

Artox

La Botox[®] Argentina

Proyecto EBT N° 177

Director Científico

Dr. Rafael Fernández

Director de Gestión Tecnológica

Lic. Luis Miranda Gei

Un poco de Historia... 2005

FCM: Gestión del Vicedecano Dr. Benigno Gutiérrez

Vinculación con Lic. Luis Miranda Gei

Presidente Instituto Tecnológico Universitario
UNCuyo / Gobierno Pcia. de Mendoza



**EMPRENDIMIENTOS
PRODUCTIVOS DE BASE
CIENTÍFICO-TECNOLÓGICA**
Universidad Nacional de Cuyo

ARTOX

**Producción, purificación y dosificación de
toxina botulínica para uso terapéutico**

"El veneno que cura"

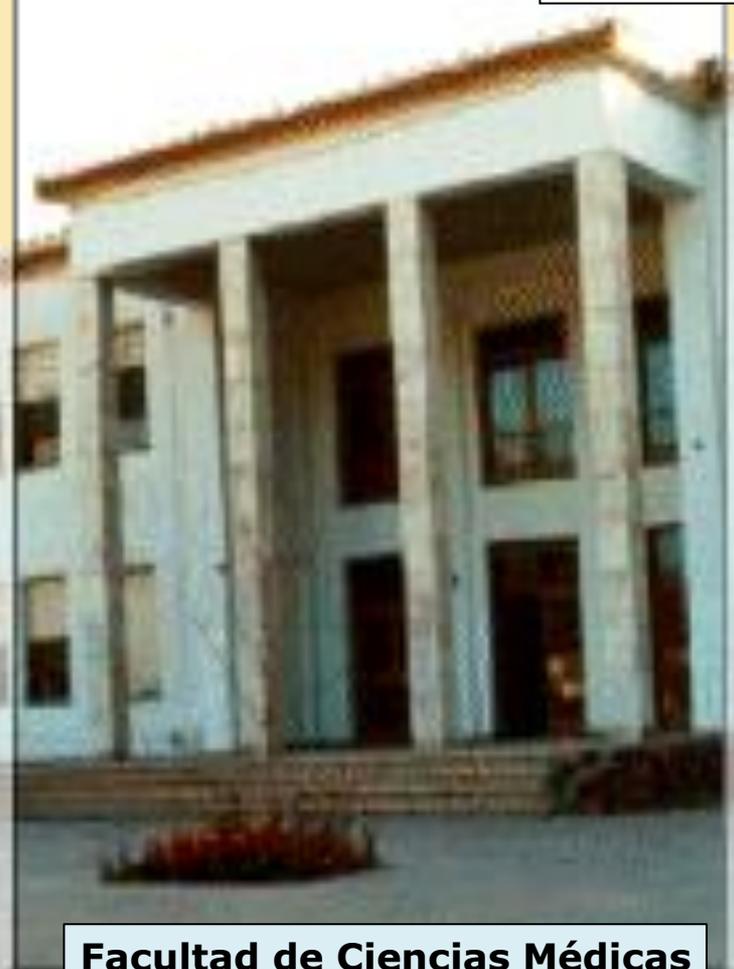
CAPP:

Convenio Asociativo Público Privado

- Emprendedores
 - ✓ Luis MIRANDA GEI
 - ✓ Rafael A. FERNÁNDEZ
- FCMédicas - UNCuyo
- UNCUSA SA



**Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Cuyo**



**Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Cuyo**

¿Qué es la toxina botulínica?

"El veneno que cura"

Actúa en la placa mioneural

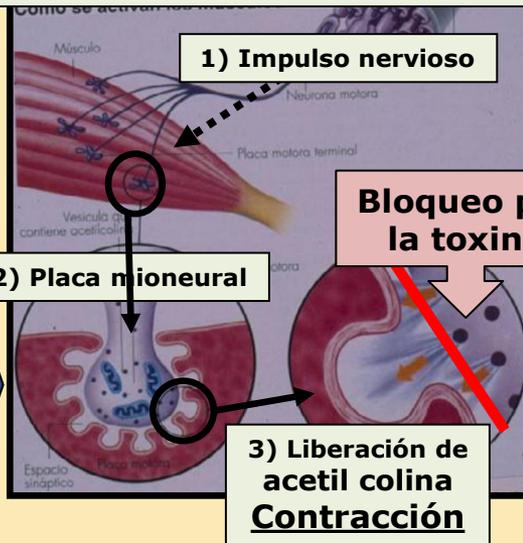
Purificada
Dosis adecuada

USO TERAPÉUTICO

>80 ENFERMEDADES

- Estética
- Neurología
- Traumatología
- Urología
- Dermatología
- Anestesiología

