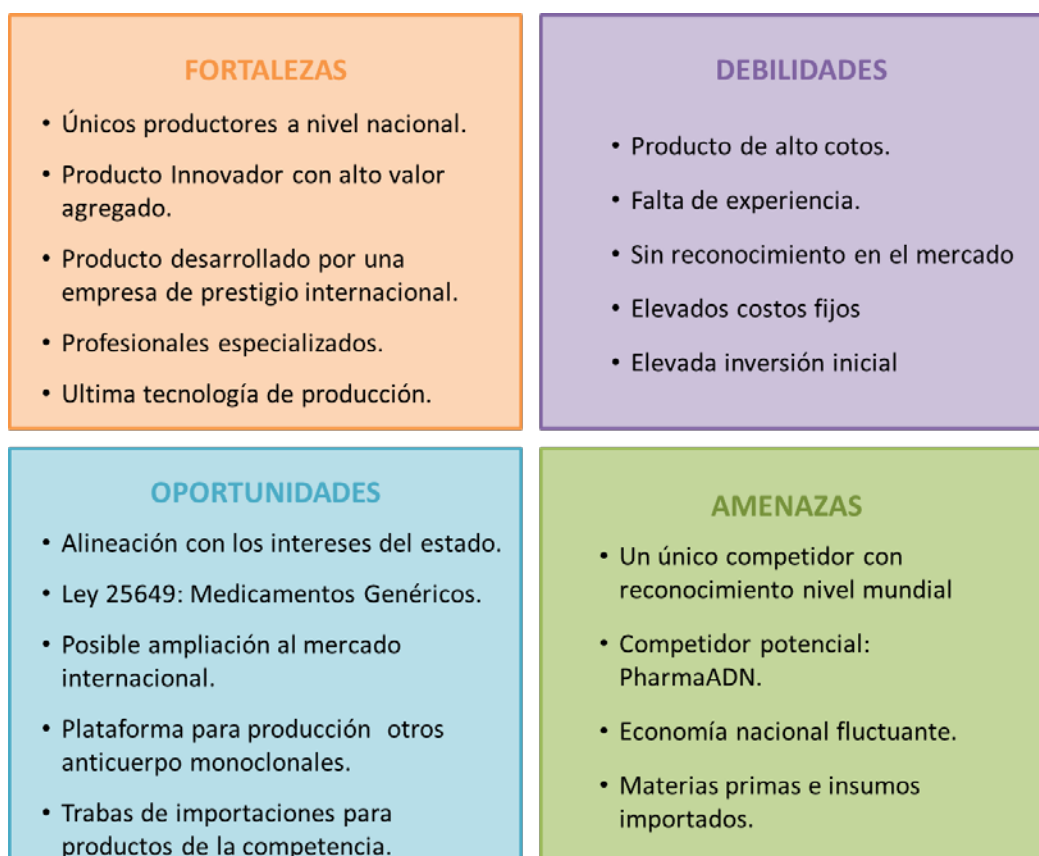
El sistema consiste en la compra centralizada de medicamentos e insumos que serán destinados a las provincias.

El Ministerio de Salud de la Nación recibe financiamiento del Presupuesto Nacional y, mediante compras públicas, adquiere los insumos o medicamentos necesarios. Luego, son entregados a los ministerios de salud provinciales, quienes los distribuyen a los hospitales. Las instancias provinciales también realizan algunas adquisiciones mediante compras públicas que complementan las adquisiciones de la Nación.

- **Desembolso directo de los hogares.**

Cuando ninguno de los sistemas de salud suministra el abastecimiento del medicamento al paciente, son sus familias las que se pagan por los medicamentos. Finalmente, los pacientes que padecen enfermedades catastróficas y sus familias efectúan desembolsos directos en prestaciones y medicamentos. Se estima que alrededor de un 6% de los hogares tiene costos en medicamentos de 1/3 del ingreso total del hogar.

#### **2.4 FODA**



**Fortalezas**

Somos la primera empresa que fabrica Trastuzumab en el país. No tener competencia a nivel nacional permite mejorar la penetración en el mercado local y lograr reconocimiento.

El producto que fabricamos es innovador, propone un nuevo tratamiento para el cáncer de mama con resultados muy superiores a las técnicas convencionales utilizadas para combatir la enfermedad actualmente. Al ser un producto de alto valor agregado permite fijar un precio de venta elevado, lo que hace rentable el proyecto.

Trastuzumab fue desarrollado por una empresa con prestigio internacional, por ello a pesar de ser innovador, es percibido como un producto confiable logrando una importante aceptación en el mercado.

Nuestros profesionales son especialistas en el tema, con alta capacitación, lo que permite ofrecer un producto de máxima calidad a pesar de su complejo proceso productivo.

Contamos con la última tecnología de producción, que permite asegurar calidad y mayor eficiencia.

**Debilidades**

El alto costo de producción tiene un impacto importante en el precio de venta, haciéndolo de difícil acceso.

Si bien contamos con profesionales especializados en el tema, no poseemos experiencia previa en la actividad ni en la formación de una empresa. Esto puede verse reflejado en una curva de arranque más lenta, con inversión en investigación y capacitación para desarrollar el “Know-How” de la empresa.

Nuestra empresa es nueva y no tiene reconocimiento a nivel nacional ni mundial dificultando la inserción en el mercado.

El proceso de producción es complejo y con elevados costos fijos. Los primeros lotes son para validación por lo que en el primer año de fabricación se generaran gastos elevados sin ingresos por ventas, haciendo necesario un alto capital de trabajo.

La tecnología es costosa, por lo que la inversión inicial es alta, lo que dificulta la posibilidad de conseguir la financiación para llevar a cabo el proyecto.

## **Oportunidades**

Nuestro proyecto propone una sustitución de importaciones, alineándose con los intereses del gobierno nacional. A su vez representa una disminución en los costos de producto respecto de la competencia, con un impacto en el presupuesto de salud tanto pública como privada, o que permitiría contar con el apoyo del gobierno y sectores privados.

La ley nacional Nro. 25649 de “Promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico” en su artículo 2 dice: *“Toda receta o prescripción médica deberá efectuarse en forma obligatoria expresando el nombre genérico del medicamento o denominación común internacional que se indique, seguida de forma farmacéutica y dosis/unidad, con detalle del grado de concentración”*. Esto representa una oportunidad para nuestro producto dado que nos permite competir con el medicamento original fabricado por laboratorios ROCHE.

Si bien en la primer etapa del proyecto se apunta únicamente al mercado nacional, podría plantearse en un futuro una ampliación a mercados internacionales, aumentando la producción, generando economía de escala y permitiendo a su vez la comercialización a un precio más elevado.

Con la planta de producción de Trastuzumab generaremos también una plataforma que permite a futuro apuntar a la fabricación de otros anticuerpos monoclonales con mínimas modificaciones en el proceso, ampliando la cartera de productos sin necesidades de grandes inversiones.

Las trabas en las importaciones dificultan la entrada al país del producto de la competencia, favoreciendo nuestra inserción en el mercado. Al producir nuestro producto en el país reduce los costos de logística y comercialización permitiendo fijar precios más competitivos que la competencia.

## **Amenazas**

Nuestro único competidor directo es Roche, una empresa con reconocimiento a nivel mundial y con alta capacidad productiva, lo que le permite plantear estrategias de precio muy competitivas que afecten nuestra aceptación en el mercado.

PharmADN S.A. es la primera empresa productora de anticuerpos monoclonales en Argentina y un potencial competidor. Actualmente no producen Trastuzumab pero cuenta con la plataforma para producirlo en un futuro.

La economía nacional fluctuante impacta en el proyecto, dificultando la posibilidad de financiar la inversión al repercutir en las altas tasas de intereses en préstamos y en los costos fijos de producción.

La mayoría de nuestras materias primas son importadas lo que genera una dependencia de la política de importación. A su vez estamos sujetos a la cotización del dólar, un incremento de la misma implicaría mayores costos de fabricación de nuestro producto.

### 2.5 Análisis Porter



#### **Rivalidad entre los competidores existentes:**

En la actualidad el único competidor Roche S.A.

Roche es una empresa de alto reconocimiento a nivel mundial presente en más de 150 países, líder mundial en el diagnóstico in-vitro y único fabricante de Trastuzumab bajo la marca Herceptin®, con posesión de la patente hasta el año 2014.

Roche no tiene fabricación a nivel nacional, Roche Argentina solo se encarga de la venta y distribución en el país.

Dada la magnitud de la empresa a nivel mundial, no representamos una amenaza importante, la competencia se plantearía únicamente a nivel local, donde las barreras de importación representan una limitación importante para la empresa Roche y una excelente oportunidad para nuestro negocio.

### **Amenaza de nuevos competidores:**

Un factor de vital importancia para evaluar la amenaza de nuevos competidores es la vigencia de la patente de Herceptin®. La misma vence en el año 2014, dando la posibilidad a cualquier empresa a ingresar al mercado con la fabricación de Trastuzumab.

Por otro lado, la entrada en este sector es realmente difícil, debido a la gran inversión inicial requerida para introducirse en esta industria y la constante inversión en I+D.

Otras limitaciones para el ingreso son las estrictas regulaciones del ANMAT para poder comercializar el producto, y la alta especificación del proceso que requiere de personal altamente capacitado.

En la Argentina un potencial competidor es PharmADN, un laboratorio del Grupo Chemo, dedicado al desarrollo de productos farmacéuticos biotecnológicos y producción de anticuerpos monoclonales. El laboratorio posee amplia experiencia en la transferencia de tecnología de sus productos, en la producción bajo las normas de buenas prácticas de manufactura y en el control de calidad de proteínas recombinantes. Es la primera empresa que se encuentra en Argentina generando anticuerpos monoclonales y contando con la plataforma necesaria para una posible futura producción de Trastuzumab.

### **Amenaza productos sustitutos:**

El producto que fabricamos es muy específico, por lo que no existe más sustitos que lo que ofrece la empresa Roche en el mercado.

Podrían considerarse como sustitutos otros tratamientos utilizados para combatir y controlar el cáncer de mama, como los métodos convencionales para oncología: Quimioterapia y

tratamiento con rayos, que representan una gran diferencia para el paciente en cuanto al precio, pero cuyos resultados no son tan eficientes como el uso de Trastuzumab para los paciente con cáncer de mama que presenten el protooncogen HER2/neu+.

En los últimos años se puede observar un importante incremento en el uso de medicinas alternativas como la homeopatía o la herbolaria, pero no podrían considerarse realmente sustitutivos. Estas medicinas podrían ser complementos ya que no pueden asegurar los beneficios que si te asegura la medicina propiamente dicha.

### **Poder de negociación con proveedores:**

Normalmente cada laboratorio se auto provee de los componentes necesarios para sus productos. En la mayoría de los casos los laboratorios no quieren dar a conocer sus fórmulas ni incluso las materias primas que utilizan para la realización de medicamentos ya que en caso de que el proveedor supiera esto, podría entrar en una industria mucho más rentable utilizando los mismos métodos que a la empresa que le suministraban materiales, es decir, el proveedor puede llevar a cabo una integración hacia adelante.

En nuestro caso, al ser un producto tan específico, el número de proveedores es reducido. Considerando que se trata de un medicamento y que su valor es elevado, y las estrictas regulaciones a las que debe someterse, la calidad es un factor determinante por lo que la selección de los proveedores se reduce aún más.

Si además se considera que nuestra empresa no tiene trayectoria en el rubro, el poder de negociación tiende a estar del lado del proveedor.

### **Poder de negociación del cliente:**

Normalmente, los compradores no tienen poder de negociación en este sector a no ser que el estado subvencione los precios.

En nuestro caso, nuestra empresa es la única que produce Trastuzumab en el país, y considerando las restricciones de importación, se podría decir que es un mercado cautivo. Quedando el poder de negociación del lado de la empresa productora y no del cliente.



### **2.7. Normativa para fabricación, ventas y exportación de IFA (Ingrediente farmacéutico activo).**

#### **Licencia y patentes:**

Se denomina Medicamento original o innovador a aquel que surge como resultado de una investigación y desarrollo completo, que contiene un complejo activo nuevo en el mercado.

Este medicamento es comercializado bajo una marca registrada por el laboratorio propietario de los derechos. Durante la vigencia de los derechos de patente, no se podrá fabricar medicamentos con el mismo complejo activo sin una licencia emitida por este laboratorio.

Una vez caducados los derechos de patente, los principios activos incluidos en los medicamentos innovadores pueden ser comercializados libremente por cualquier laboratorio.

Como parte del proyecto se estableció como objetivo conseguir el patentamiento o licencia para la producción de Trastuzumab. Se llevó a cabo una investigación al respecto, y se encontró que la patente para la fabricación la tiene la empresa Roche, la única empresa comercializadora de Trastuzumab en el país, bajo la marca Herceptin®. Los derechos de patente tienen vigencia hasta 2014, por lo que no sería necesaria la adquisición de licencias para poder fabricar nuestro producto.

#### **Normativas de calidad:**

Las normativas en las cuales nos vamos a basar para la fabricación, venta, importación y exportación de IFA son:

- Disposición ANMAT N° 2819/2004 (con las modificaciones de la Disp. ANMAT N° 4844/2005) Apruébense los lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos.
- Disposición ANMAT 3397/2012 para los requisitos específicos para la presentación de solicitudes de autorización e inscripción de medicamentos biológicos y/o anticuerpos monoclonales.
- Ley nacional de medicamentos: Ley N° 26.68

**Normativa para la exportación:**

El proyecto está orientado a la sustitución de importaciones, y por lo tanto al mercado local, pero existe la oportunidad de expansión posteriormente al mercado internacional. Por ellos se incluye una breve explicación las leyes vigentes.

Ley 16.463 y sus decretos reglamentarios N° 9.763/64 y 150/92 y sus modificatorios y complementarios, regula el registro, elaboración, funcionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos.

El capítulo IV del Decreto 150/92 está dedicado exclusivamente al comercio exterior de medicamentos. En él se autoriza a los laboratorios, droguerías, farmacias, obras sociales con farmacias propias y a organismos públicos de salud que los soliciten, a importar aquellas especialidades medicinales o farmacéuticas inscriptas en el registro de la autoridad sanitaria nacional.

Por otra parte, el artículo 17 del Decreto 150/92 libera de toda regulación a la exportación de especialidades medicinales y otros de la industria farmacéutica, derogando de esta manera al decreto N° 32.128/44.

**3. Mercados****3.1 Definición del mercado objetivo.**

Nuestro producto es un ingrediente farmacéutico activo utilizado para la fabricación de un medicamento inyectable para pacientes con cáncer de mama. Por lo tanto el único segmento de mercado interesado en adquirir nuestro producto son las empresas farmacéuticas.

La industria farmacéutica es un sector estratégico para la mayoría de los países desarrollados, debido a su participación en el PBI, la cantidad de empleos que genera, sus aportes a la investigación, su vinculación con la ciencia y la tecnología, y las implicancias sociales relacionadas con el cuidado de la salud y las mejoras de la calidad de vida de la población.

El mercado farmacéutico argentino cuenta con la presencia de un gran número de empresas nacionales y multinacionales.

Es un sector de difícil inserción ya que, al tratarse de productos de consumo humano, sus procesos productivos y el producto final están estrictamente regulados. A esto se suma el elevado monto de inversión inicial requerida, los riesgos y plazos que involucran el lanzamiento de un nuevo producto. Otro factor característico de este mercado es el de los derechos propietarios y los importantes gastos destinados a los procesos de investigación y desarrollo.

Pese a las barreras de entrada, el sector presenta un crecimiento sostenido a lo largo de los últimos años, tanto en el mercado local como en las exportaciones. Según datos del INDEC, el último trimestre de 2013, la industria presentó un crecimiento del 23% respecto al mismo periodo del año 2012, con un incremento de 19% en las ventas locales y un 32% en exportaciones.

A pesar de este crecimiento, las importaciones de medicamentos también presentan un incremento. Actualmente el mercado farmacéutico argentino tiene una balanza comercial deficitaria, debido al valor de los medicamentos innovadores en el mercado.

Esto demuestra que el mercado nacional presenta una oportunidad de desarrollo en los medicamentos más convencionales, pero presenta a su vez una gran oportunidad de crecimiento en el desarrollo de nuevos medicamentos con técnicas más complejas y modernas, como los biotecnológicos.

### **3.2 – El consumidor final**

Se evaluaron 2 alternativas:

- Fabricar el ingrediente farmacéutico activo liofilizado listo para la venta en farmacias.
- Fabricación únicamente del compuesto activo.

Para comenzar con el negocio, y poder centrarnos en la calidad del compuesto activo que es lo esencial para ofrecer un producto competitivo, se decidió en una primera etapa fabricar solo el ingrediente farmacéutico activo y tomar como consumidor final a farmacéuticas capaces de fabricar la ampolla.

En un futuro podría evaluarse la posibilidad de incluir esta parte del negocio, una vez establecidos en el mercado.

Nuestro proyecto tiene como objetivo principal la sustitución de importaciones, permitiendo una reducción en el precio de venta y contribuyendo con el abastecimiento para que el tratamiento esté al alcance de todos los pacientes que lo requieran. Por ello, es estratégico que nuestro cliente sea un laboratorio nacional y que cuente con una sección de medicamentos oncológicos.

Se realizó un relevamiento de los laboratorios nacionales, excluyendo aquellos con capitales extranjeros o que formen parte de algún grupo empresarial internacional o multinacional. Se seleccionaron 6 clientes potenciales que cumplen con los requisitos mencionados anteriormente.

1. Biosidus S.A.



Es una empresa biotecnológica argentina, de reconocimiento tanto nacional como mundial y con 30 años de trayectoria.

Cuenta con 2 plantas de fabricación, una ubicada en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, en el barrio de Almagro, dedicada a I+D y desarrollo de principios activos farmacéuticos, y otra en Bernal, provincia de Buenos Aires, donde se realiza el llenado aséptico, liofilización y empaque.

2. Laboratorio Elea.



Es un laboratorio nacional fundado en 1939 que actualmente ocupa el tercer puesto en el mercado farmacéutico Argentino. Está orientada principalmente al desarrollo y fabricación de medicamentos para salud femenina, cardiología, neurociencia y oncología.