Como se activan los músculos



Botulismo Parálisis flácida

- Paro respiratorio
- Muerte

**1 g de toxina
letal para 1
millón de
personas**

BOTULISMO

- Por alimentos
- Toxiinfección:
 - ✓ En lactante
 - ✓ En herida

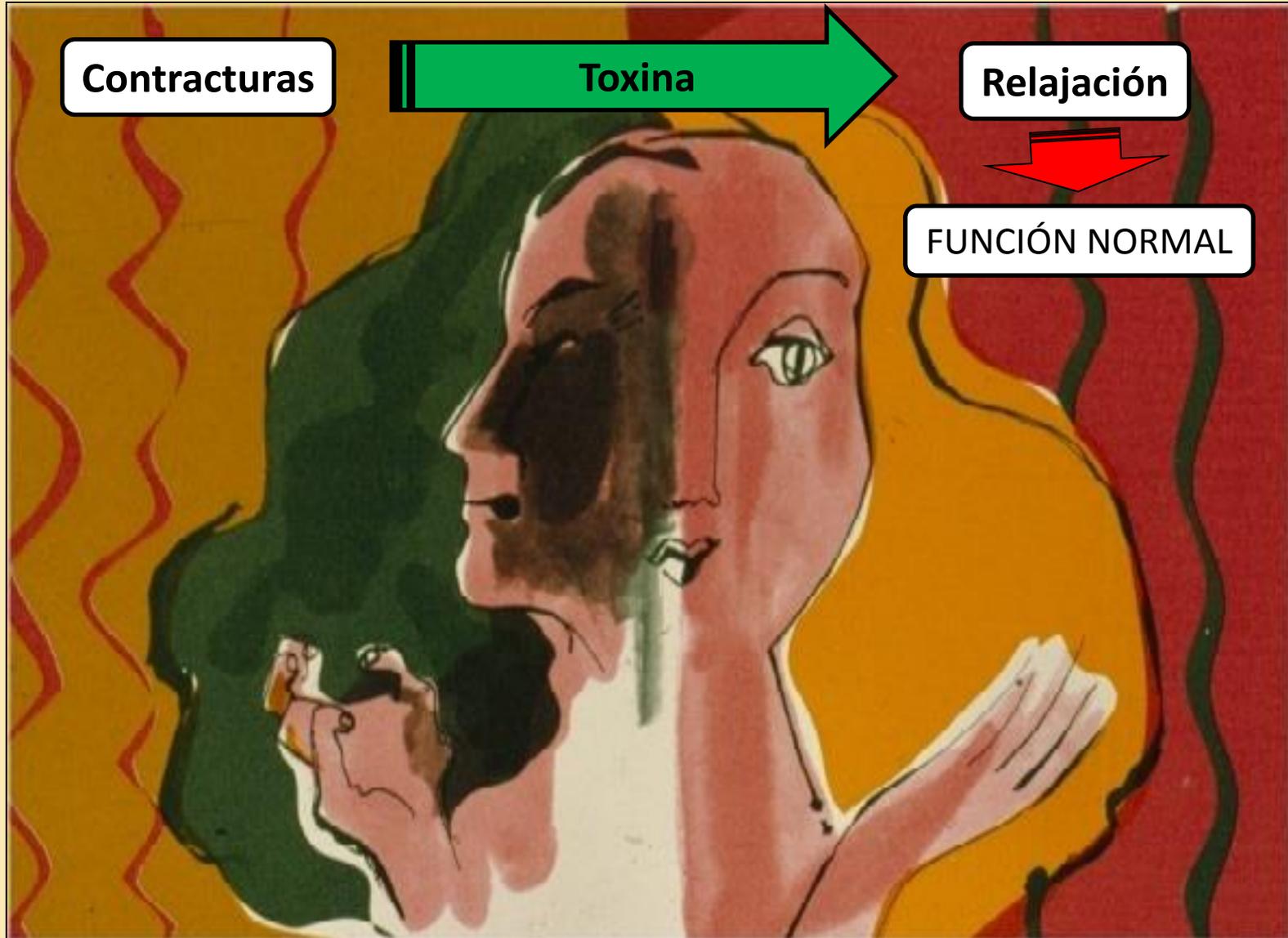


USO CLÍNICO DE TOXINA BOTULÍNICA

Instituto Nacional de Salud de EE.UU.

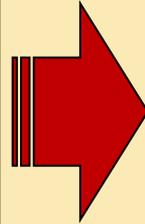
Conferencias para Desarrollo de Consenso, 1990

Evaluar información científica en cuanto a la seguridad y eficacia de la toxina en medicina

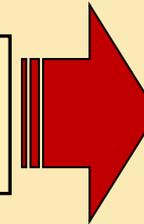


Acción y uso farmacológico de la toxina botulínica

Clostridium botulinum



Tipos de toxina
A **B** C D E F G



Relajación muscular:
Hipotonía



"El veneno que cura"

**Uso
Terapéutico**



Alto margen de seguridad
Dosis botulismo: 0,1 µg
Dosis terapéutica: 0,1 ng
Factor de seguridad >1000
Supera a la mayoría de las drogas

EQUIPO DE TRABAJO

Área Investigación, Desarrollo y Producción

Director: Dr. Bioq. Farm. **Rafael Fernández**

- Bioquímico Laura I. T. de Jong
- Bioquímico Virtudes Pareja
- Bioquímico Patricia A. Caballero
- Bioquímico María P. Cuervo
- Veterinario Julieta Scelta
- Técnico Laboratorio Silvana A. Mioni (Est. avanzado Bioquímica)
- Técnico Laboratorio José L. Martín
- Técnico Bioterio Hernán Arias

Área Gestión y Administración

Director: Máster Lic. Adm.Empr. **Luis Miranda Gei**

- Gerente: Lic. Adm. Empr. Guillermo Cruz
- Contador: Pedro Suso
- Apoyo Administrativo: Celina Millán

Área Sistema de Gestión de Calidad

Director: Máster Ing. **Ana María Domenech**

- Lic. Seg. Hig. del Trabajo Jimena Bacha

Estado actual del proyecto

Pruebas de liofilización – No estandarizado



2005

Verificación de la muestra prototipo en ANLIS

Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud

“Dr. Carlos G. Malbrán”

Ministerio de Salud y Ambiente



Ministerio de Salud y Ambiente

Subsecretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias
ADMINISTRACION NACIONAL DE LABORATORIOS
E INSTITUTOS DE SALUD “DR. CARLOS G. MALBRAN”
CENTRO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD DE BIOLÓGICOS
Av. Velez Sarsfield 563 (1281) Buenos Aires - Argentina
T.E. +54-11-4301-1288/7426 FAX +54-11-4301-7426

“2005-Año de Homenaje a Antonio Berni”

Buenos Aires, 12 de Octubre de 2005

Informe de resultados

Producto: Neurotoxina Botulínica Monovalente Serotipo A

Laboratorio Productor: Área de Microbiología, Departamento de Patología – Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Cuyo.

Análisis solicitado por: Dr. Rafael A. Fernández. Profesor Titular del Área de Microbiología.

Nota de Entrada Nº: 1009

Control Nº 30782

30 Mill U/mL → 100 U/vial = 300 Mil viales
Tiempo de producción = 10 días

Ensayos realizados

- Determinación de Potencia: 3.16×10^{-7} DL 50% ratón /ml L+/10: 3.16×10^{-3}
- Inmunodifusión radial: Se observa banda de precipitación con la Antitoxina A (NIBSC- lote 60/001) de concentración 100, 50 y 25 UI/ml. No así con las Antitoxinas B, C, D y E (NIBSC lotes 60/001, 60/22, 61/23 y 60/23 respectivamente) probadas en las mismas concentraciones que la Antitoxina A .

Conclusiones:

De acuerdo a los resultados obtenidos se verifica que la muestra recibida corresponde a :
Neurotoxina Botulínica Monovalente Serotipo A

Verificación
Toxina botulínica tipo A

Ing. PATRICIA A. GEOGHEGAN
Serv. Inmunoterapéuticos
Dpto. Central

Grado de Innovación

- **SUSTITUCIÓN DE IMPORTACIONES**

- ✓ **PRODUCCIÓN NACIONAL** con características equivalentes a las importadas hoy en el mercado: Botox[®] y Dysport[®]
- ✓ **PRECIO SUSTANCIALMENTE MENOR**

- **ESCUELA DE FORMACIÓN DE MÉDICOS TRATANTES**

- ✓ Creación en **Hospital Universitario** FCM UNCuyo
 - Capacitación
 - Estrategia para posicionamiento en el mercado
 - Investigación clínica para otras aplicaciones:
MÁS DE 80 ENFERMEDADES

- Con la **EBT CREADA**: Proyectos I+D para **NUEVOS PRODUCTOS**

- **OTROS TIPOS** : Toxina B y otros
- Diferentes **PESOS MOLECULARES** de toxina tipo A

CREACIÓN DE ESCUELA PARA MÉDICOS TRATANTES



UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO



**HOSPITAL
UNIVERSITARIO**



Paso de los Andes 3051 (M5502BLI) Mendoza Argentina
Teléfonos +54 261 4135011 / 4135021
info@hospital.uncu.edu.ar / www.hospital.uncu.edu.ar



/hospitaluniversidadnacionaldecuyo



@Hospitaluncuyo

CREACIÓN DE ESCUELA PARA MÉDICOS TRATANTES

Médicos comprometidos con el proyecto



Dr. Fabián Cremaschi
Neurólogo



Dr. Hipólito Piastrellini
Dermatología y Estética



Dr. José Fusillo
Neurólogo



Dr. José D. López Laur
Urólogo



Dr. Sergio Escobar
Dermatólogo



Dr. Alfredo Cattaneo
Anestésista
Especialista en Dolor



Dr. Ciriaco Quiroga
Productos Farmacéuticos
Dr. Gray

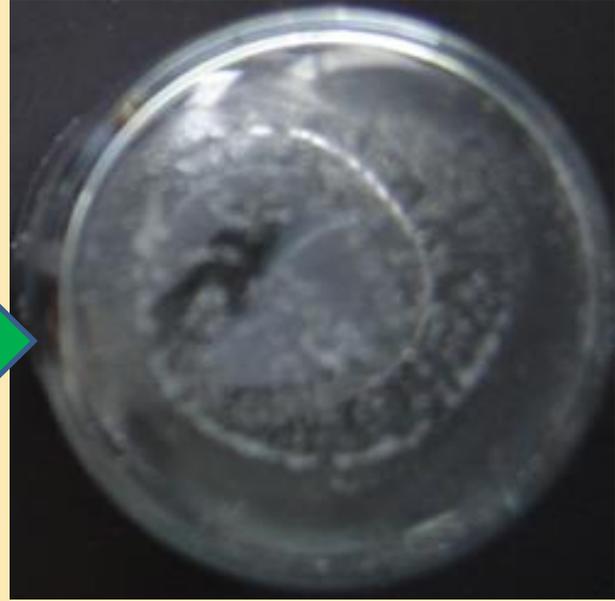
Breve Historia...

2006 Iniciamos pruebas de liofilización con Laboratorio Inmunolab de Bs As del Dr. Médico José Ejden

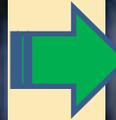
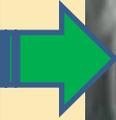


Equipo **NO ADECUADO**, **SIN REGISTROS** de proceso

Prueba 11



Prueba 15



Estado actual del proyecto

2014 Importación de equipo liofilizador piloto y baja producción: Virtis Génesis 25 L





SP SCIENTIFIC
Making Time for Science

ISO-9001 REGISTERED
Please make your order out to SP Scientific

815 Route 208 Gardiner, NY 12525-9989 800.431.8232 845.255.5000 Fax: 845.255.5338 www.SPScientific.com

Quote For: Miguel Urban
Urbanbuchner S.A.
Estado Unidos 505
B1603CNK Villa Martelli
Providencia
Buenos Aires
Argentina

Phone: 54-11-47303113
Fax: 54- 11- 4730-07-58
E-mail: miguel@urban.com.ar

Payment Terms:
In Advance

UNCuyo Project

SP Regional Manager is Gina Galan - US phone: 267-885-9931

Date	Quote #	Expires	Ship ARO	Ship Via	Prepared by:	Phone #:
04/17/13	RESQ35060-01	60 Days	12 weeks	Best Way	John Barley	845-255-5000