3. Gador S.A



Es un laboratorio nacional con más de 70 años de trayectoria que garantizan la confiabilidad de sus productos. Su casa matriz está ubicada Capital Federal formada por la división comercial y administrativa, una planta industrial dedicada a la producción de formas

farmacéuticas sólidas orales y la sección de I+D. La mayor parte del proceso productivo se desarrolla en las otras 2 plantas ubicadas una en el Parque Industrial Pilar, provincia de Buenos Aires, y la otra en San Fernando del Valle de Catamarca.

4. Laboratorios Raffo.



Es una empresa farmacéutica nacional fundada en 1988, que se ganó el respeto del cuerpo médico por su trayectoria y tradición. Su equipo está formado por más de 1.500 profesionales y comercializa 115 productos con más de 250 presentaciones.

Tiene 3 sedes en la provincia de Buenos Aires ubicadas en Pilar, Villa Martelli, Munro, y una planta de producción en San Juan.

5. Laboratorios Richet.



Es un laboratorio nacional con más de 50 años de experiencia, dedicado a la investigación, desarrollo, producción y comercialización de medicamentos de alta complejidad. Se encuentra ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

6. Laboratorios Richmond.



Es una empresa farmacéutica argentina dedicada al desarrollo y producción de medicamentos de calidad con alto valor agregado. Fundada en 1935, con casi 80 años de trayectoria y 300 empleados, está en un momento de expansión tanto en el mercado local como en el mercado internacional.

La Planta de Producción de Laboratorios Richmond se encuentra ubicada en el Parque Industrial Pilar, a 60 km de la Ciudad de Buenos Aires.

### **3.3 Forma de comercialización**

MabLab S.A. comercializara su ingrediente farmacéutico activo en botellas de 2 litros para la fabricación de ampollas y posterior comercialización.



Las botellas utilizadas para la comercialización son marca Nalgene, producidas con 100% de resinas vírgenes, lo cual evita la liberación de lixiviables a nuestro producto, evitando así disminuir la pureza del mismo.

Por ahora sólo se comercializara a nivel nacional. En una segunda etapa se podría plantear la posibilidad de ampliación de la planta y comenzar a exportar el ingrediente farmacéutico activo.

### **3.4 Demanda estimada**

El cáncer de mama es la forma más común de cáncer en mujeres y una de las principales causas de mortalidad tanto en la Argentina como en el mundo. Según las estadísticas del Ministerio de Salud, una de cada ocho mujeres sufrirá cáncer de mama a lo largo de su vida. En Argentina anualmente mueren aproximadamente 5.400 mujeres y se diagnostican alrededor de 19.000 casos nuevos cada año.

Entre el 20 y el 30% de los tumores de mama presentan amplificación y sobre-expresión del protooncogen HER2/neu. En estos casos se diagnostica el uso de Trastuzumab.

La duración del tratamiento varía según estadio de la enfermedad. En el caso de ser metastásico, que representa un 22% de los casos, el tratamiento será de una ampolla de 440mg cada 2 semanas a lo largo de toda la supervivencia, por lo que el tratamiento constaría de 27 dosis anuales. Para los estadios no metastásicos, 78% de los casos, se recomienda un tratamiento de una ampolla de 440mg cada dos semanas por un periodo de 9 semanas, 5 dosis en total.

En base a estos datos se realizó la estimación de la demanda en el país en base a los siguientes cálculos:

- Casos de cáncer HER2/neu +:  $19.000 \times 25\% = 4.875$
- Casos en estadio metastásico:  $4.875 \times 24\% = 1.170$
- Casos en estadio no metastásico:  $4.875 \times 76\% = 3.705$
- Dosis cáncer metastásico:  $1.170 \times 26 = 30.420$
- Dosis cáncer no metastásico:  $3.705 \times 5 = 18.525$
- Total de dosis anuales:  $30.420 + 18.525 = 48.945$

Como objetivo se plantea abarcar inicialmente un 25% del mercado, definiendo una demanda de 12.237 dosis anuales.

Nuestro producto final es el ingrediente farmacéutico activo, dado que por cada lote fabricado se pueden extraer en promedio 3000 ampollas, el requisito de fabricación sería entre 4 y 5 lotes anuales para cubrir la demanda del 25% del mercado.

### **3.5 Precio**

Para estimar el precio de venta del producto se realizó un relevamiento del precio de importación de Herceptin®, y a partir de ese valor se calculó el precio de venta del ingrediente farmacéutico activo.

El precio CIF según la Cámara Argentina de Comercio para Herceptin® 440 MG es de 1.702,78 U\$, a la cotización fijada para el dólar representarían ARS 13.433,23.

Se estima que del precio del medicamento, un 40% se genera en la cadena de comercialización e impuestos, quedando solo un 60% neto para el laboratorio: ARS 8.059.94

Uno de los objetivos de las sustitución de importaciones es reducir el costo del medicamento, por lo que se consideró fijar un precio bajo de venta del ingrediente farmacéutico activo, tomando de ese valor neto para el laboratorio solo un 30%. Considerando que por cada botella de Trastuzumab se puede obtener alrededor de 250 dosis del medicamento, se fijó el precio de venta de la botella de 2litros en ARS 604.495.41.

	U\$S	ARS
Precio CIF de importación Herceptin 440 MG	1702.78	13,433.23
Comercialización + Impuestos (-40%)	681.112	5,373.29
<b>Neto laboratorios (60%)</b>	<b>1021.668</b>	<b>8,059.94</b>
Precio API por dosis (30%)	306.5004	2,417.98
<b>Precio API por Botella</b>	<b>76625.1</b>	<b>604,495.41</b>

Se estima que de esta manera el precio final de venta del inyectable fabricado con nuestro producto será significativamente menor al que tiene actualmente el Hercetin® en el mercado.

#### 4.- Tecnología y técnicas de producción

El proceso de manufactura de Trastuzumab está segregado en dos grandes etapas; una de Cultivo Celular y otra de Purificación.

##### **UPSTREAM: CULTIVO CELULAR -Upstream**

Una línea celular de mamífero CHO DHFR- modificada genéticamente, conteniendo la secuencia que codifica para el anticuerpo Trastuzumab, es cultivada en medio de cultivo químicamente definido. Las células son expandidas desde 25mL hasta 100L para luego inocular un biorreactor de 1000L donde se lleva a cabo la etapa productiva por 16 días. Pasados los 16 días de crecimiento celular las mismas son filtradas y descartadas. Toda la operación se lleva a cabo en sistemas descartables (Erlenmeyers, biorreactores y filtros descartables).

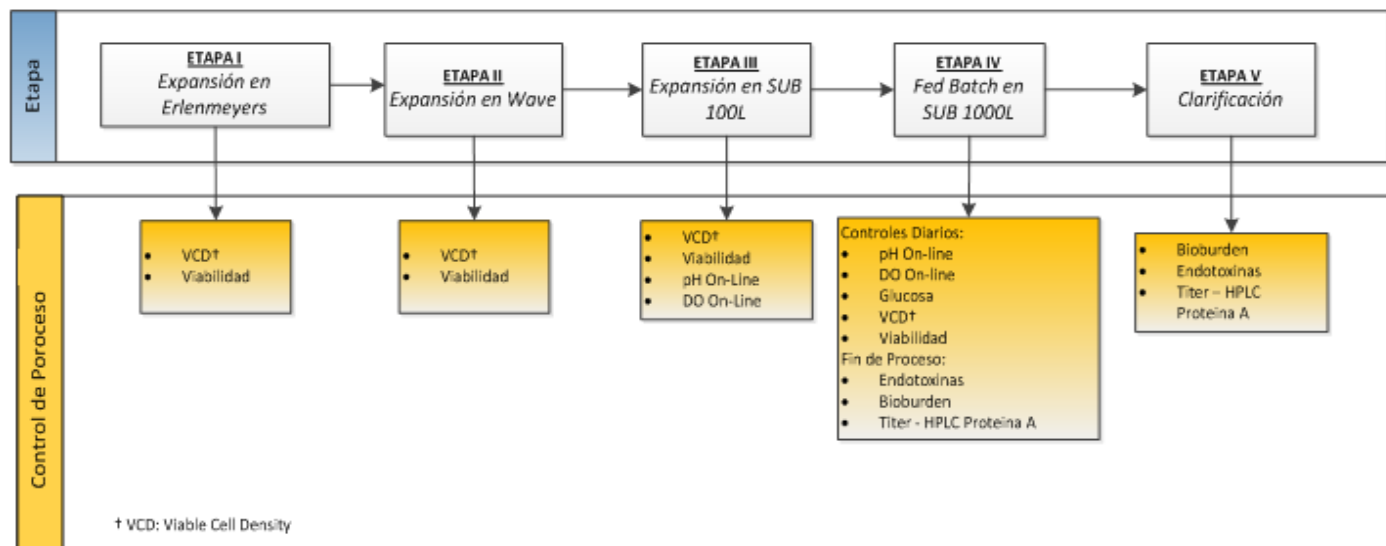
##### **DOWNSTREAM: PURIFICACIÓN**

El medio de cultivo clarificado y filtrado conteniendo el anticuerpo monoclonal producido en la etapa de Cultivo Celular, es entregado al departamento de Purificación el cuál lo somete a 3 cromatografías y distintas etapas de acondicionamiento obteniendo el IFA.

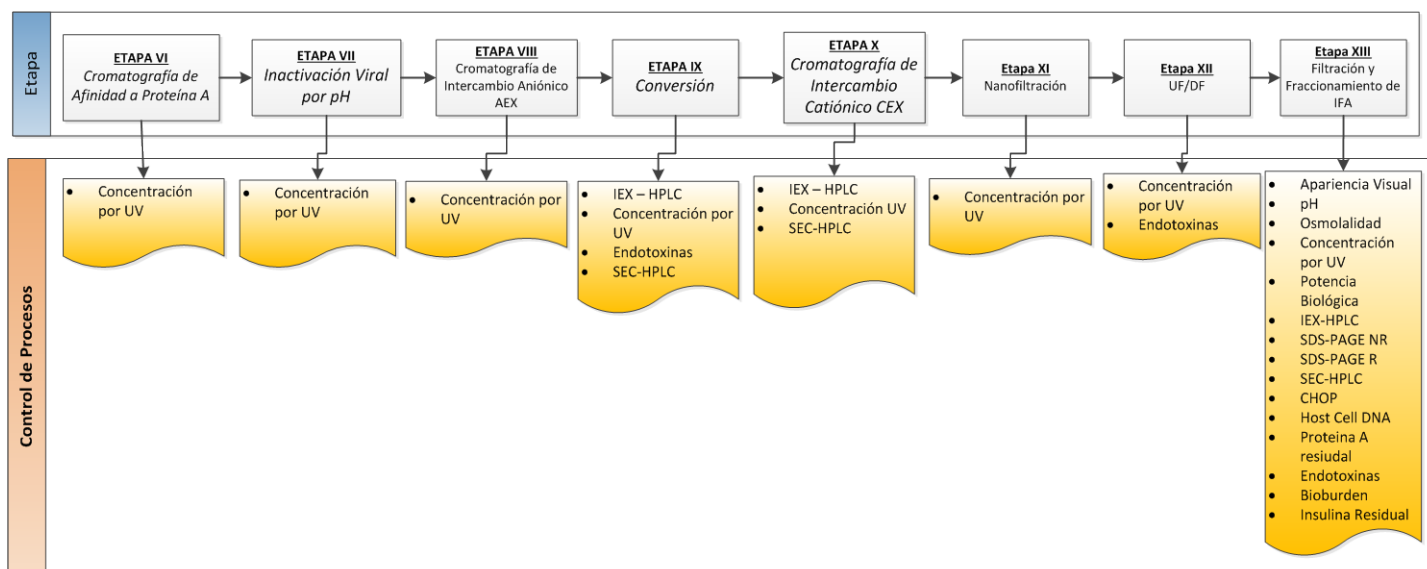


**Diagrama de flujo de producción:**

**Etapa Upstream**



**Etapa Downstream**



#### 4.1 Proceso productivo:

##### **Etapa Upstream**

##### **Etapa I**

Se descongelan  $20 \times 10^6$  de células del banco celular y se expanden durante 4 pasajes de 72hs cada uno. Todos los Erlenmeyers son estériles y de un solo uso. Las células se manipulan dentro de una Cabina de seguridad biológica.

Se incuban en una estufa con control de humedad, temperatura, agitación y atmósfera de dióxido de carbono.

En cada pasaje las células son diluidas en medio de cultivo tal que las mismas estén a una Viabilidad celular de 0.35 a 0.65 x  $10^6$ /mL. Se comienza con un volumen de 25mL y se finaliza con 1600mL.



Figura 1: Estufa de control de humedad, temperatura, agitación y atmosfera de dióxido de carbono.

##### **Etapa II**

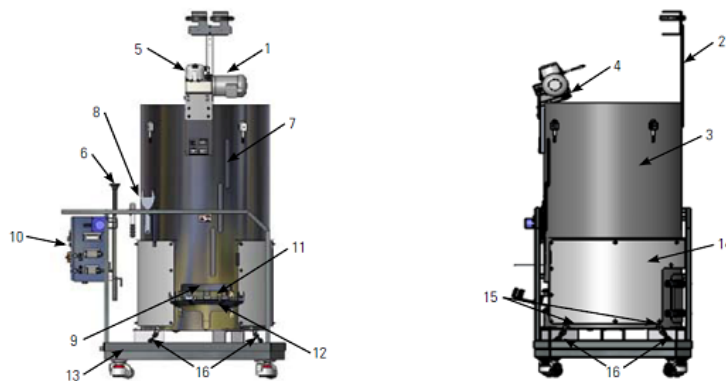
Las células son cultivadas en un biorreactor descartable WAVE por dos pasajes de 72hs cada uno. Se comienza con un volumen de 7L y se finaliza con 20L. Todo el proceso de cultivo y dilución de las células es cerrado. El biorreactor controla el ángulo de agitación, revoluciones por minuto, temperatura, aire y dióxido de carbono.



Figura1. Reactor WAVE

### Etapa III

Las células del biorreactor WAVE son utilizadas para inocular el Biorreactor SUB de 100L. En dicho tanque las células crecen por 4 días y a una densidad  $\geq 4 \times 10^6$ /mL. En el SUB de 100L las células crecen con control de pH, DO, temperatura y agitación. Toda la operación es cerrada y se lleva a cabo con sistemas descartables.



- |                                |                                |
|--------------------------------|--------------------------------|
| 1. Motor de agitación          | 9. Ventana de acceso a sondas  |
| 2. Soporte de filtro de venteo | 10. Tablero de control         |
| 3. Tanque contenedor           | 11. Soporte de sondas          |
| 4. Sistema fijador del eje     | 12. Bandeja de sondas          |
| 5. Sistema de agitación        | 13. Plataforma                 |
| 6. Eje de agitación            | 14. Resistencia                |
| 7. Ventana                     | 15. Sistema de ajuste de BPC   |
| 8. Set de herramientas         | 16. Ganchos para ajuste de BPC |

Auton.

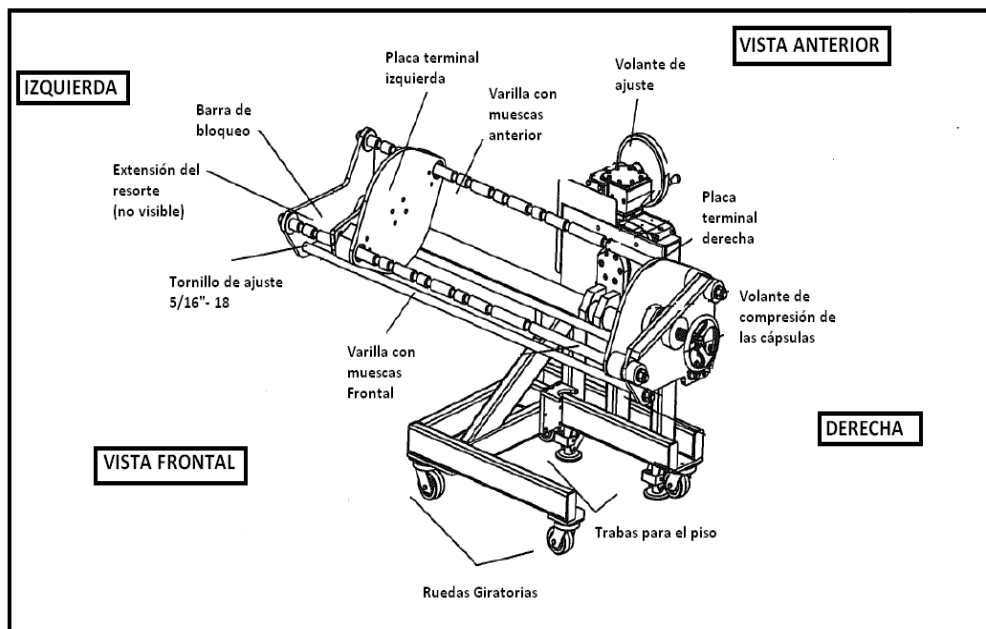
Figura 2. Biorreactor 100 litros

## Etapa IV

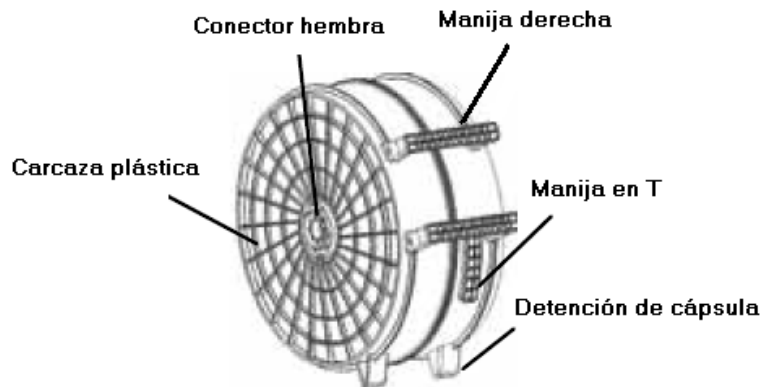
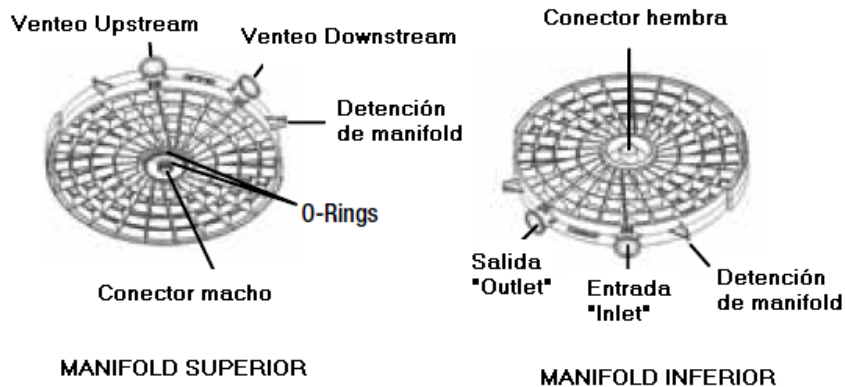
Las células del SUB 100L son utilizadas para inocular el biorreactor de 1000L a una viabilidad celular de 0.35 a 0.65 x 10<sup>6</sup>/mL. En dicho tanque las células crecen por 16 días produciendo el anticuerpo de interés. Los días 0 a 3 se cultivan a 37°C y luego a 34°C. Durante el proceso el biorreactor controla pH, oxígeno disuelto, temperatura y agitación. Se aplica un esquema de alimentación (batch alimentado). Toda la operación es cerrada y con sistemas descartables.