Qty	Part #	Description	Unit Price	Ext. Price
1		GENESIS FREEZE DRYER	\$104,877.00	\$104,877.00
	G25EL	VIRTIS GENESIS 25 EL PILOT FREEZE DRYER - Condenser max low -85C (-82C @ 50 Hz) - Shelf temperature range of -70C to +65C (-67C @ 50 Hz) - Shelf temperature control range of -55C to +65C - Shelf temperature uniformity of +/- 1C. - Condenser capacity of 12 liters/24 hours, 25 liters max capacity - All shelves, product and condenser chambers are 316L stainless steel. - Hot gas defrost - Smooth-wall external condenser design - Includes 192 LPM vacuum pump with anti-suck back valve, oil mist eliminator (162 LPM @ 50 Hz) - Redundant anti oil back-streaming with solenoid Vacuum Brake System (VBS). - Features non-CFC, refrigerant gas and is ozone friendly. - Standard voltages are 208/230 volt, 1 phase, 60Hz, 30 Amps or 220/240 volt, 1 phase, 50 HZ, 30 Amps		
	G4S	Four (4) Product Shelves - Provides four usable 10.75" (273mm) X 20.5" (521mm) shelves and one radiant shelf - 6.12 ft2 (5688 cm2) of usable shelf area - Shelf inter-distance of 2.93" (74.5 mm)		
	HS	Genesis stoppering shelf configuration - System will have movable shelves - Equipped with hydraulic (top-down) ram for stoppering vials under vacuum - System is able to back fill with inert gas to a user		

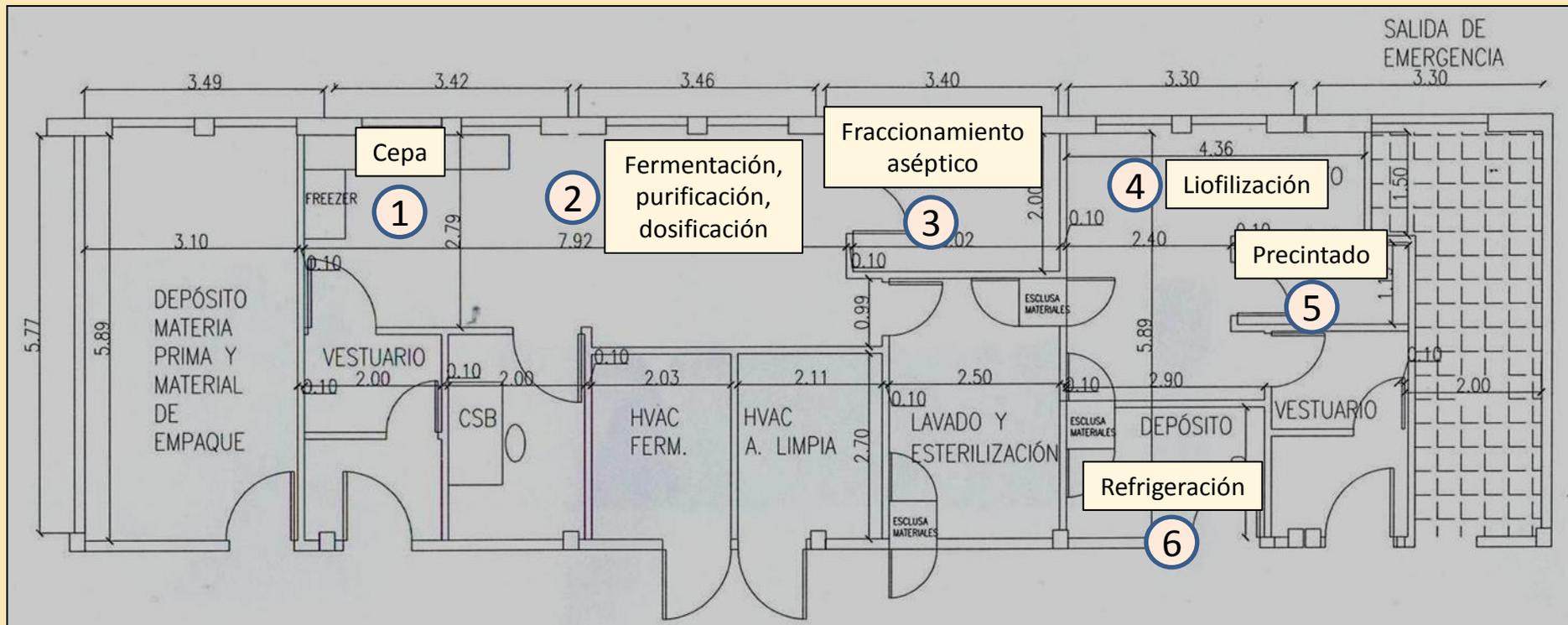
Total
US\$ 122.500
Instalado
Validado

Virtis
Genevoc
FTS Systems
Hotpock

Estado actual del proyecto

Proceso de Producción Piloto

Área de 110 m² (plano), con ajuste a exigencias de **Bioseguridad** en ambiente y equipamiento según ANMAT. Asesoramiento **Ing. Alberto Gómez Copello** especialista en Bioseguridad reconocido por ANMAT



Bioseguridad

Equipamiento personal



Guantes



Antiparra 3M Mod. 2790^a



Respirador 3M Mod. 8233
(N100) Con válvula



Máscara cara completa, 3M
Serie 6000 Mod. 6800
Filtros descartables

Bioseguridad

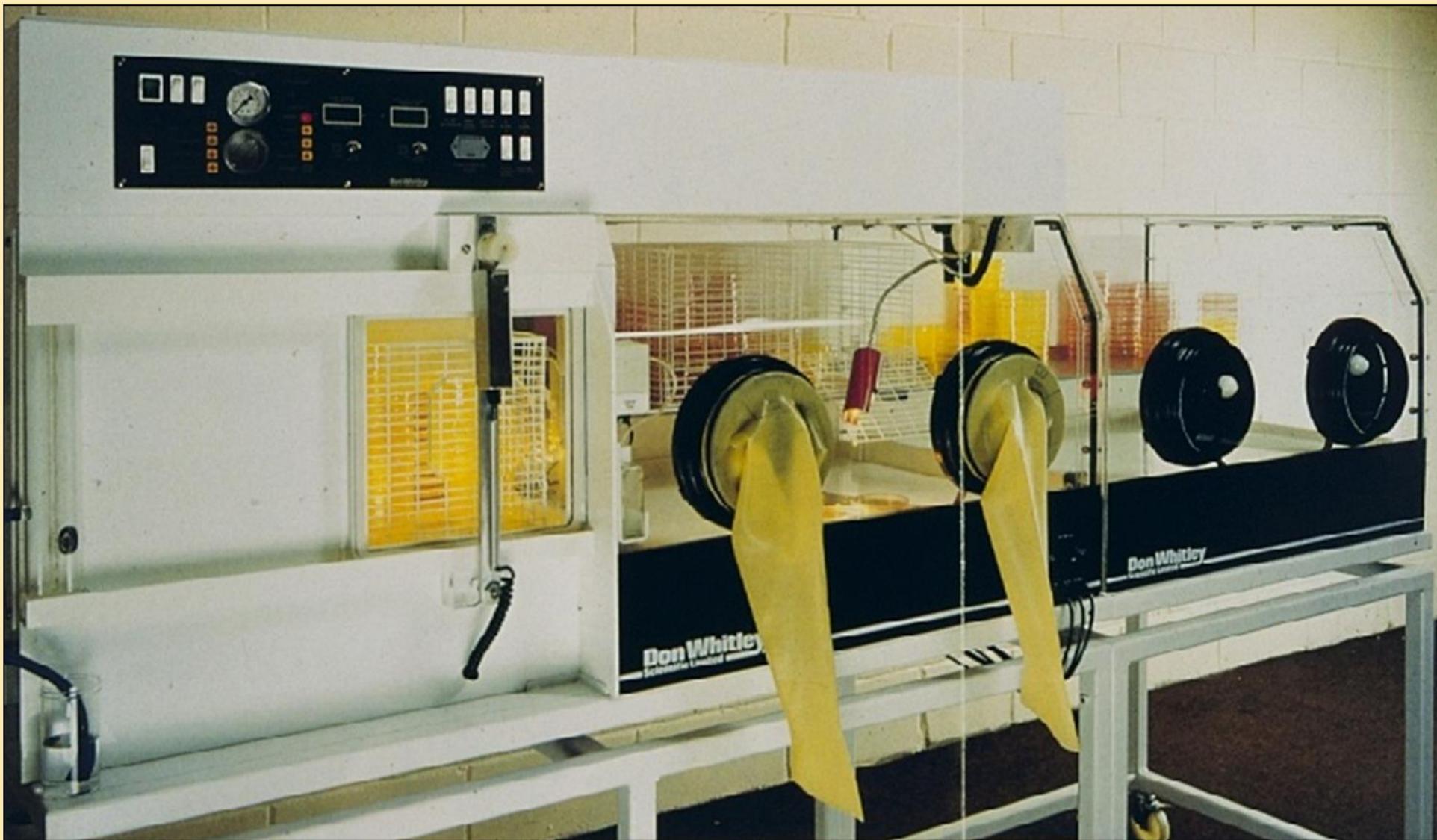
Cabina de Seguridad Biológica Clase II



- Cabinas de Seguridad Biológica Clase II-A2, según Normas NSF 49-2002.
- Nuevo diseño ergonómico con ventana guillotina motorizada.
- Standards, autocontrolables e inteligentes.

Bioseguridad

Cámara Guante de Aislamiento Clase III



Bioseguridad

Disposición de Residuos Tóxicos

Toxina botulínica

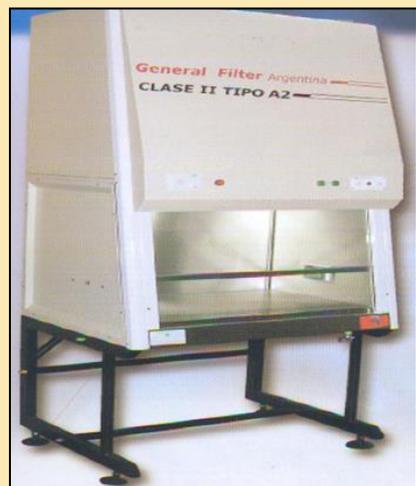
Altamente sensible a la temperatura

Residuos y material de la producción se descontaminan en AUTOCLAVE:

VAPOR DE AGUA A PRESIÓN, 30 min a 130°C

Proceso de Producción

1 CEPA



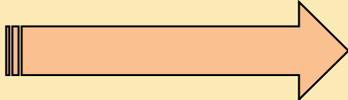
- Cepa liofilizada
- Activación
- Control de pureza



2 FERMENTACIÓN



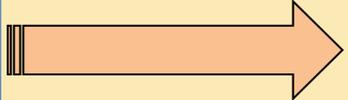
- Producción**
- Fermentación
- Purificación**
- Precipitación ácida
 - Extracto cálcico
 - Precipitación amónica
 - Diálisis