## Etapa V

Luego de 16 días de producción las células son removidas y separadas del medio de cultivo previo al comienzo de la purificación. Esta clarificación se lleva a cabo con sistemas de filtración por lecho profundo. Se utilizan un máximo de dos trenes de 9.6m<sup>2</sup> de membrana filtrante donde las células quedan retenidas. Luego el producto es filtrado por 0.45 y 0.2um (2.35 a 4.7m<sup>2</sup> de área filtrante). El proceso es cerrado.



Esquema de adaptadores y cápsulas



## **Etapas Downstream**

### **Etapas VI**

El medio de cultivo clarificado es filtrado por una resina cromatográfica de afinidad por Proteína A, a un tiempo de residencia de entre 3 y 7 minutos, a pH neutro. La relación de carga es de 3 a 38mg de IgG por mL de resina. El producto queda retenido en la resina, luego se hace un lavado con buffer de equilibrio con alta fuerza iónica para remover potenciales pegados inespecíficos, finalmente se eluye el producto en 2 CV mediante una disminución del pH. El producto se recibe en un mezclador SUM cerrado. Toda la operación se lleva a cabo en sistemas cerrados.



Figura 3. Cromatografía por proteína A

### **Etapa VII**

Al producto eluido a pH ácido en la etapa anterior se le debe ajustar el pH a  $3.6 \pm 0.1$ . Este material es transferido a un BPC cerrado.

El BPC cerrado es trasladado a un área con clasificación D. A partir de este momento el producto es incubado por un período de entre 90 a 120 minutos a pH ácido. Cumplido este tiempo el pH de la solución debe ser neutralizado y filtrado por 0.8-0.65 y 0.22  $\mu\text{m}$  para remover partículas formadas durante la inactivación viral.

### **Etapa VIII**

El producto inactivado y neutralizado es filtrado por una resina de cromatografía de intercambio aniónico. Esta cromatografía es hecha en modo flow-through, es decir que el producto fluye quedando retenidos contaminantes como HCDNA, HCP, Insulina residual así como Proteína A residual. La relación de carga en esta cromatografía es de entre 0 y 60mg de IgG/mL. El material eluido es filtrado en línea por una membrana de 0.22 $\mu\text{m}$  y recibido en un tanque agitado tipo SUM (Single use) con una BPC estéril donde se llevará acabo la siguiente operación.

**Etapa IX**

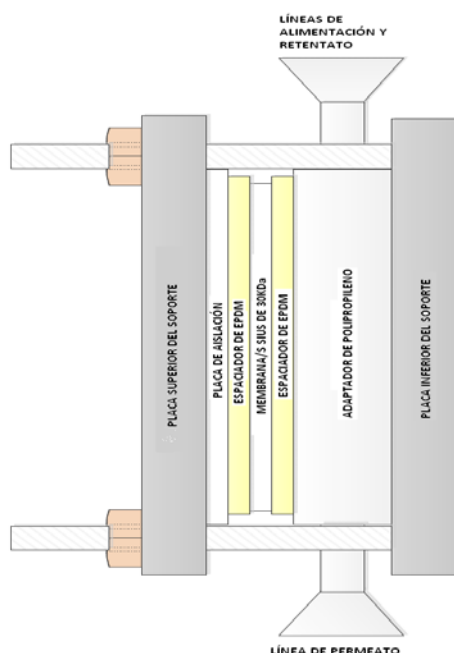
El producto purificado por la cromatografía de intercambio iónico es incubado por 48hs  $\pm$ 12 hs a 37°C en agitación en un sistema cerrado. El producto es manipulado con prácticas de asepsia para evitar contaminaciones dadas las favorables condiciones para el crecimiento de microorganismos (agitación, temperatura, pH). Pasadas las 48hs  $\pm$ 12 hs se debe apagar el control de temperatura y agitación y dejar reposar el producto por otras 48  $\pm$  12hs.

**Etapa X**

El producto es pegado a una resina cromatográfica de intercambio catiónico fuerte a un pH de 5.5  $\pm$  0.1. Se eluye con un gradiente de NaCl entre 0 a 180mM en 18.5 CV. La relación de carga debe ser de entre 0 y 40mg/mL de IgG por mL de resina. El pico de elución es colectado en varias fracciones (BPCs cerradas de 3.5 a 7L) y analizadas por el departamento de control de calidad. A partir del análisis de control de calidad se define cuales fracciones son descartadas y cuáles homogenizadas. En esta etapa se eliminan formas moleculares deamidadas así como parcialmente piroglutamizadas. Una vez que las fracciones son homogenizadas las mismas se conservan a Temperatura ambiente.

**Etapa XI**

El producto es filtrado a través de un cartucho de fibra hueca de 20nm de tamaño de poro. La relación de carga no debe superar los 500g de IgG por m<sup>2</sup> de área filtrante, se utilizan tantos filtros como sea necesario respetando dicha especificación. La presión máxima del filtro es de 1.5bar y una presión de trabajo de 0.8bar. Previo a la operación se hace una prueba de estanqueidad de cada filtro y posterior a su uso un ensayo de integridad.



Montaje del sistema descartable Novasep SUIS en el soporte

**Figura 4:** Vista superior del soporte con la membrana filtrante, los espaciadores y el adaptador de polipropileno acoplado.

### **Etapa XII:**

En esta etapa el producto es concentrado a 15mg/mL, diafiltrado contra un mínimo de 8 volúmenes de buffer de formulación sin polisorbato. Una vez concentrado y diafiltrado se ajusta la concentración por dilución a  $10 \pm 0.6$  mg/mL, confirmado este valor por el departamento de control de calidad se agrega una solución de Tween 20 al 10% para llevar a concentración final de polisorbato. El producto es filtrado por 0.22um y conservado a temperatura ambiente en un sistema BPC cerrado. Los cassettes utilizados tienen un MWCO de 30KDa y se mantiene una relación de carga menor a 400g/m<sup>2</sup>. En todo momento se controla la TMP tal que no supere 1.5bar y se verifica la integridad por difusión antes de su uso. El producto retenido es mantenido en todo momento en un agitador SUM cerrado y los cassettes, manifold y mangueras son de un solo uso.



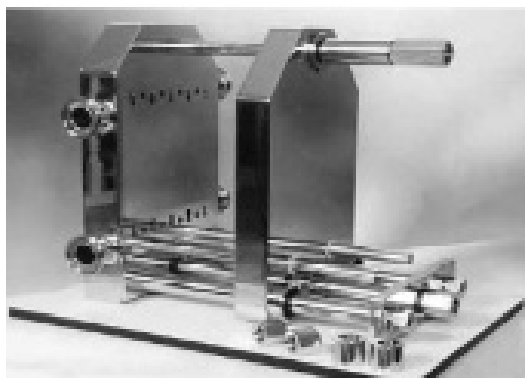


Figura 5: cassette TFF

### Etapa XIII

El producto es filtrado por una membrana de PVDF con 0.22 $\mu$ m de tamaño de poro y recibido en botellas estériles de PETG de 2 y/o 5L. El filtro debe cumplir con un rango de 375 – 650 mg/cm<sup>2</sup>. Se verifica la integridad del filtro antes y después de su uso. Toda la operación se lleva a cabo dentro de una cabina de seguridad biológica o flujo laminar. En las botellas se fracciona cuantificando por gravimetría.

### Etapa XIV

Finalizada la operación se verifica el torque de todas las botellas, se les coloca un precinto de seguridad y 3 envoltorios sellados. Tanto sobre el envase primario como en el exterior del envoltorio se les coloca el rótulo correspondiente.





#### 4.2 Listado de equipos

##### ***Equipos del área de producción:***

Área	Equipos
Fraccionamiento	1 cabina extracción de polvo Esco 1 balanza 60 kg 1 balanza 30 kg 1 balanza 8 kg 1 balanza 6 kg
Inóculo	1 cabina de seguridad biológica Esco 1 biorreactor Wave 20/50 GE 1 estufa de CO <sub>2</sub> HT Infors, 1 TubefuserTerumo TSC2B 1 bomba peristáltica Master Flex 1 heladera 2-8°C de 320

	<p>1 centrífuga Eppendorf</p> <p>1 balanza 30 kg</p>
Controles en proceso	<p>1 Bioprofile Plus, Novaflex</p> <p>1 contador de células Countess, Lifetechnology</p>
Preparación de soluciones	<p>2 single use mixer 50 litros Thermo Fisher Hyclone</p> <p>1 single use mixer 200 litros Thermo Fisher Hyclone</p> <p>1 single use mixer 500 litros Thermo Fisher Hyclone 1 single use mixer 1000 litros Thermo Fisher Hyclone</p> <p>1 bombas Watson Marlow</p> <p>Docking Station Thermo Fisher Hyclone</p> <p>1 pHmetro Sartorius</p> <p>1 conductímetro Sartorius</p> <p>1 balanza 6 kg</p>
Cultivo Celular	<p>1 single use biorreactor 100 litros con controlador Applikon</p> <p>1 single use biorreactor 500 litros con controlador Applikon</p> <p>1 holder Z Plus 13M Depthfiltration</p> <p>1 bomba Watson Marlow 720</p> <p>1 pHmetro Sartorius</p> <p>1 conductímetro Sartorius</p> <p>1 BPG 450/500 GE</p> <p>1 AKTA process 10 mm GE</p> <p>2 Smartainer 500 litros Thermo Fisher Hyclone</p> <p>2 Smartainer 1000 litros Thermo Fisher Hyclone</p>
Purificación	<p>1 BPG 450/500 GE</p> <p>1 BPG 350/500 GE</p> <p>1 AKTA process 10 mm GE</p> <p>1 pHmetro Sartorius</p> <p>1 conductímetro Sartorius</p>

	1 bomba Watson Marlow 620 1 Sartocheck 2 1 tubefuserBiowelderSartorius 1 espectrofotómetro UV 1800 Shimadzu 2 Smartainer 500 litros Thermo Fisher Hyclone 2 Smartainer 1000 litros Thermo Fisher Hyclone 2 ARKA container 200 litros
Formulación	1 bomba Watson Marlow 620 1 Holder Sartoccon 2 plus Sartorius (UF/DF) 1 cabina seguridad biológica 1 balanza 30 kg
Lavadero	1 autoclave de frontera 240 litros Ingest
Descontaminación	1 autoclave 250 litros Ingest
Depósito principios activos	3 freezer de -30°C
Área de Bancos Celulares	2 termo de nitrógeno líquide 200 litros Thermo Forma Cryoplus 2 Cryomed

#### 4.3 Materias primas e insumos

- Cantidad en kg de materia prima utilizada por lote de fabricación de Trastuzumab

Droga	Kg Droga/Lote
Etanol 96%	36.8
NaOH	33.0
NaCl	33.5
HNO <sub>3</sub>	4.8
KCl <sub>2</sub>	0.1
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.1

Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1.7
CH <sub>3</sub> COOH	0.3
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> -H <sub>2</sub> O	2.8
L-Histidina HCL - H <sub>2</sub> O	0.1
L-Histidina	0.1
Tritón X-100	0.1
Trehalosa - 2H <sub>2</sub> O	4.4
CD-CIM1	8.8
BM19	1.1
Insulina	0.5
CO <sub>3</sub> NaH <sub>2</sub>	1.3
L-Glutamina	2.0
Glucosa	10.1
Soy hydrolysate	8.0
Galactosa AOF	0.6
Iron Chelate	0.5

- Cantidad de materiales utilizados por lote de fabricación de Trastuzumab

Materiales	Total
BPC 50ml - Pillow (Pack x 10Un)	5
BPC 1L - Pillow (Pack x 10Un)	1
BPC 20L – Pillow	14
BPC 50L – Pillow	1
BPC 500L Smartainer - 3D	11
BPC 200L Smartainer - 3D	10
Liner 200L CX3-9 Film	3
SUM Open TOP Liner 50L	5
SUM Open TOP Liner 200L	8
SUM Open TOP Liner 500L	10

SUM BPC 200L L-P w/Probe Ports	1
Single-use Impeller Sleeve 50L	5
Single-use Impeller Sleeve 200L	7
Single-use Impeller Sleeve 500/1000L	10
Probe Assembly (non-sterile)	7
CellBag 10L	1
CellBag 50L	1
SUB 100L	1
SUB 500L	2
Filtro 0,45-0,22um 5" PES	30
Filtro 0,45-0,22um 30" PES	3
Filtro 0,45um 30" Nylon	1
Filtro 0,22um-100cm2 - PVDF	2
Botella PETG	11
Capsulas CUNO 60SPO5A	3
Capsulas CUNO 10SPO5A	3
Manifolds CUNO	2
Planova 20N 1m2	1
Integrity Test 110ml	1

#### 4.4 Planta de agua y Sistema de tratamiento de aire

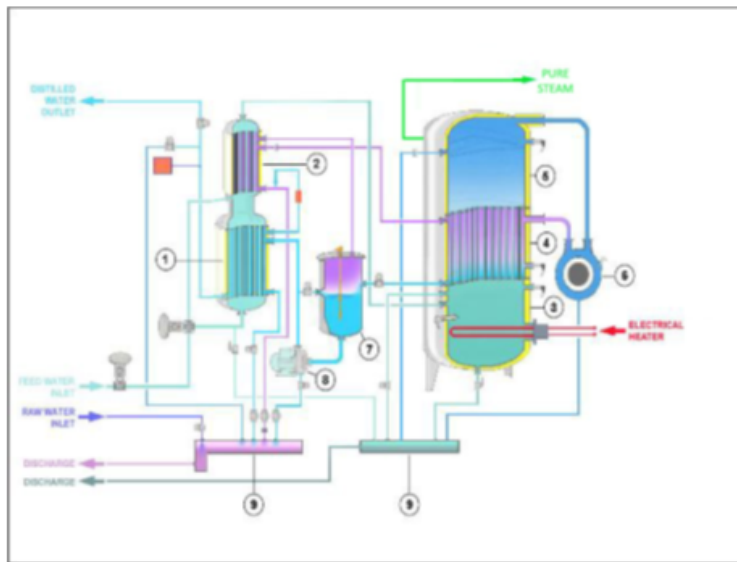
##### **Planta de agua calidad inyectable**

El sistema puede producir agua calidad inyectable para diferentes aplicaciones de uso farmacéutico tales como preparación de soluciones, operaciones de limpieza, etc.

El sistema que desea adquirir MabLab SA cuenta con un pre-tratamiento modelo RO 160 EL y un destilador modelo STMC EL 110. Fue diseñado y fabricado por COR de acuerdo a

normas GMP y estándares de FDA y EMA, es capaz de producir WFI utilizando múltiples etapas de tratamiento del agua proveniente de la red de distribución correspondiente.

Se muestra a continuación un esquema del sistema con sus principales componentes:



1. Intercambiador de calor (precalienta el agua de alimentación y enfría el agua destilada)
2. Intercambiador de calor (para condensar los gases no condensables)
3. Tanque destilador
4. Condensador
5. Domo
6. Aspirador
7. Tanque de recirculación
8. Bomba WFI
9. Manifold de salida

### **Proceso de generación de agua WFI:**

El agua destilada se genera en dos etapas, una de pre-tratamiento donde se eliminan del agua de ingreso sustancias orgánicas, iones de peso molecular medio y alto, y la mayoría de bacterias y pirógenos presentes. Para mejorar la calidad del agua de ingreso al sistema RO, se cuenta con un pre-filtro de Arena y una bomba impulsora para mantener la presión necesaria para el sistema, además, existe un sistema de dosificación de metabisulfito para eliminar el cloro presente en el agua de alimentación.

### **Principales componentes del sistema**

#### **- Acondicionamiento del agua de red**

El sistema de acondicionamiento de agua de red cuenta con un tanque de 250 litros donde se realiza la cloración automática del agua de red.

Una bomba presurizadora toma el agua del tanque clorado y la impulsa, a través de un filtro de Arena, dos filtros de partículas de 5 y 3 micrones, hacia el sistema de osmosis llamado RO 160 E. Antes de los pre-filtros de la osmosis hay una bomba dosificadora de metabisulfito para eliminar el cloro con el que viene el agua, ya que es dañino para las membranas del

equipo. El sistema cuenta con un sensor redox que puede detectar cloro residual luego de la adición de metabisulfito y detener el equipo de osmosis de inmediato, para evitar dañar la membrana.

- **Unidad de Pre-tratamiento RO160 EL**

A continuación se muestra una foto de la unidad de pretratamiento RO160 EL, fabricada por GAMMA 3.



**Membranas de ósmosis:** Desalinizan el agua entre un 97-98%, también remueve sustancias orgánicas entre un 95-98%.

**Tanque 200 L:** Es el reservorio de agua desmineralizada, cuenta con un sensor de nivel.

EL sistema tiene una capacidad de producción de unos 160 L/h, suficientes para alimentar la demanda del destilador. El destilador requiere de una conductividad de agua desmineralizada preferentemente menor a 15  $\mu\text{S}/\text{cm}$ .

- **Sistema de Destilación y Compresión de Vapor**

Cuenta con los siguientes componentes principales:

**Bomba centrífuga:** Envía el agua almacenada en el tanque de desgaseado hacia los intercambiadores de calor.





**Tanque de Desgaseado:** Almacena a alta temperatura y sin presión el agua producida, entonces se produce el desgaseado de los vapores no condensables de agua calidad inyectable.

**Enfriador:** Es un intercambiador de calor donde el agua desmineralizada ingresante al destilador enfría el agua que deriva del mismo. Al mismo tiempo el agua desmineralizada se precalienta.

**Intercambiador de gas:** Elimina los gases no condensables del agua.

**Columna de destilación:** Esencialmente es la unidad productora del sistema, se divide en tres partes diferentes.



**Cámara de calentamiento:** Es la parte inferior de la columna y contiene el calentador y el sensor de temperatura.

**Condensador:** Es la parte media de la columna donde se produce la condensación del vapor generado.

**Domo:** Es la parte superior de la columna donde se separa el vapor del agua, luego es succionado por un compresor de alta temperatura que calienta el vapor, el cual se envía a los tubos del condensador para elevar la temperatura del agua a valores de ebullición.

**Aspirador:** Se encuentra asociado al domo y realiza la aspiración del vapor incrementando su temperatura.



- **Instrumental asociado**

El sistema WFI se encuentra equipado con una serie de dispositivos de medición y control adecuados para asegurar el funcionamiento totalmente automático del sistema y minimizar la intervención del operador.

Estos dispositivos son: Medidores de conductividad, sondas de nivel, manómetros, transductores de presión y sondas de temperatura.

El sistema es controlado por una unidad denominada SCADA ESA XS 715(Supervisión de la unidad de control y adquisición de datos).

**Sistema de tratamiento de aire (HVAC):**

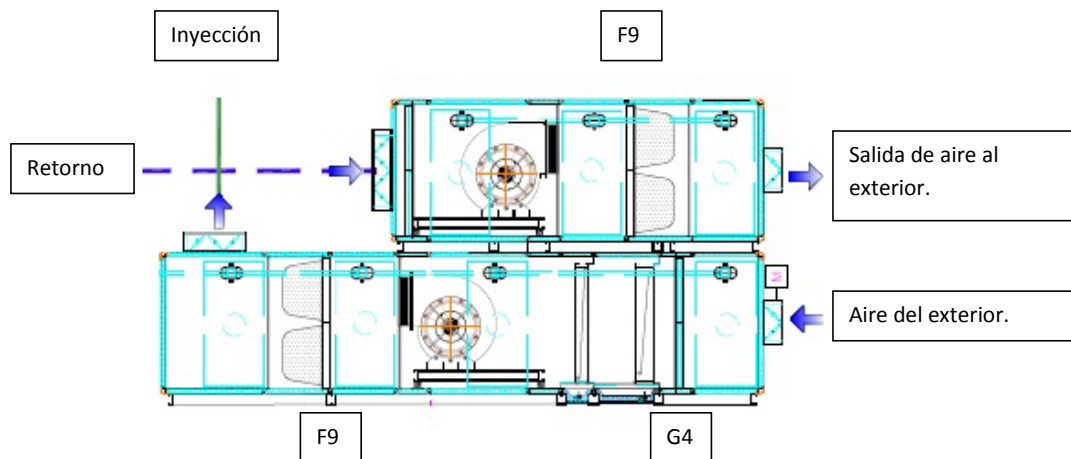
El sistema de HVAC, comprende el conjunto de unidades de tratamiento de aire, conductos de inyección y extracción, difusores, rejillas, filtros y elementos de control que permiten mantener las condiciones adecuadas de temperatura, humedad y presión en las salas de producción de MabLab S.A.

El sistema HVAC de MabLab está formado por 4 UTAs (Unidades de tratamiento de aire). Cada UTA tiene un sistema de prefiltración por filtros G4, seguida de una filtración por una etapa de filtros F9. El aire es luego inyectado a las áreas atendidas por cada UTA a través de difusores. En los casos donde la clasificación del área lo requiere, se han instalado filtros terminales HEPA en el cielorraso. Mediante un sistema de extracción, el aire de las salas

retorna a cada UTA y es filtrado por una etapa de filtros F9 antes de salir al exterior. En las 4 UTAs el 100 % del aire inyectado es nuevo, no existe recirculación de aire en ninguno de los sistemas.

- **Esquema de UTAs.**

El sistema de HVAC de MabLab S.A. contará con 4 UTAs, cada una con una etapa G4 y F9 a la entrada, y una etapa F9 a la salida. Las 4 UTAs funcionan con 100 % aire exterior. A continuación se esquematizarán las dos etapas en cada UTA, y se listarán los filtros necesarios en cada una, así como las áreas a las que atiende.



Las UTA's tendrán instalados los siguientes filtros:

En la Inyección:

- 4 filtros G4 de 24" x 24" x 2"
- 2 filtros G4 de 24" x 12" x 2"
- 4 filtros F9 de 24" x 24" x 12"
- 2 filtros F9 24" x 12" x 12" ó 24" x 12" x 4"

En la extracción:

- 4 filtros F9 de 24" x 24" x 12"

4.5 Calidad

Durante el proceso productivo se realizan controles en proceso en cada etapa de la fabricación de Trastuzumab. Se detallan a continuación los controles más significativos de cada etapa del proceso:

Etapa de producción	
Inactivación viral	Cuantificación UV, HPLC/SEC.
CEX- Q Sepharose	Cuantificación UV, título de Mab por HPLC, DNA de CHO, Proteínas de CHO, Insulina Residual, proteína A residual
Conversión	Cuantificación UV, HPLC/IEX (3días) Bioburden, endotoxinas.
CEX-Poros S	Siembra, fracciones, pool final: Cuantificación UV y HPLC/IEX.
Filtración Viral	Cuantificación UV
Diafiltración	Cuantificación UV
Filtración final, llenado y empaque	Control de partículas visibles

Al ingrediente farmacéutico activo se le realizan los siguientes ensayos:

Test	Especificación
Apariencia	Líquido límpido, incoloro o ligeramente amarillento
Ph	6,5 ± 0,5
Osmolalidad	364 ± 73 mOsmol/Kg
SDS-PAGE Reductor	Bandeo comparable a Estándar de Referencia
SDS-PAGE No Reductor	Bandeo comparable a Estándar de Referencia
HPLC/IEX	Tiempo de retención del pico principal comparable al estándar de Referencia
	Pico principal: ≥48,0%

	Prepicos:	$\leq 22,1\%$
	Postpicos:	$\leq 38,5\%$
HPLC/SEC	Pico principal	$\geq 95,0\%$
	Prepicos	$\leq 5,0\%$
Contenido Proteico (UV)		$10,0 \pm 1,0 \text{ mg/mL}$
Potencia biológica		70-130% con respecto a Estándar de Referencia
		Intervalo de confianza 64-156 %
ADN Residual de Células CHO		$\leq 10 \text{ pg/mg de proteína}$
Proteínas Residuales de Células CHO		$\leq 100 \text{ ng reactivos/mg de proteína}$
Proteína A residual		$\leq 100 \text{ ng/mg de proteína}$
Insulina Residual		$\leq 100 \text{ ng/mg de proteína}$
Bioburden		Recuento de Microorganismos aerobios totales: $\leq 10 \text{ UFC/10 mL}$
		Recuento de hongos y levaduras totales: $\leq 10 \text{ UFC/10mL}$
Endotoxinas		$\leq 0,10 \text{ UE/mg de proteína}$

La identificación de los picos para los ensayos de HPLC/IEEX y SEC deberán ser exactamente los indicados ya que nuestro producto es un Biosimilar del Original (Herceptin - Roche) y para poder obtener la licencia de producción y comercialización del ingrediente farmacéutico activo, nuestro producto debe ser similar al producido por Roche que es quien creó la patente.

Los primeros tres lotes GMP (Buenas prácticas de manufactura) se utilizarán para realizar los ensayos de estabilidad del producto y para realizar los ensayos de calidad para comparar con el anticuerpo original y presentar al ANMAT para obtener la aprobación.

#### 4.6 Seguridad e Higiene

Se analizaron diferentes proveedores de recolección de residuos especiales aprobados por el Organismo Provincial para el desarrollo sostenible, organismo encargado de autorizar a las empresas recolectoras de residuos especiales.

Se definió como proveedor de recolección de residuos especiales a “Hábitat Ecológico S. A.”

Hábitat Ecológico es una compañía de servicios, líder en Argentina. Proveen soluciones integrales de recolección, transporte, tratamiento y disposición final de residuos patogénicos.

Hábitat Ecológico es la empresa de servicios de recolección, transporte, tratamiento y disposición final de residuos más importante de la República Argentina, especializada en los segmentos de residuos patogénicos, especiales o industriales peligrosos generados en el ámbito de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, la Provincia de Buenos Aires, la Provincia de Salta, Córdoba y Catamarca.

La empresa se encuentra avalada por los siguientes organismos:



#### Vestimenta en planta

La vestimenta, que actuará como barrera entre producto y operario, debe estar confeccionada acorde con las condiciones de trabajo y debe estar realizada con materiales ligeros, flexibles y de fácil limpieza. Esta vestimenta no tendrá bolsillos en la parte superior y el sistema de cierre será de tipo automático para evitar desprendimiento.

### **Clasificación de áreas**

A efectos de vestimenta clasificaremos las distintas áreas de la Planta de MabLab S.A. según se indica a continuación:

#### AREA 1

Áreas de fabricación en las que el producto está en contacto con el ambiente.

(Sala de pesada, cultivo celular, preparación de soluciones, purificación, inóculo, formulación, área estéril microbiología).

#### AREA 2

Áreas en la cual el producto no está en contacto con el ambiente.

(Vestuario, lavadero parte sucia, lavadero parte limpia).

#### AREA 3

Área Industrial que incluye el resto de áreas de Planta tales como Almacenes, Laboratorios, Área de servicios, Área Técnica, Taller de Mantenimiento, Oficinas, etc.

### ***Modelo de vestimenta***



### Control de plagas

Se puede definir al manejo integrado de plagas como la selección y aplicación de prácticas de combate de plagas, basadas en consecuencias predecibles de tipo económico, ecológico y sociológico.

Los materiales usados para el control de plagas, no deben estar en contacto directo con los productos. Tales materiales deben ser de grado adecuado para minimizar los riesgos en la salud.

El riesgo de una contaminación surge entre otras cosas de la entrada de insectos.

Todas las instalaciones y sectores de MabLAB deberán ser monitoreados y protegidos de insectos y roedores.

Debe haber una identificación inequívoca de cada trampa que se encuentre en la empresa.

El almacenamiento de materias primas o productos terminados deberá ser en recipientes cerrados o cubiertos.

**Puertas y Ventanas:** Las puertas de salida o acceso externo al edificio deberán ser de cerramiento automático.

Los portones de Depósito deberán permanecer abiertos solamente en los momentos de la operación de carga y descarga de vehículos.

Las recomendaciones específicas incluyen las siguientes:

- Ubicar las luces exteriores tan lejos de las puertas exteriores como lo permita la mínima iluminación práctica de pasillo.
- Las trampas de luz para insectos no se instalarán en exteriores a menos de 10 metros de las entradas de los edificios.
- La empresa proveedora del servicio de control de plagas los deberá controlar semestralmente colocando una estampilla en el artefacto con la fecha de revisión.
- El personal de la empresa tercerista será el encargado de reemplazar las placas engomadas con la frecuencia que sea necesaria de acuerdo a su saturación con plagas.
- Los tubos UV de los equipos se deberán cambiar una vez por año, y se documentará con una estampilla la fecha y la firma. Las trampas de luz para insectos no se ubicarán dentro de espacios de producción totalmente cerrados, ni en áreas en las que su colocación constituya un riesgo de seguridad.



- Las trampas de luz para insectos se colocarán cerca de las aberturas de los edificios pero no se colocarán de modo que la trampa de luz atraiga a los insectos que están fuera del edificio.
- Cajas roenticidas: Las trampas utilizadas en las áreas interiores serán principalmente del tipo sin cebo.
- La ubicación de las trampas es más fuerte en las entradas y en las áreas en las que exista alimento para roedores.
- Las trampas con cebo o sin cebo se inspeccionará al menos mensualmente por el contratado externo.

La empresa elegida para realizar el control de plagas de Mablab S.A. es EFMARCO ARGENTINA S.R.L.

La empresa se encuentra habilitada por el ministerio de salud.

#### 4.7 Transporte del ingrediente farmacéutico activo al tercerista

El ingrediente farmacéutico activo es envasado en botellas, luego se introducen en bolsas termibag para evitar la disipación de la temperatura de conservación.

El transporte se realizara en cajas térmicas que contienen las botellas con el ingrediente farmacéutico activo con hielo seco para mantener la temperatura de las mismas.

Dentro de cada caja luego de haber introducido las botellas con el producto dentro de las bolsas termibag, se completará la caja con hielo seco y durante el traslado se registrara la temperatura hasta el destino a través de dataloggers, para darle la seguridad al cliente de que el producto durante su traslado no perdió la cadena de frio.



- **Caja térmica**



1) Kit Isotérmico P-TAINER – Solución Isotérmica diseñada y validada para mantener la Cadena de frío NEGATIVA (<-20°C), de acuerdo con la Norma Afnor e ISTA 7D, durante:

Hasta 24 Horas con VERANO ISTA 7D

REFERENCIA KIT	122-4D11
COMPUESTO POR:	
• Contenedor isotérmico	122-40
Material Isotérmico	Panel de Poliuretano de alta densidad - 40 mm espesor
Embalaje exterior	Cartón ondulado alto gramaje color Blanco.
Dimensiones exteriores	517 x 507 x 398 mm (± 5mm)
Impresión	Impresión estándar
Dimensiones/Volumen útil	39,4 Lts Capacidad para 9 unidades producto
Dimensiones/Volumen Interior	424 x 411 x 304 mm (± 5mm)
• Hielo Seco recomendado	10,86 Kg

**Bolsa termibag**

- Diseñada especialmente para la conservación de las condiciones de temperatura.
- Excelente aislamiento térmico (bajas y altas temperaturas).

- Impermeabilidad y oposición al pasaje de vapor.
- Fabricadas con un material tr laminado, con una capa interior espumada de celdas cerradas y muy baja conductividad térmica, que permiten un eficaz aislamiento térmico.
- Liviano, flexible, practico.
- Características técnicas:

		Unidad	Valores	Observaciones
Tipo de celda	Cerrada			
Densidad aparente		Kg./m <sup>3</sup>	35	ASTM D 1622
Conductividad térmica	(LAMBDA A)	W/m°C	0.045	ASTM C 518
Resistencia al ozono			Ranting 0	No hay agrietamiento
Estabilidad dimensional bajo calor	Long.	%	-4.5 / -4.2	
	Trans.	(70°C x 22 hs.)	0.3 / 0.8	
Permeabilidad al vapor de agua	Vel.	g/mq. día	1.6	ASTM E 96
	Transp.	g/mg. día mm	0.15	ASTM E 96
	Permeanza	Hg		

- **Hielo seco: propiedades**

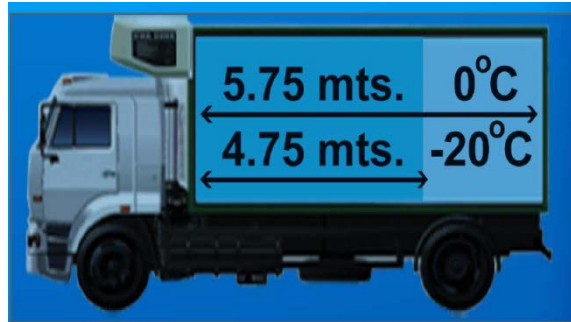
*Chemical & Physical Properties of CO<sub>2</sub>*

		English Units		Metric Units	
		Carbon Dioxide			
Basic Information	Substance	Carbon Dioxide			
	Chemical Symbol	CO <sub>2</sub>			
	Mol. Weight	44.01			
Normal Boiling Point (1 atm) (101.325 kPa)	Temperature	-109.3°F		-78.5°C	
	Latent Heat of Vaporization	245.5 BTU/ lb		571.3 kJ/ kg	
Gas Phase Properties (at 32°F & 1 atm) (at 0°C & 101.325 kPa)	Specific Gravity (Air = 1)	1.524		1.539	
	Specific Heat (Cp)	0.199 BTU/ lb °F		0.85 kJ/ kg °C	
	Density	0.12341 lb/ ft <sup>3</sup>		1.9769 kg/ m <sup>3</sup>	
Liquid Phase Properties (at B.P. & 1 atm) (at B.P. & 101.325 kPa)	Specific Gravity (Water = 1)	1.18			
	Specific Heat (Cp)	–		–	
Solid Phase (Dry Ice) Properties	Temperature	-69.9°F		-56.6°C	
	Pressure	75.1 psia		517.3 kPa abs	
Critical Point	Temperature	87.9°F		31.1°C	
	Pressure	1,070.6 psia		7,382 kPa abs	
	Density	29.2 lb/ ft <sup>3</sup>		468 kg/ m <sup>3</sup>	

**Modelo final de embalaje:**



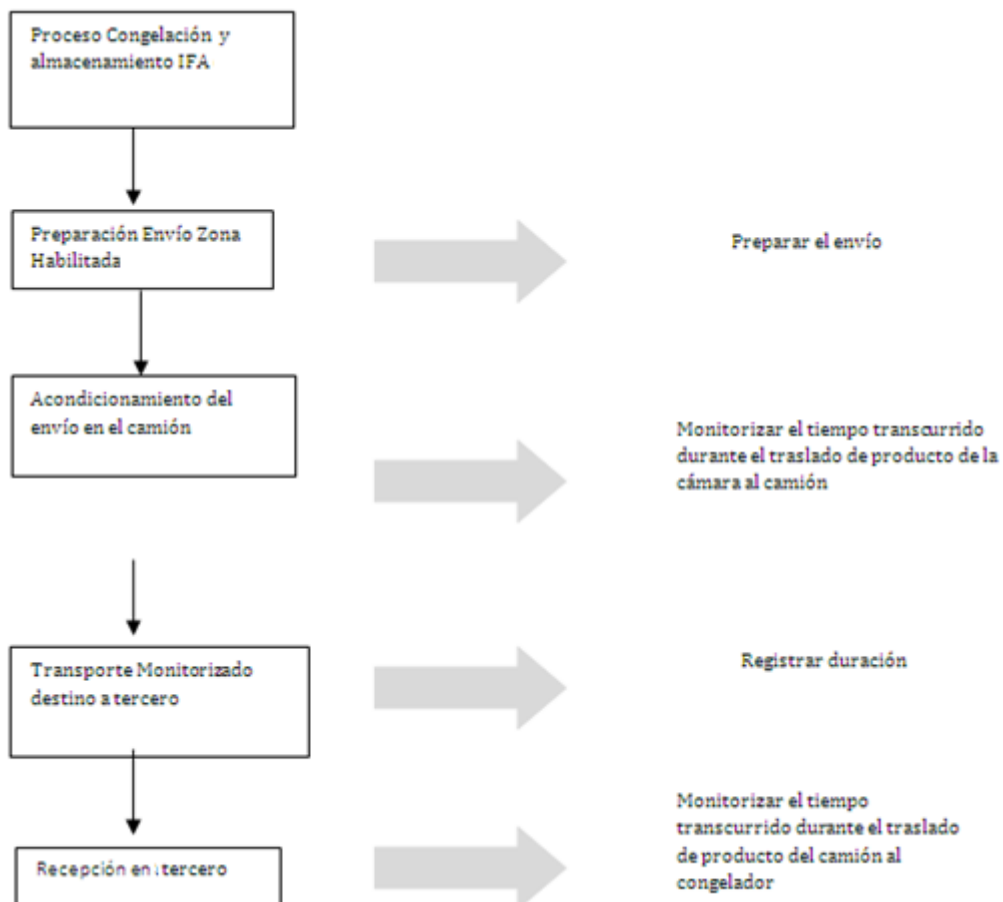
Se utilizarán camiones de la marca Iveco o Hyundai con equipos de refrigeración marca HWA SUNG THERMO, modelo HT 250-II de la empresa Acebey.S.