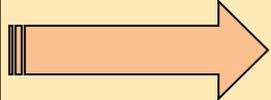
3 FRACCIONAMIENTO



- Dosificación**
- 100 U/mL



4 LIOFILIZACIÓN



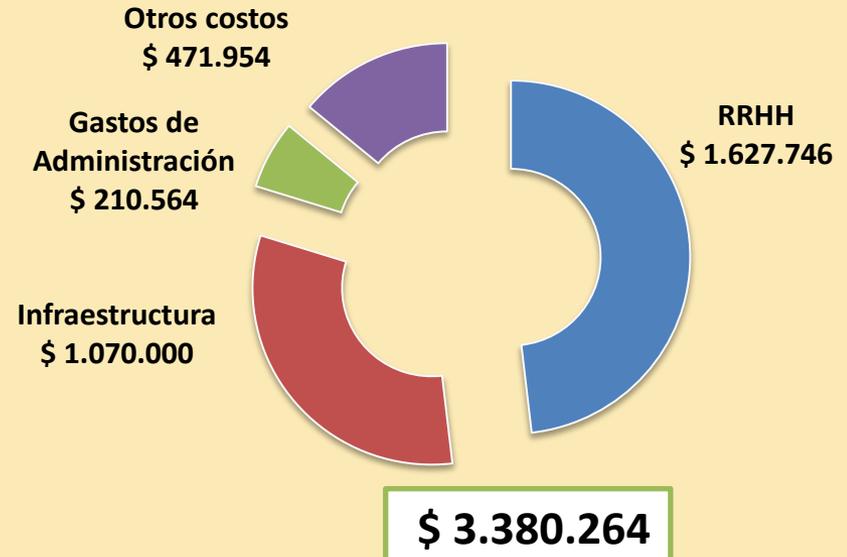
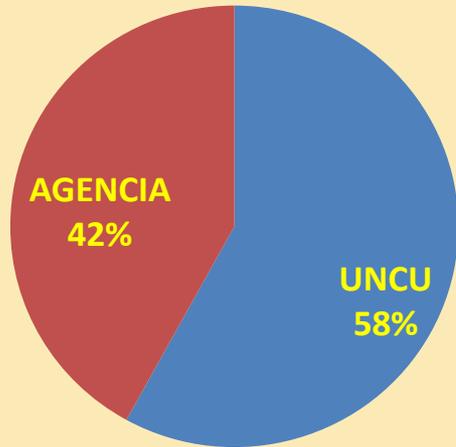
5 PRECINTADO ROTULADO



Aspectos económico-financieros

COSTO TOTAL DEL PROYECTO:

\$ 5.851.164



Necesidades de Financiación de Fondos

● Adecuación edilicia del área para producción industrial	\$ 1.800.000
● Adecuación animalario (bioterio) y aprobación ANMAT	\$ 1.000.000
● Material de laboratorio	\$ 250.000
● Equipo liofilizador: Virtis Génesis 25L (EEUU)	\$ 1.240.000
● Fermentador Biostat® B 5L Sartorius (Alemania)	\$ 248.000
● Cámara guante de aislamiento, bioseguridad Clase III	\$ 360.000
● Cabina de flujo laminar Clase II (tres)	\$ 408.000
● Equipamiento para acondicionar el ambiente (filtros EPA) (tres)	\$ 65.000
TOTAL EN PESOS	\$ 5.371.000

Necesidades de Financiación de Fondos

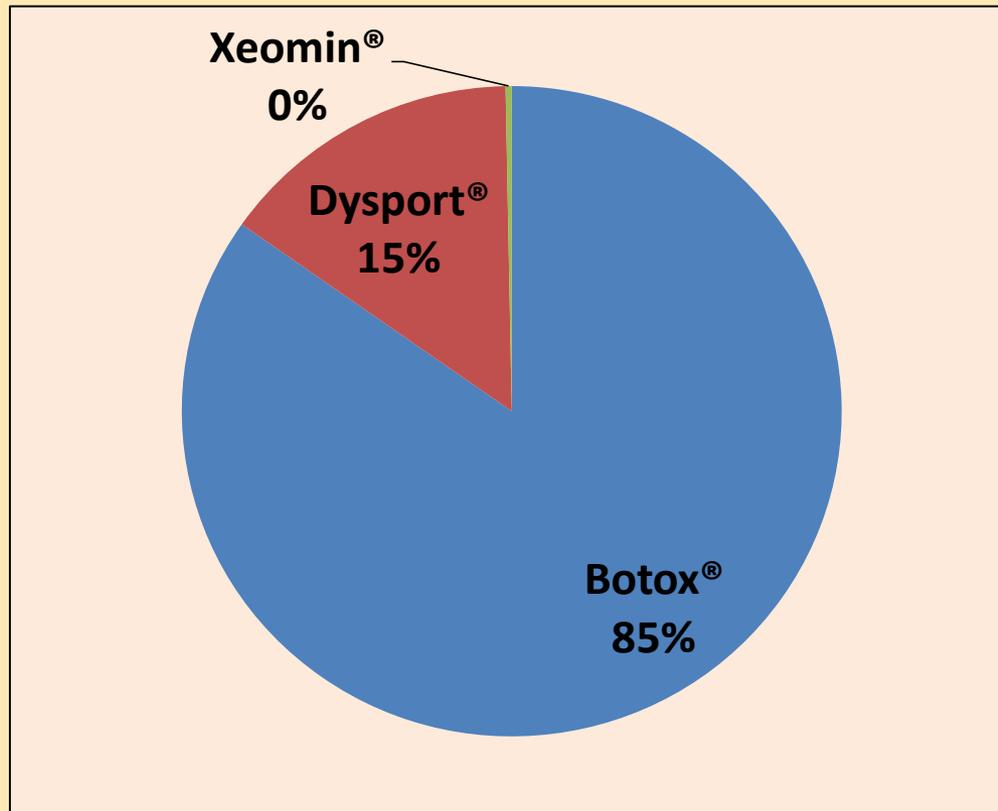
● Consultaría de Calidad para BPM e ISO 9001	\$ 96.000
● Certificación de calidad por organismo externo	\$ 80.000
● Consultoría Estudio mercado y Plan de negocio definitivo	\$ 110.000
● Consultoría legal para creación de EBT	\$ 20.000
● Autorización de ANMAT del laboratorio FCM	\$ 35.000
● Autorización de ANMAT para validación clínica	\$ 35.000
● Negociación con posibles inversores	\$ 0
TOTAL EN PESOS	\$ 376.000

Aspectos económico-financieros

Análisis de la competencia

Mercado nacional calculado en base a relevamiento de plan de negocio del año 2007 con tasa de crecimiento del 20% anual (1 Botox® US\$ 330)