Ejemplo de temperaturas alcanzadas por los vehículos del proveedor Acebey S.A.

El camión dispone de dos puertas, una lateral y otra en la parte trasera del mismo. La puerta lateral únicamente será utilizada en casos excepcionales en donde no se pueda acceder por la puerta principal ubicada en la parte trasera del camión.

### Esquema del proceso



## 5. Localización

La localización de la planta es un aspecto estratégico de suma importancia para la posterior operación de la misma. En la búsqueda de la ubicación de planta, se tiene como objetivo último encontrar una ubicación donde se pueda desarrollar la empresa de la manera más eficiente. Este objetivo será alcanzado al encontrar una locación que optimice la logística, que tenga los recursos necesarios y que ayude estratégicamente a los objetivos actuales y futuros de la empresa.

Para localizar la planta tendremos en cuenta los siguientes factores:

- 1) Legislaciones vigentes, código de urbanización.
  - 2) Seguridad.
  - 3) Mano de obra calificada en la zona: es de vital importancia contar con personal capacitado en la zona elegida ya que dicha actividad lo requiere.
  - 4) Fácil accesibilidad y transporte ya que juega un rol importante en la distribución, logística de materiales, producto terminado así como el acceso del personal.
  - 5) Infraestructura y servicios: (Energía eléctrica, gas, agua, recolección de residuos, tratamiento de efluentes, etc.).
  - 6) Disponibilidad y Costo.
- Legislaciones vigentes, código de urbanización: es imprescindible conocer las leyes y las normas de la zona para saber si se adecuan a nuestra actividad y a nuestra política empresarial ya que de este factor depende la factibilidad del proyecto.
  - Seguridad: La seguridad es uno de los valores principales para el funcionamiento de la empresa tanto por el cuidado de los bienes de la empresa como el producto fabricado, fabricamos un componente activo para un medicamento de alto costo cuyo valor es elevado. Más importante aún es el cuidado de nuestro personal, tanto dentro de la planta como el acceso a la misma, cuidando así también clima de trabajo, motivación, comodidad, lo que influye en la eficiencia.

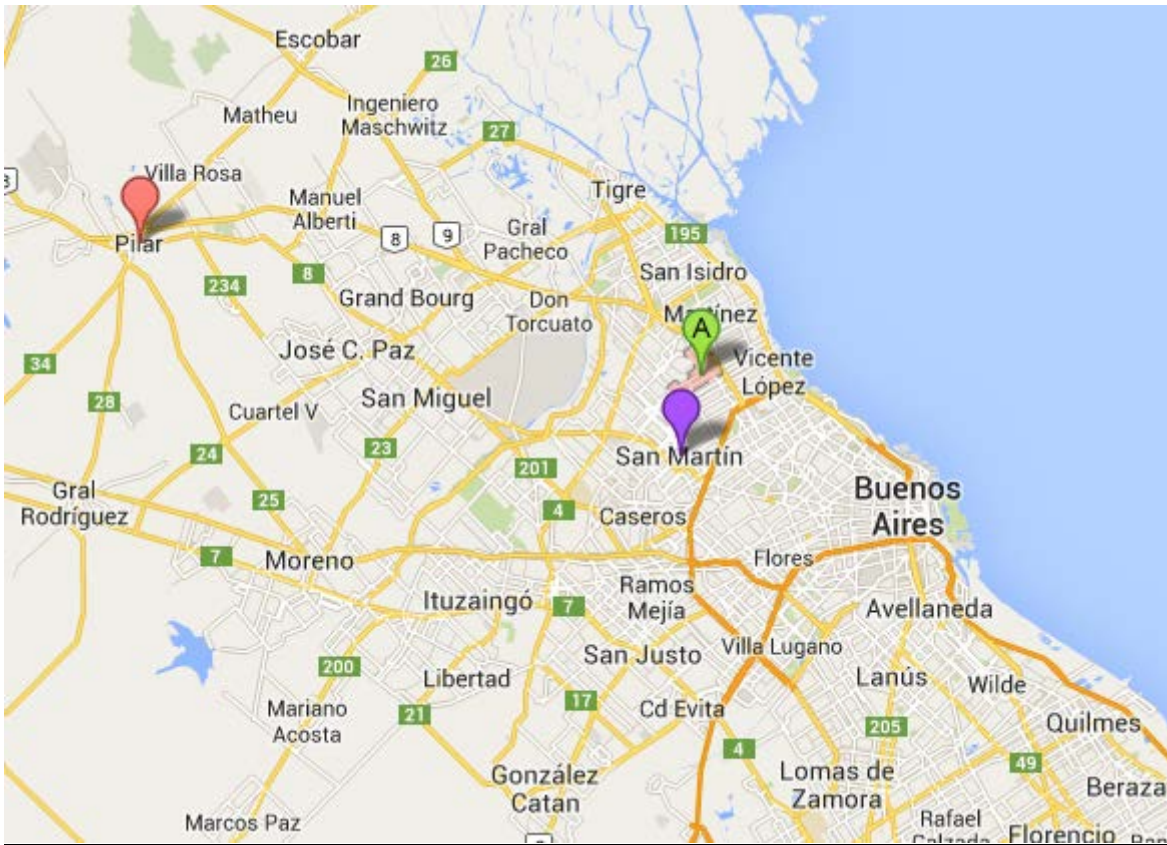
- Cercanía a MO calificada: por el tipo de actividad, nuestra empresa requiere un número reducido de personal pero con muy alta calificación y especialización, es por eso que es estratégica la ubicación cercana a alguna ciudad que cuente con un sistema educativo fuerte, colegios, universidades, etc.
- Acceso y transporte: Es clave para el desarrollo de nuestra actividad el ingreso de materia prima y el egreso del producto terminado. Será de primordial importancia la cercanía a rutas, autopistas y puertos. Con respecto a las rutas terrestres se tomó en cuenta el estado de las mismas, el tránsito, la cantidad de carriles y desvíos alternativos en caso de alguna contingencia. Se consideró el transporte marítimo, dado que muchos de los equipos e insumos son importados. La cercanía a un puerto sería estratégica para nuestra empresa en caso de futuras exportaciones. A su vez se debe tener en consideración el fácil acceso a la planta tanto del personal como de los proveedores que diariamente entregaran material.
- Infraestructura y servicios: Se evaluó la calidad de los servicios. Con respecto a la provisión de agua se tuvo en cuenta tanto la calidad de la misma como las posibilidades de obtención (de red o de pozo). En cuanto a la energía eléctrica es esencial la capacidad de las redes locales de proveernos de nuestros requerimientos tanto de potencia como de un servicio continuo y estable. Con respecto al servicio de gas se analizaron las posibilidades de abastecimiento, ya sea por red o por algún método alternativo.
- Disponibilidad y costo del inmueble. Analizó la disponibilidad de terrenos o inmuebles que se cumplan con los requerimientos de la planta en cuanto a tamaños y la topografía del lote, la propensión a desastres naturales de las zonas, así como el costo inmobiliario de los mismos.

Siguiendo todas las pautas previamente expuestas, se dispuso a buscar tres posibles locaciones. Se descartó, en este caso, la Capital Federal ya que el costo de terreno es muy

alto, la complejidad en lo que respecta a accesos y transporte y debido a las normas municipales que limitan las posibilidades de operación de la planta.

Se seleccionaron tres opciones para realizar la evaluación:

- 1) ● San Martín
- 2) ● Pilar
- 3) ● Munro



● San Martín:

General San Martín es uno de los 135 partidos de la provincia argentina de Buenos Aires. Su cabecera es la ciudad homónima de San Martín. Forma parte del aglomerado urbano conocido como Gran Buenos Aires, ubicándose en la zona norte del mismo y siendo el municipio más poblado de dicha zona. Se encuentra al noroeste de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con la cual limita por la avenida General Paz.



El partido de General San Martín tiene una superficie de 56 km<sup>2</sup>, cuenta con 27 localidades y tiene una población de 427.933 habitantes.

El 10 de junio de 1988, el Honorable Concejo Deliberante de General San Martín, sanciona la Ordenanza N° 3358/88, promulgada por Decreto N° 2589/88, la cual establece:

*Declarar a la Ciudad de San Martín, perteneciente al partido homónimo, “Capital de la Industria”.*

La intención de esta iniciativa, fue la de dar trascendencia al perfil industrial del municipio. A fines de la década de 1980, General San Martín representaba la segunda fuerza industrial de la Provincia de Buenos Aires y del país; era la primera concentración de Argentina de la Pequeña y Mediana Empresa y producía el 3% del PBII (Producto Bruto Interno Industrial) nacional.



En pleno cinturón de conurbación con la ciudad de Buenos Aires, limita al norte con Tigre, al noreste con San Isidro y Vicente López; al este con Buenos Aires, de la que está separado por la Av. General Paz, al sudoeste con 3 de febrero y al noroeste con San Miguel.

El territorio del partido se halla casi totalmente urbanizado, caracterizándose por tener una conformación altamente industrial, a expensas del desplazamiento de la producción agropecuaria.

Su crecimiento manufacturero le otorga la suficiente relevancia como para erigirlo en uno de los más pujantes dentro del eje industrial, así como también del ámbito provincial y nacional. Considerando la educación, cabe destacar que cuenta con la universidad Nacional General San Martín.

● **Pilar:**

Pilar es la ciudad más importante del norte de la Provincia de Buenos Aires, es la cabecera del partido homónimo. Se encuentra a 54 km de la Ciudad de Buenos Aires por el acceso norte ramal Pilar, Ruta 8.

En la década del 70' se instala el primer Parque Industrial de la zona motivado por la mejora de la accesibilidad y se promulga una ley provincial que exige el traslado de las industrias a 60 Km. de la Capital.

Tanto el Parque Industrial como el crecimiento del área de Pilar fueron impulsados a partir de la construcción del Acceso Norte en los años 60'. Esta vía rápida de comunicación con la Capital atrajo la radicación de casas-quintas de fin de semana y luego, desde 1992, la nueva Panamericana, que posee una extensión de 19,3 km en el Partido, ha sido el motor del último desarrollo de Pilar.

La ciudad se ha transformado en uno de los mayores parques industriales de Sudamérica, con grandes inversiones en infraestructura en los años noventa, e importantes proyectos gastronómicos, inmobiliarios, centros comerciales, cines y hotelería

El Parque Industrial de Pilar es uno de los más grandes de Sudamérica y alberga 200 empresas nacionales e internacionales. Estas compañías movilizan el turismo corporativo, fomentando también el crecimiento de los hoteles de la zona

Educación: Con sus siete universidades (Universidad Austral, IAE, Universidad del Salvador, U.T.N., CBC, Facultad de Ciencias Económicas de la UBA en el Instituto Carlos Pellegrini, Universidad Pedagógica), más de 120 colegios y jardines de infantes de gestión pública, y más de 120 privados.

● **Munro:**

Munro es uno de los barrios en los que se divide el municipio de Vicente López, Buenos Aires. Se encuentra a 20 km del centro de la ciudad de Buenos Aires y a 86 km de La Plata, capital provincial.

Limita con Villa Adelina, Carapachay y Martínez al norte, Villa Ballester y San Andrés al oeste, Florida Oeste al sur y Olivos al este. Las calles límites son Mariano Moreno, Av. Paraná, la Ruta Nacional 9, A. Malaver, Av. Alexander Fleming, Luis María Drago, Av.

Primera Junta, M. Montes de Oca, Capitán M. Cajaraville, Juramento, Av. Carlos Calvo, Albarelos y Gral. Manuel Belgrano.

El barrio ocupa aproximadamente 5,8 km<sup>2</sup> en los que viven 35.844, censo realizado por el INDEC en 2001. Esto la sitúa como la 3ª unidad más poblada del partido con un 13,1% del mismo. En 1991 se registraron 36.188 personas lo que implica un descenso en 2001 de casi el 1%.

Es una importante zona Industrial con la presencia de empresas como Arfix, Atanor, Fabrilozza, Colorín, Virulana, Ripan, Telagoma, Biogreen, Bayer, Gillette, Givaudan, Mevaco y otras fábricas como textiles, maderera, metalúrgicas, alimenticias.

Educación: cuenta con el Instituto de Educación Integral de Munro, el Instituto Esteban Echeverría en Munro.

### **Selección:**

Para seleccionar ubicación que más se adapta a los requerimientos se ponderaron los seis factores considerados de importancia para la toma de la decisión.

- |   |                   |
|---|-------------------|
| • Legislaciones vigentes, código de urbanización. | Ponderación = 25% |
| • Seguridad                                       | Ponderación = 20% |
| • Disponibilidad de Mano de obra calificada.      | Ponderación = 20% |
| • Accesos y Transporte                            | Ponderación = 15% |
| • Infraestructura y servicios.                    | Ponderación = 10% |
| • Disponibilidad y costo                          | Ponderación = 10% |

En la selección y ponderación de las variables seleccionada para la evolución de las diferentes localizaciones se priorizo la factibilidad legal, y los recurso humanos ya que son un factor estratégico para nuestra actividad.

A su vez, llegamos a la conclusión de que el transporte representa un factor clave. La idea es encontrar un lugar idóneo para la producción y además que la locación minimice costos logísticos.

**Tabla de análisis de factores:**

Indicador	San Martin		Pilar		Munro		Ponderancia
	Puntuacion	Ponderado	Puntuacion	Ponderado	Puntuacion	Ponderado	
1	5	1,25	3	0,75	2	0,5	25%
2	3	0,6	4	0,8	3	0,6	20%
3	5	1	3	0,6	5	1	20%
4	3	0,45	4	0,6	5	0,75	15%
5	4	0,4	3	0,3	4	0,4	10%
6	5	0,5	4	0,4	3	0,3	10%
<b>Total</b>		<b>4,2</b>		<b>3,45</b>		<b>3,55</b>	<b>100%</b>

-El puntaje se logra multiplicando el valor de cada factor por su ponderación, luego se suma los resultados de las locaciones.

Valores de puntaje de factores:

- 1: Malo
- 2: Regular
- 3: Bueno
- 4: Muy bueno
- 5: Excelente

De acuerdo a este análisis, la localización óptima de la planta seria San Martín.

**Selección del Inmueble:**

Se evaluaron 2 alternativas, adquirir un terreno en la localización seleccionada y realizar la inversión de un inmueble y adaptarlo a los requisitos del proyecto.

Variables: tiempo, costo, ubicación.

Se realizó un relevamiento por medio de inmobiliarias, de la oferta de Terrenos e inmuebles.

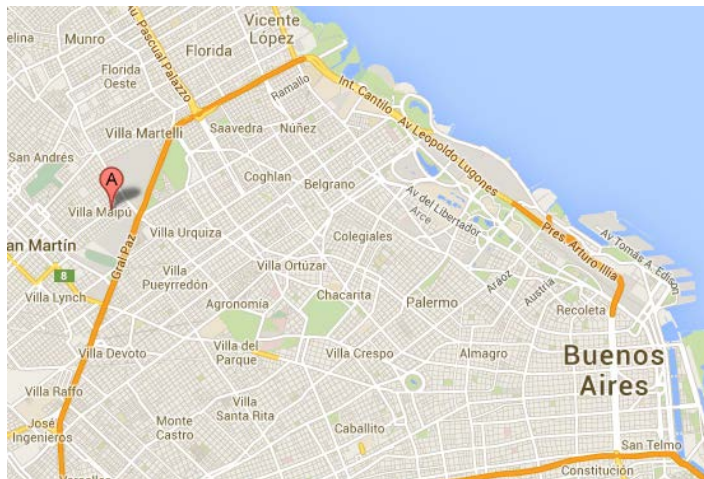
Se observó que considerando la ubicación, los terrenos disponibles que cumplieran con los requisitos del proyecto, en tamaño, código de urbanización, se encontraban más alejados y con menor accesibilidad que los inmuebles.

En cuanto al monto de inversión, se observó una mejor oportunidad en el caso de los terrenos en general, pero sin mostrar una gran diferencia en el caso de algunos inmuebles que con poca inversión podía adaptarse a los requisitos.

La variable que defino la selección fue el tiempo. Si se considera adquirir un terreno y realizar la obra edilicia, el tiempo entre edificación, aprobación de planos y documentación se

encuentra entre 1 y 3 años, mientras que se podría adaptar un inmueble en un periodo de 6 meses a un año.

La selección final fue un inmueble ubicado en Zona Industrial, en la calle 37 Julio A. Roca al 1700, Villa Maipú, Buenos Aires, Argentina, a 10 cuadras de General Paz.



Es un Depósito/Laboratorio de 715m<sup>2</sup> en 3 plantas, sobre terreno de 344m<sup>2</sup> (34,4m x 10m).

P. B: 200m<sup>2</sup> de depósito techo de losa de 4m de altura, 90m<sup>2</sup> de baños, oficinas y otros depósitos. 1° piso: depósito de 200m<sup>2</sup> y oficina de losa y 4m de altura. 2° Piso: 200m<sup>2</sup> de 3,5m de altura techo de chapa a 2 aguas con oficinas, laboratorio y servicios. Ascensor, Pisos con revestimiento importado. Aire Acondicionado. Edificio revestido íntegramente con poliuretano inyectado. Equipado para laboratorio o Industria farmacéutica. Sistema de seguridad con garita. Cuenta con Agua corriente/Desagüe cloacal/Gas natural/Luz/Pavimento/Teléfono. Fácil acceso desde Gral. Paz y Constituyentes, y Ruta 8. Zonificación: Ir, FOT: 2,1 FOS: 0,6.

Oficinas:



Deposito:

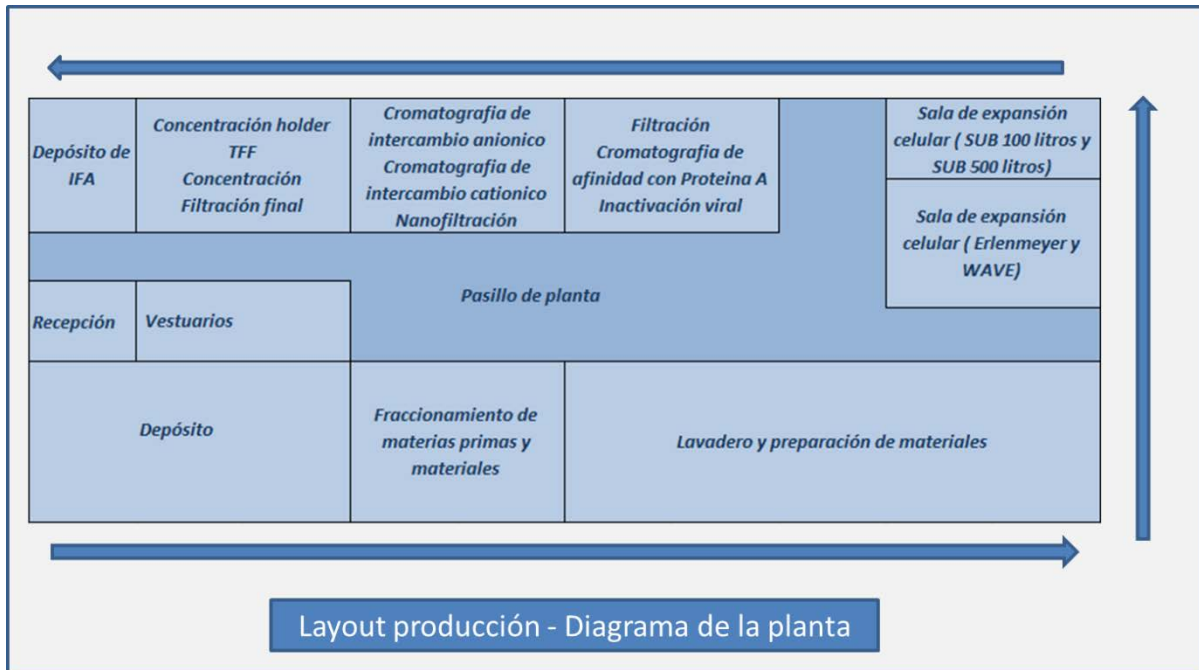


Salas de proceso, Laboratorio, Instalaciones:

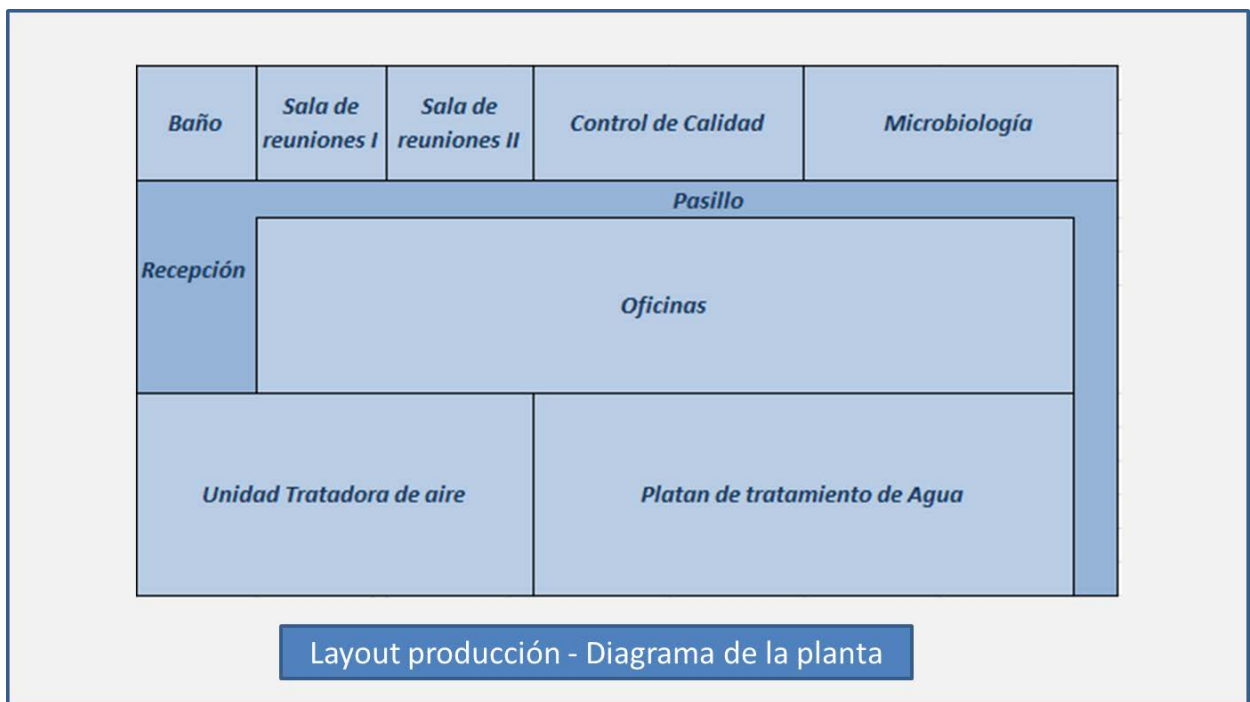


## 6. Distribución de planta y layout

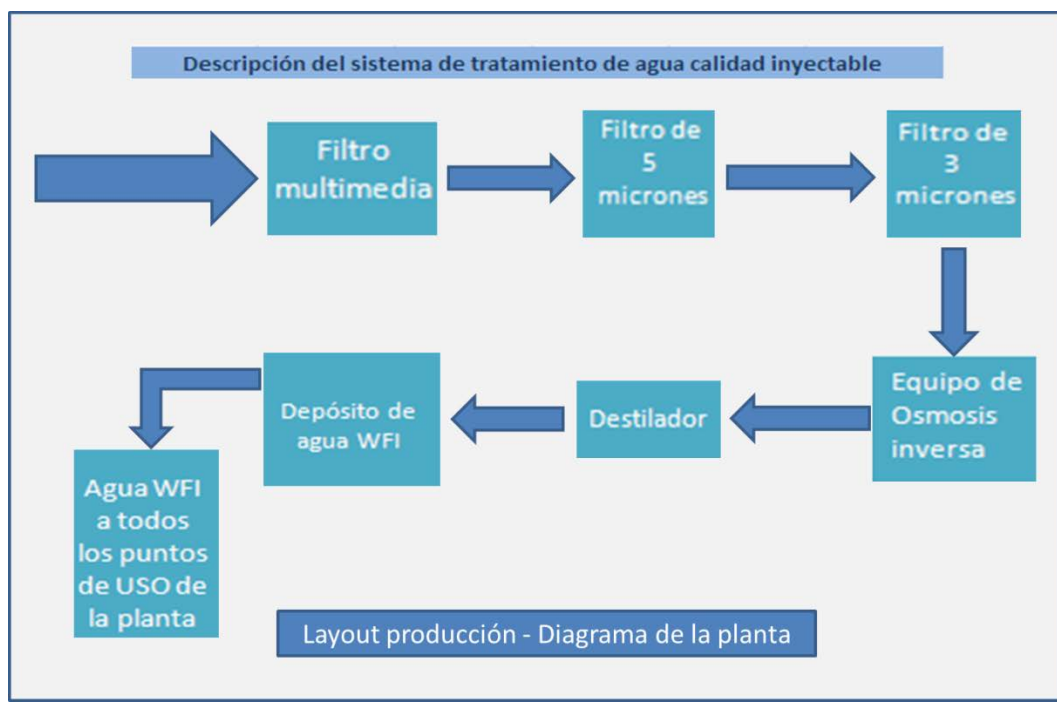
### Layout general planta baja



### Layout general planta alta

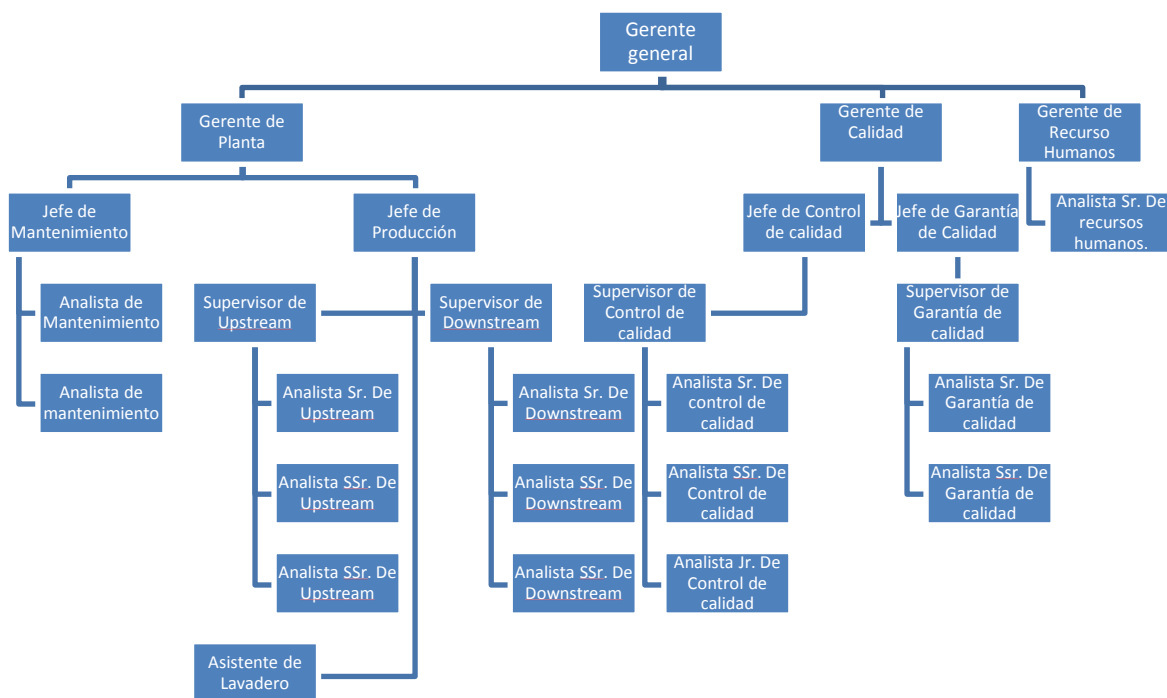


**Layout Sistema de tratamiento de agua.**



**7. Recursos Humanos**

**7.1. Organigrama**





7.2. Presupuesto de Personal.

El primer año, dado que la fabricación será sólo de 2 lotes de prueba el presupuesto de personal es menor al propuesto para el resto del proyecto.

<b>Año 1</b>				
<b>Puesto</b>	<b>Salario en Bruto</b>	<b>Personal</b>	<b>Total MES</b>	<b>Total AÑO</b>
Gerente General	\$ 80,000	1	\$ 80,000	\$ 1,040,000
Gerentes de áreas	\$ 55,000	1	\$ 55,000	\$ 715,000
Jefes de áreas	\$ 40,000	1	\$ 40,000	\$ 520,000
Operarios Mantenimiento	\$ 18,500	1	\$ 18,500	\$ 240,500
Supervisores	\$ 30,000	1	\$ 30,000	\$ 390,000
Operarios Sr. Producción	\$ 18,500	0	\$ 0	\$ 0
Operarios Ssr. Producción	\$ 21,500	2	\$ 43,000	\$ 559,000
Asistente lavadero	\$ 15,000	1	\$ 15,000	\$ 195,000
Analista Sr. (Control y Garantía de calidad)	\$ 19,500	0	\$ 0	\$ 0
Analista Ssr. (Control y Garantía de Calidad)	\$ 20,500	1	\$ 20,500	\$ 266,500
Analista Jr. Control de calidad	\$ 17,500	0	\$ 0	\$ 0
Analista de recursos humanos	\$ 19,750	1	\$ 19,750	\$ 256,750
<b>Total presupuesto salarial</b>			<b>\$ 321,750</b>	<b>\$ 4,182,750</b>

<b>Años 2 a 10</b>				
<b>Puesto</b>	<b>Salario en Bruto</b>	<b>Personal</b>	<b>Total MES</b>	<b>Total AÑO</b>
Gerente General	\$ 80,000	1	\$ 80,000	\$ 1,040,000
Gerentes de áreas	\$ 55,000	3	\$ 165,000	\$ 2,145,000
Jefes de áreas	\$ 40,000	4	\$ 160,000	\$ 2,080,000
Operarios Mantenimiento	\$ 18,500	2	\$ 37,000	\$ 481,000
Supervisores	\$ 30,000	4	\$ 120,000	\$ 1,560,000
Operarios Sr. Producción	\$ 18,500	4	\$ 74,000	\$ 962,000
Operarios Ssr. Producción	\$ 21,500	6	\$ 129,000	\$ 1,677,000
Asistente lavadero	\$ 15,000	2	\$ 30,000	\$ 390,000
Analista Sr. (Control y Garantía de calidad)	\$ 19,500	2	\$ 39,000	\$ 507,000
Analista Ssr. (Control y Garantía de Calidad)	\$ 20,500	2	\$ 41,000	\$ 533,000
Analista Jr. Control de calidad	\$ 17,500	1	\$ 17,500	\$ 227,500
Analista de recursos humanos	\$ 19,750	1	\$ 19,750	\$ 256,750
<b>Total presupuesto salarial</b>			<b>\$ 912,250</b>	<b>\$ 11,859,250</b>

## **8 Sensibilización y análisis Económico-Financiero**

### 8.1. Marco general para la sensibilización

Para analizar la factibilidad financiera del proyecto, se planteó el análisis económico financiero en 2 escenarios, uno optimista y otro pesimista, utilizando diferentes formas de financiación.

Se consideró para el escenario optimista que, por tratarse de un proyecto de sustitución de importaciones, que contribuye a la producción nacional, genera fuentes de trabajo, y reduce el impacto económico que genera la importación de este medicamento de alto costo; es posible contar con el apoyo del gobierno. Por ello se plantea la financiación por medio de un préstamo del Estado, a una tasa que favorece al desarrollo de este proyecto, por estar alineado con los intereses nacionales.

El escenario pesimista supone la financiación del proyecto con capitales privados. En este caso el capital requerido para la inversión inicial del proyecto sería financiado por un préstamo de un inversor privado, que dado el monto de la inversión y en consecuencia el riesgo de la misma, fijaría una tasa de interés mucho más elevada.

El análisis de sensibilidad se realizó en base al escenario optimista por ser el que se alinea mejor con el perfil del proyecto. Se utilizaron los criterios planteados en el análisis FODA, para poder analizar el impacto de las oportunidades y amenazas, por tratarse de factores que están fuera del control del proyecto pero que afectan su resultado/factibilidad.

### 8.2. Definiciones previas y supuestos generales

- No se consideró Inflación.
- Cotización dólar Banco Nación al 13 de marzo (estable para los 10 años). 7,889 ARS/USD
- Presupuesto de personal considerado como costo fijo, dado que la estructura de personal luego del arranque de la planta no se modifica por la cantidad de lotes fabricados. Está vinculado al equipamiento más que a la producción.
- Capital de trabajo: Se calculó considerando que el primer año no habrá ventas, pero se generarán gastos fijos y variables. Se realizó una distribución de los costos anuales en los lotes fabricados cada año, se armó el flujo acumulado con las ventas y los costos, y se tomó como costo de capital al flujo de menor valor.

- Para la inversión se propone un 14% de capital propio.
- Costo de capital propio 24%.
- Prestamos: Tasa del bicentenario para escenario optimista. (16%)  
Tasa préstamo inversionista privado para escenario pesimista. (45%)
- Tasa de Riesgo 8%
- Costos variables considerados en dólares, porque en su mayoría son importados.
- Amortizaciones inmueble 50 años, máquinas y equipos 10 años.