≈130.000 viales/año (2013-2014) – US\$ 42.900.000



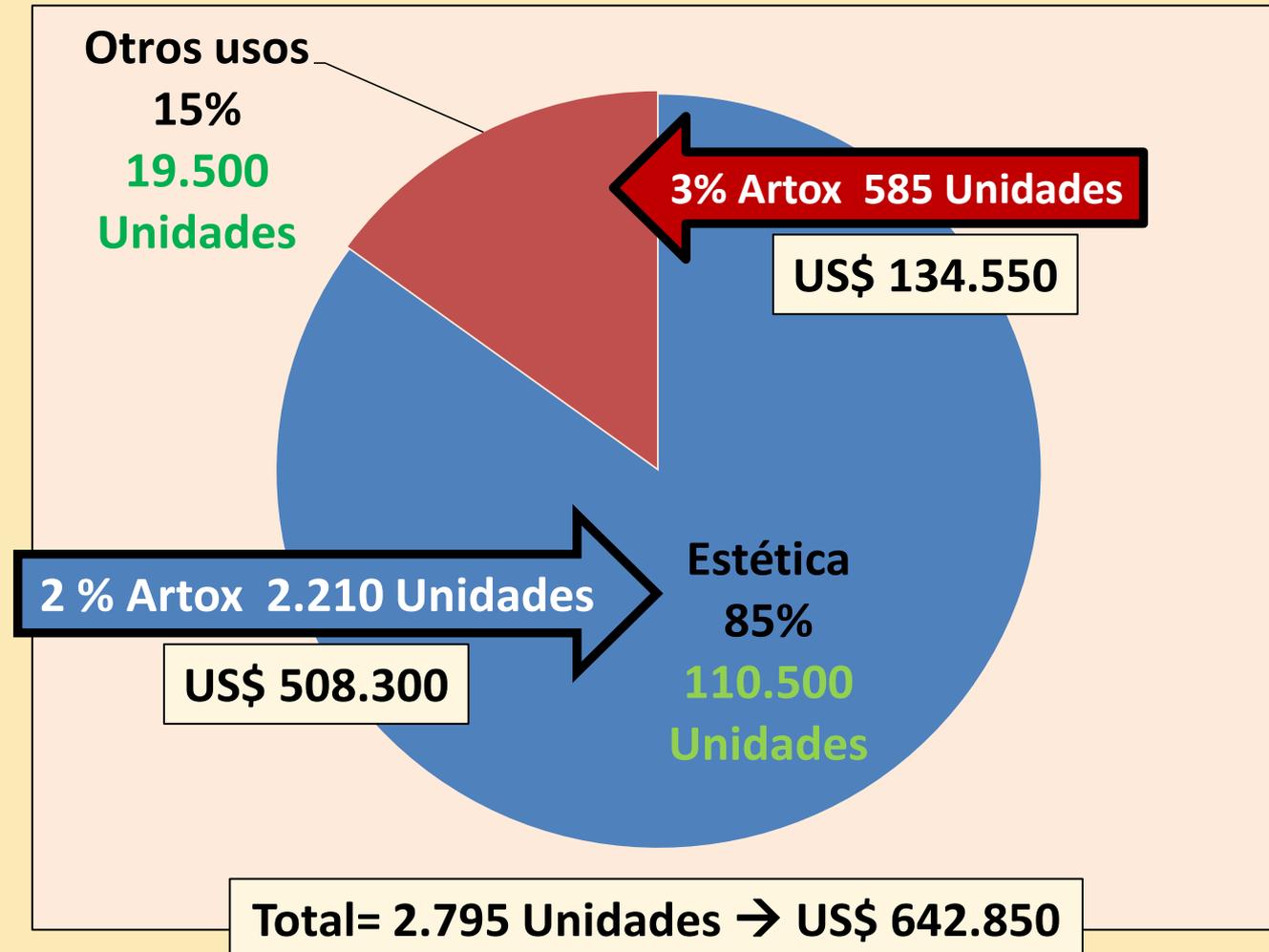
Xeomin®: Sin datos (en etapa de introducción)

Aspectos económico-financieros

Potencial demanda

Mercado nacional de aplicación de la toxina

Mercado objetivo a aspirar 3% en otros usos y 2% en estética



Aspectos económico-financieros

ESTRUCTURA DE COSTOS PARA 5.000 FRASCOS PARA PRODUCCIÓN INDUSTRIAL

COSTO	Costo (\$)	
	Total	Unidad
1. DIRECTOS VARIABLES (HISTÓRICOS)	85.000	17
2. DIRECTOS VARIABLES DE PERSONAL	160.000	32
3. INDIRECTOS DE PERSONAL	220.000	44
4. DE LIOFILIZACIÓN	85.000	17
5. INDIRECTOS DE SERVICIOS	15.000	3
6. INDIRECTOS DE ADMINISTRACIÓN	305.000	61
7. DE COMERCIALIZACIÓN	1.035.000	207
COSTO TOTAL POR UNIDAD EN PESOS	1.905.000	381
COSTO TOTAL POR UNIDAD EN DÓLARES		48

- Precio sugerido Artox: \$1.840 US\$230 (≈30% Menos) (≈384% Utilidad bruta)
- Botox®: Promedio \$2.640 US\$330

Aspectos económico-financieros

Estrategia Comercial

Producto

- Equivalente a Botox®
- Único producto nacional en Argentina
- Libre ingreso al Mercosur

Plaza

- Médicos tratantes
- Consultorios
- Clínicas
- Hospitales públicos y privados
- **Distribución: Alianza estratégica**

Precio

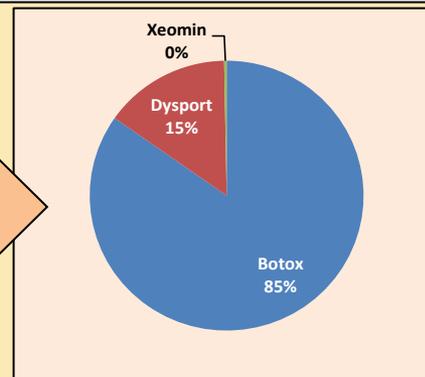
- Precio sugerido Artox: \$1.840 (US\$230)
- Botox®: Promedio \$2.640 (US\$330)⁽¹⁾