### 8.3. Inversión inicial

## 8.3.1 Presupuesto de equipos

Descripción	Presupuesto (U\$S)	ARS
1 cabina extracción de polvo Esco	U\$S19737	155,705
1 balanza 60 kg	U\$S 2284	18,018
5 balanza 30 kg	USD 1020 C/U	40,234
1 balanza 8 kg	U\$S 1800	14,200
3 balanza 6 kg	U\$S 2.071,00 C/U	49,014
4 cabina de seguridad biológica Esco	USD 7100 + IVA 21% C/U	271,098
1 bioreactor Wave 20/50 GE	U\$S 2100	16,567
1 estufa de CO <sub>2</sub> HT Infors, Minitron	USD 27.216,00	214,707
1 TubefuserTerumo TSC2B	U\$S 700	5,522
1 bomba peristáltica Master Flex	U\$S 241	1,901
1 heladera 2-8°C de 320 litros	USD 3200	3,200
1 centrífuga Eppendorf	U\$S 6500	51,279
1 Bioprofile Plus, Novaflex	U\$S5300	41,812
1 contador de células Countess, Lifetechnology	U\$S 452	3,566
2 single use mixer 50 litros Thermo Fisher Hyclone	U\$S 358,00 C/U	5,649
1 single use mixer 200 litros Thermo Fisher Hyclone	U\$S 492,00	3,881
1 single use mixer 500 litros Thermo Fisher Hyclone	U\$S 526,00	4,150
1 single use mixer 1000 litros Thermo Fisher Hyclone	U\$S 699,00	5,514
6 bombas Watson Marlow 620	U\$S 450,36 C/U	21,317
2 Docking Station Thermo Fisher Hyclone	U\$S 954 C/U	15,052
5 pHmetro Sartorius	U\$S 4842.97 C/U	191,031
3 conductímetroSartorius	U\$S 1054 C/U	24,945
1 single use bioreactor 100 litros con controlador Applikon	U\$S 6.321,00	49,866
1 single use bioreactor 500 litros con controlador Applikon	U\$S 10.840,00	82,677
1 AKTA process 10 mm GE	USD 266.021,86	2,098,646
2 Smartainer 500 litros - Thermo Fisher Hyclone	U\$S 820 C/U	12,938
2 Smartainer 1000 litros - Thermo Fisher Hyclone	U\$S 1300 C/U	20,511
1 BPG 450/500 GE	U\$S476500	3,747,275
1 BPG 350/500 GE	U\$S210320	1,648,801
1 Sartocheck 2	U\$S 2050	16,172
1 tubefuserBiowelderSartorius	U\$S 1020	8,047
2 espectrofotómetro UV 1800 Shimadzu	u\$s 13440,00 + IVA 10,5% C/U	234,322
1 Holder Sartocoon 2 plus Sartorius (UF/DF)	U\$S 119500	942,736
2 freezer de of -20°C	USD 4000 C/U	63,112
2 termo de nitrógeno líquido 200 litros Thermo Forma Cryoplus 2 Cryomed	U\$S1815 C/U	28,637
4 freezer -30°C	U\$S 12.500.- + IVA 21% C/U	477,285
3 heladeras 2-8°C	USD 2500 C/U	59,168
1 equipo generación de agua Milli QMillipore	U\$S 35695 + IVA	340,733
1 lector de placas MultiskanThermoScientific	1077 + IVA 21 %	10,281
2 electroforesis PowerSupply GE	U\$S 350 C/U	5,522
1 fuente poder Bio Rad I	U\$S 365	2,879
1 microscopio Eclipse TS100 Nikon	U\$S 3.990.- + IVA 10,5%	34,782
1 HPLC Shimadzu con detector UV	u\$s 57894,00	463,826
1 cubaBio Rad - cuba electroforetica	U\$S 50	394
1 estufa CO <sub>2</sub> Thermo	U\$S 6.690.- + IVA 10.5%	58,319
1 equipo real time PCR Stepone Applied Biosystems	u\$s 3600	28,400
1 termo de nitrógeno líquido	u\$s 800	6,311
2 autoclave de frontera Ingest	US\$ 36.500 C/U	575,897
1 incubadora Sanyo 20-25°C	u\$s 500	3,945
1 incubadora Sanyo 30-35°C	u\$s 500	3,945
1 incubadora 50°C	u\$s 530	4,181
1 muestreador de aire MAS100 NT Merck	u\$s 1100	8,678
1 autoclave de decontaminación	USD 2600 + IVA	24,819
1 microscopio Eclipse E100 Nikon	U\$S 1.090.- + IVA 10,5%	9,502
2 (DOS) juegos de Micropipetas automaticas de volumen variable, marca THERMO-LABSYSTEMS, modelo FINNPIPETTE F3, compuestos cada uno por las siguientes pipetas: 1 a 10 µl; 10 a 100 µl; 20 a 200 µl; 100 a 1000 µl	U\$S 1.565.- + IVA 10.5%	27,285
Unidad de tratamiento de Agua (UTA)	U\$S 460.000	3,628,940

### 8.3.2 Inversión Desarrollo.

Al tratarse de un medicamento biológico biosimilar, MabLab debe desarrollar la molécula partiendo de los parámetros y funciones biológicas presentadas por la molécula original (fabricada por Roche) y generar un Master Cell Bank que luego utilizará para la producción de los lotes de trastuzumab, El trabajo de desarrollo del banco celular de trabajo contará con una inversión de ARS 4.400.000.

### 8.3.3 Inversión total.

<b>Inversión</b>	<b>ARS</b>
Inversión Desarrollo	\$ 4,408,123.15
Inversión Inmueble	\$ 6,153,420.00
Inversión Equipos	\$ 15,887,195.74

<b>Capital de trabajo</b>	<b>8,929,863</b>
---------------------------	------------------

<b>TOTAL INVERSIÓN</b>	<b>35,378,602</b>
------------------------	-------------------

## 8.4. Costos operacionales y otros egresos

### 8.4.1 Costo Materias Primas

	<b>Kg /Lote</b>	<b>U\$s/Kg(L)</b>	<b>US\$/Lote</b>
Etanol 96%	36.8	\$ 15	\$ 562
NaOH	33.0	\$ 17	\$ 544
NaCl	33.5	\$ 9	\$ 311
HNO <sub>3</sub>	4.8	\$ 7	\$ 33
KCl <sub>2</sub>	0.1	\$ 8	\$ 1
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.1	\$ 33	\$ 5
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1.7	\$ 26	\$ 44
CH <sub>3</sub> COOH	0.3	\$ 23	\$ 6
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> -H <sub>2</sub> O	2.8	\$ 54	\$ 154
L-Histidina HCL - H <sub>2</sub> O	0.1	\$ 1,626	\$ 193
L-Histidina	0.1	\$ 1,117	\$ 79
Tritón X-100	0.1	\$ 547	\$ 27
α.α-Trehalosa - 2H <sub>2</sub> O	4.4	\$ 374	\$ 1,646
			<b>\$ 3,604</b>

	Kg /Lote	U\$s/Kg(L)	US\$/Lote
CD-CIM1	8.8	\$ 713	\$ 6,239
BM19	1.1	\$ 771	\$ 812
Insulina	0.5	\$ 550	\$ 275
CO3NaH2	1.3	\$ 10	\$ 13
L-Glutamina	2.0	\$ 275	\$ 562
Glucosa	10.1	\$ 18	\$ 185
Soy hydrolysate	8.0	\$ 120	\$ 960
Galactosa AOF	0.6	\$ 575	\$ 359
Iron Chelate	0.5	\$ 1,924	\$ 962
			<b>\$ 10,368</b>

<b>TOTAL U\$\$/Lote</b>	<b>13,972</b>
<b>TOTAL ARS/Lote</b>	<b>110,226</b>

#### 8.4.2 Costo de Insumos y Materiales

Materiales	Un/Lote	U\$S	U\$S/lote
BPC 50ml - Pillow (Pack x 10Un)	5.0	\$ 380	\$ 241
BPC 1L - Pillow (Pack x 10Un)	1.0	\$ 356	\$ 45
BPC 20L - Pillow	14.0	\$ 126	\$ 224
BPC 50L - Pillow	1.0	\$ 203	\$ 26
BPC 500L Smartainer - 3D	11.0	\$ 705	\$ 983
BPC 200L Smartainer - 3D	10.0	\$ 548	\$ 695
Liner 200L CX3-9 Film	3.0	\$ 115	\$ 44
SUM Open TOP Liner 50L	5.0	\$ 543	\$ 344
SUM Open TOP Liner 200L	8.0	\$ 656	\$ 665
SUM Open TOP Liner 500L	10.0	\$ 823	\$ 1,043
SUM BPC 200L L-P w/Probe Ports	1.0	\$ 3,488	\$ 442
Single-use Impeller Sleeve 50L	5.0	\$ 453	\$ 287
Single-use Impeller Sleeve 200L	7.0	\$ 549	\$ 487
Single-use Impeller Sleeve 500/10	10.0	\$ 507	\$ 643
Probe Assembly (non-sterile)	7.0	\$ 235	\$ 208
CellBag 10L	1.0	\$ 378	\$ 48
CellBag 50L	1.0	\$ 451	\$ 57
SUB 100L	1.0	\$ 7,621	\$ 966
SUB 500L	2.0	\$ 14,840	\$ 3,762
Filtro 0,45-0,22um 5" PES	30.0	\$ 1,546	\$ 5,879
Filtro 0,45-0,22um 30" PES	3.0	\$ 1,546	\$ 588
Filtro 0,45um 30" Nylon	1.0	\$ 740	\$ 94
Filtro 0,22um-100cm2 - PVDF	2.0	\$ 120	\$ 30
Botella PETG	11.0	\$ 70	\$ 98
Capsulas CUNO 60SPO5A	3.0	\$ 1,508	\$ 573
Capsulas CUNO 10SPO5A	3.0	\$ 1,508	\$ 573
Manifolds CUNO	2.0	\$ 647	\$ 164
Planova 20N 1m2	1.0	\$ 4,930	\$ 625
Integrity Test 110ml	1.0	\$ 154	\$ 20

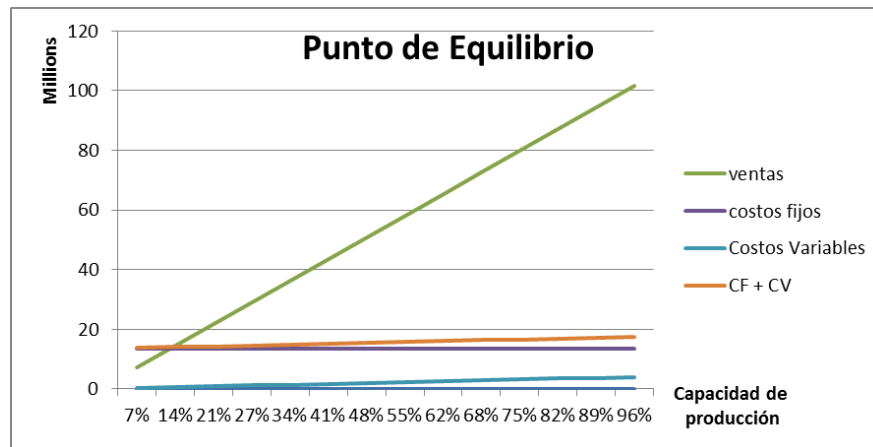
<b>TOTAL U\$\$/Lote</b>	<b>19,854</b>
<b>TOTAL ARS/Lote</b>	<b>156,625</b>

8.5. Costos Fijos

Año 1	ARS mes	ARS año
<b>RRHH</b>	<b>\$ 370,013</b>	<b>\$ 4,440,150</b>
Salarios	\$ 321,750	
Aguinaldo	\$ 32,175	
Cargas sociales	\$ 16,088	
<b>Servicios</b>	<b>\$ 6,280</b>	<b>\$ 75,360</b>
Telefono	\$ 1,000	
Electricidad	\$ 4,800	
Agua	\$ 160	
Gas	\$ 320	
<b>Otros:</b>	<b>\$ 20,800</b>	<b>\$ 249,600</b>
Movilidad	\$ 2,080	
Arancele medicamentos	\$ 3,320	
Gastos comercialización	\$ 0	
Insumos admin	\$ 2,400	
Impuestos municipales (ARBA)	\$ 1,800	
Segirdad e higiene	\$ 1,200	
Mantenimiento antiplagas	\$ 6,000	
Limpieza	\$ 4,000	
<b>Total</b>	<b>\$ 397,093</b>	<b>\$ 4,765,110</b>

Años 2 a 10	ARS mes	ARS año
<b>RRHH</b>	<b>\$ 1,049,088</b>	<b>\$ 12,589,050</b>
Salarios	\$ 912,250	
Aguinaldo	\$ 91,225	
Cargas sociales	\$ 45,613	
<b>Servicios</b>	<b>\$ 14,200</b>	<b>\$ 170,400</b>
Telefono	\$ 1,000	
Electricidad	\$ 12,000	
Agua	\$ 400	
Gas	\$ 800	
<b>Otros:</b>	<b>\$ 56,534</b>	<b>\$ 678,408</b>
Movilidad	\$ 5,200	
Arancele medicamentos	\$ 8,300	
Gastos comercialización	\$ 16,234	
Insumos admin	\$ 6,000	
Impuestos municipales (ARBA)	\$ 1,800	
Segirdad e higiene	\$ 3,000	
Mantenimiento antiplagas	\$ 6,000	
Limpieza	\$ 10,000	
<b>Total</b>	<b>\$ 1,119,822</b>	<b>\$ 13,437,858</b>

### 8.6 Punto de equilibrio



### 8.7 Ingresos por ventas:

Se consideró un crecimiento anual del 3%

Lotes 1er año Fabricación	2
Ventas 1er año	0
lotes 2do año	4.07875
Precio de venta ampolla	\$ 8,056.25
Precio venta botella	\$ 604,218.51
Precio de venta lote	\$ 7,250,622.12

### 8.8. Análisis económico financiero del Optimista.

Para realizar el cálculo se supuso el financiamiento de la inversión por medio de un préstamo del Estado, con una tasa de interés del 16%

#### Wacc

ARS	
Inversión Inicial	\$ 35,378,601.97
Costo de Capital (Ke)	0.24
Costo de Deuda (Kd)	0.16
Capital propio	\$ 4,819,858.95
Deuda	\$ 30,558,743.02
Impuestos (Tx)	0.35
Tasa de riesgo	8%
Relación D/E	6.340
Wacc	0.122528172

CP/(D+CP)	0.136
D/(CP+D)	0.864



**Préstamo**

Se utilizó el método francés para realizar el cálculo de la amortización.

$$\text{Cuota: } C_T = \frac{VP \cdot i}{1 - \frac{1}{(1+i)^n}}$$

Amortización = Cuota – Interés

Interés = Saldo x TNA/12

VP	\$30,558,743.02
n	60 meses
TNA	16% anual

año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
intereses	4,580,469.86	3,833,317.42	2,957,452.42	1,930,701.47	727,071.30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
amortizacion	4,337,081.24	5,084,233.68	5,960,098.68	6,986,849.63	8,190,479.80	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

**Presupuesto económico:**

Presupuesto Economico											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ingreso por ventas		0	29,573,475	30,460,679	31,374,500	32,315,735	33,285,207	34,283,763	35,312,276	36,371,644	37,462,793
Costos Variables		580,101	1,183,043	1,218,534	1,255,090	1,292,743	1,331,525	1,371,471	1,412,615	1,454,994	1,498,643
Costos Fijos		4,765,110	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858
<b>EBITDA</b>		<b>5,345,211</b>	14,952,574	15,804,287	16,681,551	17,585,134	18,515,823	19,474,434	20,461,803	21,478,792	22,526,292
Amortizaciones		1,711,788	1,711,788	1,711,788	1,711,788	1,711,788	1,711,788	1,711,788	1,711,788	1,711,788	1,711,788
<b>EBIT</b>		<b>7,056,999</b>	13,240,786	14,092,499	14,969,763	15,873,346	16,804,035	17,762,646	18,750,015	19,767,004	20,814,504
Intereses		4,580,470	3,833,317	2,957,452	1,930,701	727,071	0	0	0	0	0
<b>Resultado imponible</b>		<b>11,637,469</b>	9,407,469	11,135,047	13,039,062	15,146,274	16,804,035	17,762,646	18,750,015	19,767,004	20,814,504
Impuesto ganancias		0	3,292,614	3,897,266	4,563,672	5,301,196	5,881,412	6,216,926	6,562,505	6,918,452	7,285,076
<b>Resultado Neto</b>		<b>11,637,469</b>	6,114,855	7,237,780	8,475,390	9,845,078	10,922,623	11,545,720	12,187,510	12,848,553	13,529,428

Impuesto a la ganancia	35%
Interes	16%
Capital terceros	\$ 30,558,743
Capital propio	\$ 5,378,602
Inversión	\$ 35,937,345

**Flujo de fondos:**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Inversión inicial	35,378,602										
Prestamo	30,558,743										
Ingresos por ventas		0	29,573,475	30,460,679	31,374,500	32,315,735	33,285,207	34,283,763	35,312,276	36,371,644	37,462,793
Costos Variables		580,101	1,183,043	1,218,534	1,255,090	1,292,743	1,331,525	1,371,471	1,412,615	1,454,994	1,498,643
Costos Fijos		4,765,110	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858
Egresos		5,345,211	14,620,901	14,656,392	14,692,948	14,730,601	14,769,383	14,809,329	14,850,473	14,892,852	14,936,501
Impuesto Ganancias		0	3,292,614	3,897,266	4,563,672	5,301,196	5,881,412	6,216,926	6,562,505	6,918,452	7,285,076
Amortización de deuda		4,337,081	5,084,234	5,960,099	6,986,850	8,190,480	0	0	0	0	0
Intereses		4,580,470	3,833,317	2,957,452	1,930,701	727,071	0	0	0	0	0
Flujo de fondos Nominal	4,819,859	14,262,762	2,742,409	2,989,470	3,200,329	3,366,387	12,634,411	13,257,508	13,899,297	14,560,341	15,241,216
Flujo de fondos Indexado	4,819,859	14,262,776	2,742,414	2,989,479	3,200,341	3,366,403	12,634,487	13,257,601	13,899,409	14,560,472	15,241,368
Flujo de fondos acumulado		19,082,635	16,340,221	13,350,742	10,150,401	6,783,997	5,850,490	19,108,090	33,007,499	47,567,971	62,809,339
Pay back		5 años y 7 meses.									
Tasa de descuento		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FF actualizado VA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ΣFF actualizado VA	23,162,750	12,705,928	2,176,395	2,113,501	2,015,606	1,888,764	6,314,973	5,903,114	5,513,341	5,145,129	4,797,855

VAN	\$18,342,891.04
TIR	27%
Payback	5 años y 7 meses.

**8.9. Análisis económico financiero del Pesimista.**

Para realizar el cálculo se supuso el financiamiento de la inversión por medio de un préstamo privado. Considerando el monto de la inversión, se propuso uno con una tasa de interés del 45%.

**Wacc**

ARS	
Inversión Inicial	\$ 35,378,601.97
Costo de Capital (Ke)	0.24
Costo de Deuda (Kd)	0.45
Capital propio	\$ 4,819,858.95
Deuda	\$ 30,558,743.02
Impuestos (Tx)	0.35
Tasa de riesgo	8%
Relación D/E	6.340
Wacc	0.285347581

CP/(D+CP)	0.136
D/(CP+D)	0.864

**Préstamo**

Se utilizó el método francés para realizar el cálculo de la amortización.

$$\text{Cuota: } C_T = \frac{VP \cdot i}{1 - \frac{1}{(1+i)^n}}$$

Amortización = Cuota – Interés

Interés = Saldo x TNA/12

VP	\$30,558,743.02
n	60 meses
TNA	45% anual

año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
intereses	13,353,840.44	12,190,593.22	10,381,215.30	7,566,810.56	3,189,132.53	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
amortizacion	2,094,226.57	3,257,473.79	5,066,851.72	7,881,256.45	12,258,934.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

**Presupuesto económico:**

Presupuesto Economico											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ingreso por ventas		0	29,573,475	30,460,679	31,374,500	32,315,735	33,285,207	34,283,763	35,312,276	36,371,644	37,462,793
Costos Variables		580,101	1,183,043	1,218,534	1,255,090	1,292,743	1,331,525	1,371,471	1,412,615	1,454,994	1,498,643
Costos Fijos		4,765,110	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858
<b>EBITDA</b>		<b>5,345,211</b>	14,952,574	15,804,287	16,681,551	17,585,134	18,515,823	19,474,434	20,461,803	21,478,792	22,526,292
Amortizaciones		1,711,788	1,711,788	1,711,788	1,711,788	1,711,788	1,711,788	1,711,788	1,711,788	1,711,788	1,711,788
<b>EBIT</b>		<b>7,056,999</b>	13,240,786	14,092,499	14,969,763	15,873,346	16,804,035	17,762,646	18,750,015	19,767,004	20,814,504
Intereses		13,353,840	12,190,593	10,381,215	7,566,811	3,189,133	0	0	0	0	0
<b>Resultado imponible</b>		<b>20,410,839</b>	1,050,193	3,711,284	7,402,953	12,684,213	16,804,035	17,762,646	18,750,015	19,767,004	20,814,504
Impuesto ganancias		0	367,568	1,298,949	2,591,034	4,439,475	5,881,412	6,216,926	6,562,505	6,918,452	7,285,076
<b>Resultado Neto</b>		<b>20,410,839</b>	682,625	2,412,334	4,811,919	8,244,739	10,922,623	11,545,720	12,187,510	12,848,553	13,529,428

Impuesto a la ganancia	35%
Interes	45%
Capital terceros	\$ 30,558,743
Capital propio	\$ 5,378,602
Inversión	\$ 35,937,345

**Flujo de fondos:**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Inversión inicial	35,378,602										
Prestamo	30,558,743										
Ingresos por ventas		0	29,573,475	30,460,679	31,374,500	32,315,735	33,285,207	34,283,763	35,312,276	36,371,644	37,462,793
Costos Variables		580,101	1,183,043	1,218,534	1,255,090	1,292,743	1,331,525	1,371,471	1,412,615	1,454,994	1,498,643
Costos Fijos		4,765,110	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858	13,437,858
Egresos		5,345,211	14,620,901	14,656,392	14,692,948	14,730,601	14,769,383	14,809,329	14,850,473	14,892,852	14,936,501
Impuesto Ganancias		0	367,568	1,298,949	2,591,034	4,439,475	5,881,412	6,216,926	6,562,505	6,918,452	7,285,076
Amortización de deuda		2,094,227	3,257,474	5,066,852	7,881,256	12,258,934	0	0	0	0	0
Intereses		13,353,840	12,190,593	10,381,215	7,566,811	3,189,133	0	0	0	0	0
Flujo de fondos Nominal	4,819,859	20,793,278	863,060	942,729	1,357,549	2,302,408	12,634,411	13,257,508	13,899,297	14,560,341	15,241,216
Flujo de fondos Indexado	4,819,859	20,793,299	863,062	942,732	1,357,555	2,302,419	12,634,487	13,257,601	13,899,409	14,560,472	15,241,368
Flujo de fondos acumulado		25,613,157	26,476,220	27,418,952	28,776,506	31,078,926	18,444,439	5,186,838	8,712,570	23,273,042	38,514,410
Pay back		7 años y 5 meses.									
Tasa de descuento		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FF actualizado VA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FF actualizado VA		16,177,163	522,396	443,941	497,363	656,265	2,801,764	2,287,272	1,865,641	1,520,500	1,238,265
FF actualizado VA	8,583,686										

VAN	(\$13,403,545.41)
TIR	13%
Payback	7 años y 5 meses.

**8.10. Análisis de sensibilidad**

Para realizar el análisis de sensibilidad se consideraron 4 variables que fueron seleccionadas en base al análisis FODA.

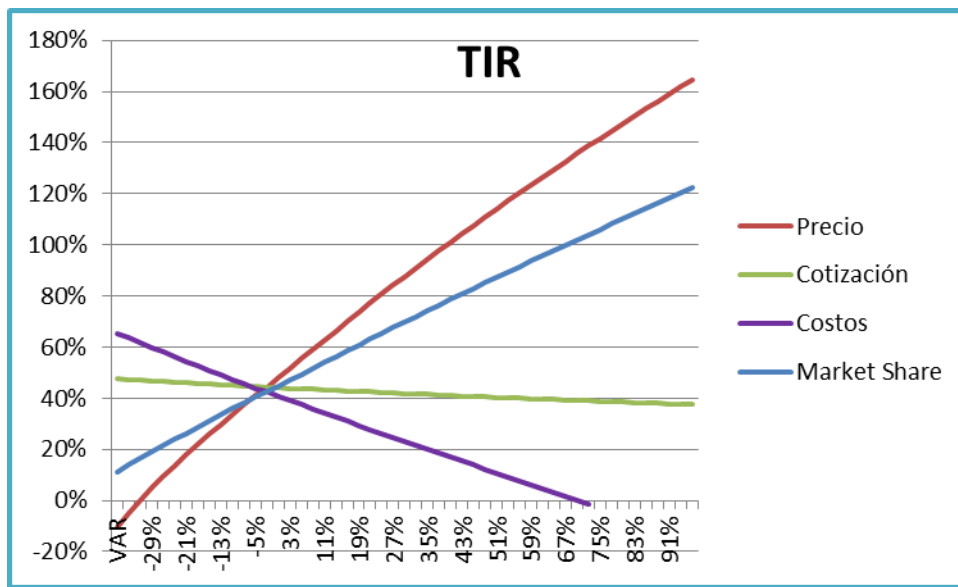
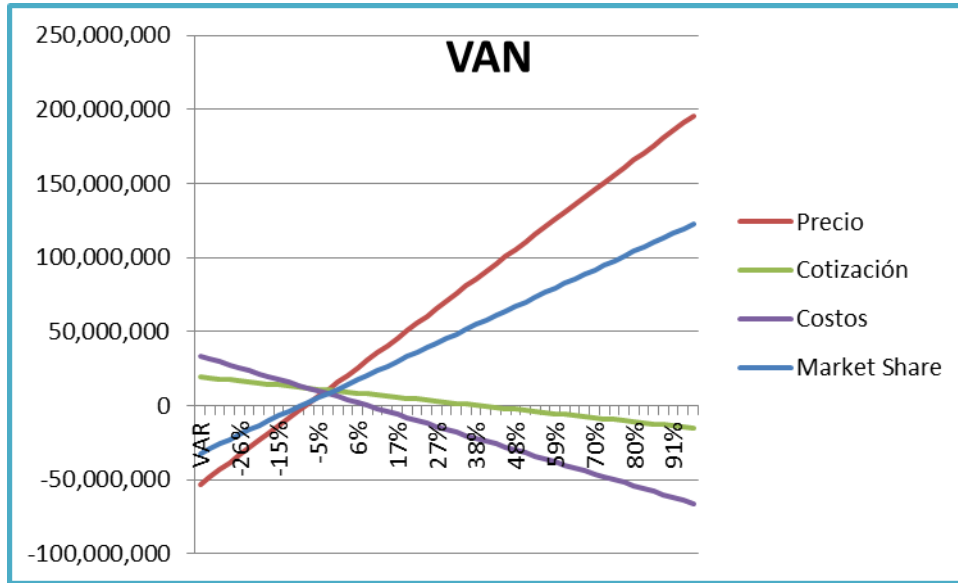
**Precio:** Nuestro proyecto tiene como competencia un laboratorio multinacional con gran capacidad financiera que podría sostener un precio de venta bajo para poder competir en el mercado.

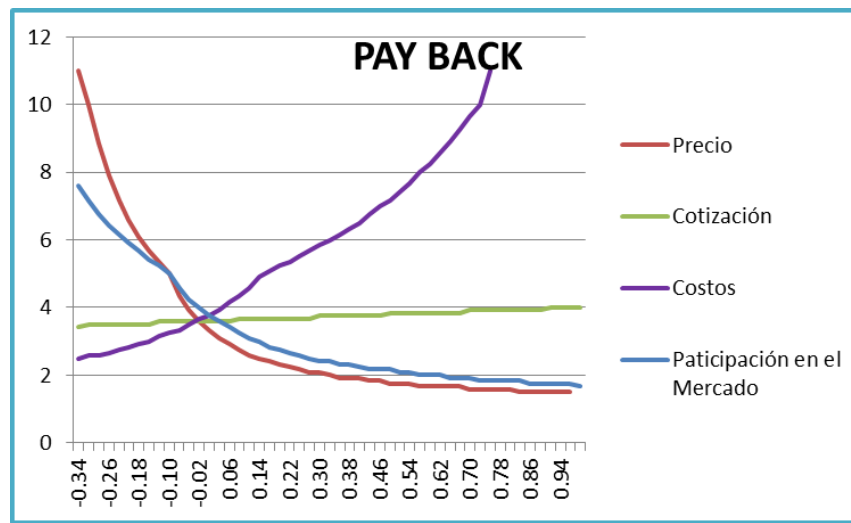
**Cotización del Dólar:** Las materias primas e insumos que utilizamos son en su mayoría importados, por ellos la rentabilidad del proyecto está altamente relacionada la cotización del dólar.

**Costos totales:** Nuestro proyecto tiene elevados costos fijos y variables. Considerando la incertidumbre propia de nuestro país, es indispensable evaluar la sensibilidad del proyecto vinculada a una variación de precios.

**Market Share:** Se propuso abarcar un 25% del mercado, pero este valor está íntimamente relacionado con el apoyo que recibamos del gobierno y las estrategias que planteamos nuestro

competidor. Nos pareció indispensable evaluar como sería el resultado del proyecto ante una variación del Market Share.





Se puede observar que las variables con mayor impacto son el precio y el market share, ambas vinculadas a las estrategias de la competencia. Es indispensable contar con el apoyo del Estado Nacional que permita por un lado la fijación de precio y por otro un convenio para asegurar una ventaja competitiva que permita mayor penetración en el mercado.

El impacto de la cotización del dólar y los costos está íntimamente vinculados, pero se observa un mayor impacto en la variación de costos dado que la cotización del dólar solo afecta los costos variables, mientras que la inestabilidad económica del país afecta también la estructura de costos fijos, que es muy alta para este tipo de proyectos.

## 9. Conclusiones

Luego del análisis llevado a cabo podemos concluir que el proyecto es viable. El mercado demuestra una sostenida expansión en los últimos años, especialmente en medicamentos biotecnológicos. Nuestro producto, junto con los medicamentos modernos que se desarrollan a nivel mundial, representa una nueva forma de tratamiento contra el cancer, generando una revolución en el sector.

A su vez las barreras de importación favorecen la inserción en el mercado de nuestro medicamento. Estamos alineados con las políticas nacionales por proponer una sustitución de un medicamento importado, contribuyendo a la producción nacional y proponiendo una reducción en el impacto de los costos sobre la estructura de salud tanto pública como privada.

Las posibilidades de expansión del proyecto es un punto clave del negocio, ya que presenta por un lado la oportunidad de abrirse al mercado internacional y por otro lado una oportunidad de ampliar la cartera de productos incluyendo, con la plataforma productiva ya establecida, otros anticuerpos monoclonales.

El punto clave del proyecto es la financiación. El monto de la inversión es elevado, por ello las posibilidades de conseguir el capital inicial se reducen. En nuestro país no se consiguen préstamos por este monto, y los inversores que pueden ofrecer financiamiento lo hacen a tasas muy elevadas. Se observó en el análisis pesimista que, a pesar de la potencialidad del proyecto, a una tasa tan elevada de interés no sería financieramente viable.

Los préstamos del Estado, como el del Bicentenario, tienen tasas de interés bajas que favorecen la inversión, pero no aplican para el monto de inversión que necesitamos.

Para poder sostener los lineamientos de este proyecto, que propone sustituir importaciones y reducir el costo final del medicamento, la única opción es contar con el apoyo del gobierno para conseguir la financiación.

De no ser posible, la única alternativa es recurrir a capitales extranjero o un grupo inversor internacional. El objetivo principal de la empresa. Pasando a ser una empresa Nacional alineada a los intereses del país, a otro laboratorio internacional con interés privados.



---

## 10. Bibliografía

---

Contacto con: Centro de Inmunología Molecular (CIMAB S.A., Calle 206 No. 1926, Atabey Playa, Ciudad de La Habana, Cuba)

---

Brekke, O. and Sandlie, I. (2003). Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nature Reviews, Drug Discovery* 2:52-62.

---

Cortez-Retamozo, V. *et al.* (2004). Efficient Cancer Therapy with a Nanobody-Based Conjugate. *Cancer Research* 64:2853-2857.

---

Datamonitor: Monoclonal Antibody Therapies: Sector Analysis Tool. 18 April 2005.

---

Kim, S. J. *et al.* (2005). Antibody Engineering for the Development of Therapeutic Antibodies. *Mol. Cells* 20 (1):17-29.

---

Noel Dydbal. *University of Southern California. Los Angeles, CA. USA. Determination of HER2 gene amplification by fluorescence in situ hybridization and concordance with the clinical trials immunohistochemical assay in women with metastatic breast cancer evaluated for treatment with trastuzumab.*

---

Contacto con CMC Biologics – Seattle ( 22021 20<sup>th</sup> Avenue SE)

---

Consulta a investigadores de CONICET y profesionales que trabajan en la industria: Dr. Nancy Ianucci, Dr. Lucas Filgueira Risso, Lic. Manuel Navarro Wartanian

---

Protein Engineering – Edited by: Jeffrey L. Cleland & Charles S. Craik

---

Techniques in protein modification – Edited by: Roger L. Lundbland

---

Gene Transfer and Expresión in Mammalian Cells – Edited by: S.C. Makrides

---

Anticuerpos Monoclonales terapéuticos – Informe de Vigilancia Tecnológica – Genoma España

---

Boletín informativo – Centro de información de medicamentos “CIM” – Servicio de farmacia Hospital Centenario - Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Julio 2012.

---

Marín GH, Polach MA. Medicamentos de alto costo: análisis y propuestas para los países del Mercosur. *Rev Panam Salud Publica.* 2011;30(2)167–76.

---

Acuerdo de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio, firmado por los Estados Miembros de la Organización Mundial del Comercio. Disponible en:

---

---

<http://72.249.12.201/wordpress-mu/argentina/files/2010/06/27-trips.pdf> Acceso el 24 de junio de 2011.

---

Ministerio de Salud de la Nación. Autoridades sanitarias definen listado de medicamentos esenciales para el primer nivel de atención. Disponible en:  
[http://www.msal.gov.ar/htm/site/Noticias\\_plantilla.asp?Id=1992](http://www.msal.gov.ar/htm/site/Noticias_plantilla.asp?Id=1992) Acceso el 24 de junio de 2011.

---

Cáncer de mama en Argentina: organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control Informe final julio 2010: diagnóstico de situación del Programa Nacional y Programas Provinciales. Organización panamericana de la salud. Autores: María Viniegra, Melisa Paolino y Silvina Arrossi

---

El mercado de medicamentos en

Argentina. *Un componente excluyente en el diseño del sistema de salud.* Dra. Brenda Lilia Quintana/ Dip. Liliana Piani/ Marzo de 2009

---

Atlas de mortalidad por cáncer 2007-2011

*Revista:* INSTITUTO DE ESTUDIOS SOBRE POLITICAS DE SALUD (IEPS) .  
Medicamentos y salud II (IEPS) vol 3 (2011)

*Revista:* INSTITUTO DE ESTUDIOS SOBRE POLITICAS DE SALUD (IEPS)  
medicamentos y salud I vol2 (2010)

---

*BOLETÍN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL INC, ANÁLISIS DE SITUACIÓN DE SALUD - ASIS CÁNCER EN ARGENTINA – 2011.* [en línea]. 2013. Instituto nacional del cancer y Ministerio de Salud.

---

*Guía de trámites para entrega de medicación oncológica y realización de radioterapia.* [en línea]. 2013. Instituto nacional del cancer y Ministerio de Salud.

---

Machado Alba ,J.E. y Moncada Escobar, J.C. Evolución del consumo de medicamentos de alto costo en Colombia. *Panama Salud Publica* [en línea]. 2012, vol.31(4). ISSN283–9.

---

Tobar, F. Charreau, J. Comparación internacional del precio de los medicamentos de alto costo Argentina, Países del Cono sur, España e Inglaterra. Instituto de Estudios Sobre Políticas de Salud. Buenos aires 2011

---

BANCO CENTRAL DE LA REPÚBLICA ARGENTINA [en línea]. © 2006. [consulta 20 may 2008]. < <http://www.bcra.gov.ar/>>.

---

Programa Nacional de Cáncer de Mama del Instituto Nacional del Cáncer. Disponible en <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/programas/programa-nacional-de-cancer-de-mama>. Accedido en agosto 2013.

---

**11. Anexos**

Anexo A	Tablas Excel – escenario optimista
Anexo B	Tablas Excel – escenario pesimista
Anexo C	Habilitaciones empresa Habitat Ecologico S.A.
Anexo D	Habilitaciones empresa EFMARCO S.R.L
Anexo F	Disposición ANMAT N° 3397
Anexo G	Ley 26270 “Promoción del desarrollo y producción de la biotecnología moderna”