Nota: 1 USD = \$8,00

Promoción

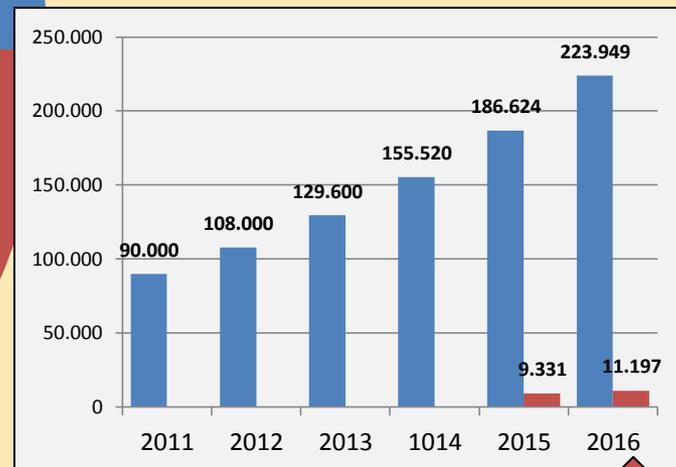
- Mención FCM UNCuyo
- Escuela de Aplicación Hospital Universitario
- **Alianza estratégica**
- 3x2
- Reuniones Científicas
- Acuerdos comerciales

Análisis de la competencia



Potencial demanda

Crecimiento de 20% anual



Nota

Sin considerar **restricciones a las importaciones** por existir un producto sustituto nacional

ARTOX

≥5% del mercado

CARTA INTENCIÓN

CIUDAD de BUENOS AIRES, a los 23 días del mes de diciembre de 2013, a solicitud de los interesados mencionados *ul supra*, y con motivo de conocer la posibilidad cierta de la producción de toxina botulínica para uso terapéutico en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo, manifiesto tener interés en participar de este proyecto por creer que estamos frente a una innovación científica tecnológica que nos privilegia como país, y nos posibilita entrar a la liga de los más desarrollados en esta materia.

Nuestro legítimo interés radica en dos bases para el futuro de nuestro país y de nuestra compañía. Con el desarrollo de la toxina botulínica y trabajando en conjunto con la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo** desarrollar programas de estudio de investigación en relación con el **Laboratorio de Microbiología** y fortalecer el crecimiento académico y salida laborales. Por el lado comercial, **Productos Farmacéuticos Dr. Gray SACI (Laboratorio Gray)**, es un laboratorio nacional de cincuenta y un años de trayectoria en especialidades de rícho en la industria farmacéutica dedicado a la producción de inyectables, y este emprendimiento es la posibilidad de estar frente a potencial negocio de fuertes expectativas económicas. Nuestra visión es que de contar con esta droga, no sólo nos permitiría competir en el mercado interno con éxito por contar con un producto nacional y estimando tener un precio notablemente inferior, sino también encarar con éxito la exportación, actividad que es habitualidad de nuestra práctica de negocios. **Laboratorio Gray** tiene alta experiencia en la trayectoria de exportación y colocación de productos en el mercado internacional, hoy día se exporta el 30% de nuestra producción a Uruguay, Bolivia, Perú, Colombia, Guatemala, y Dominicana entre otros.

Laboratorio Gray cuenta con una nueva planta, Gray Moreno, de elaboración recientemente inaugurada en el 2011, para la producción de medicamentos inyectables, aprobada por la ANMAT, única en Latinoamérica por su diseño, tecnología y equipamiento de máquinas, lista para aprobar los requisitos de inspección de las agencias de salud más exigentes como ser la **FDA** (Food and Drug Administration) de EEUU, y la **EMeA** (European Medical Agency) de la Comunidad Europea.

Por lo cual, creemos que esta unión entre **Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo** y **Laboratorio Gray** será de éxito de la producción de la toxina botulínica para el mercado interno y la exportación, un proyecto 100% argentino.

Dr. Ciriaco Quiroga
 Presidente por Productos Farmacéuticos Dr. Gray SACI
 Planta Capital:
 Thomas 372 - Tor Pado (C14) BUCH, Bs. As. Rep. Argentina - Tel.: +54 11 4856-4153/4721 - Fax: +54 11 4856-0838

Planta Moreno:
 Perito Moreno 1390 - CP 1746 - (entre Alujal y Almalueria) - Edo. Alvarez - Moreno - Prov. Buenos Aires
 E-mail: gray@gray.com.ar Website: www.gray.com.ar

Aspectos económico-financieros

Alianza estratégica Laboratorio Dr. Gray

Carta Intención

- ...manifiesto tener interés en participar de este proyecto...
- ...innovación científica-tecnológica...
- Nuestro legítimo interés...
- ...laboratorio nacional de 51 años de trayectoria...
- ...potencial negocio de fuertes expectativas económicas.
- ...precio notablemente inferior,...
- ...se exporta 30% de nuestra producción a Uruguay, Bolivia, Perú, Colombia, Guatemala y Dominicana entre otros.
- ...nueva planta en Moreno,...
- ...aprobada por la ANMAT, ...FDA (EEUU),... ,... EMeA (Comunidad Europea).

Aspectos económico-financieros

Factores de influencia de tipo político, cultural, social y económico

- **Factores políticos**

1. **Sustitución de importaciones**

2. **Limitación a las importaciones**

Presencia del MINCyT con promoción y subsidios para la explotación de conocimientos de investigación científico-tecnológicos para emprendimientos productivos (PYMES)

Impacto Político - Social

1. Líder en Latinoamérica
2. Único en Argentina
3. IMPACTO SOCIAL:

**Facilitar el acceso al tratamiento a
sectores sociales carenciados**

**Fundación
Hospital Universitario**

Agradecemos a:

- Al Área de Financiamiento para el Desarrollo del Rectorado de la UNCuyo
- A la FUNC (Fundación de la UNCuyo)
- Al MINCyT por la gran oportunidad que nos brindó

Time for Botox® ???



**Lo más difundido
pero no lo más
importante**

EVERY DAY IS A BOTOX® DAY!

Antienvjecimiento





Migraña



Uso
Farmacológico



Botox

Antes



Después





Uso
Farmacológico



Dysport



Antes



Después

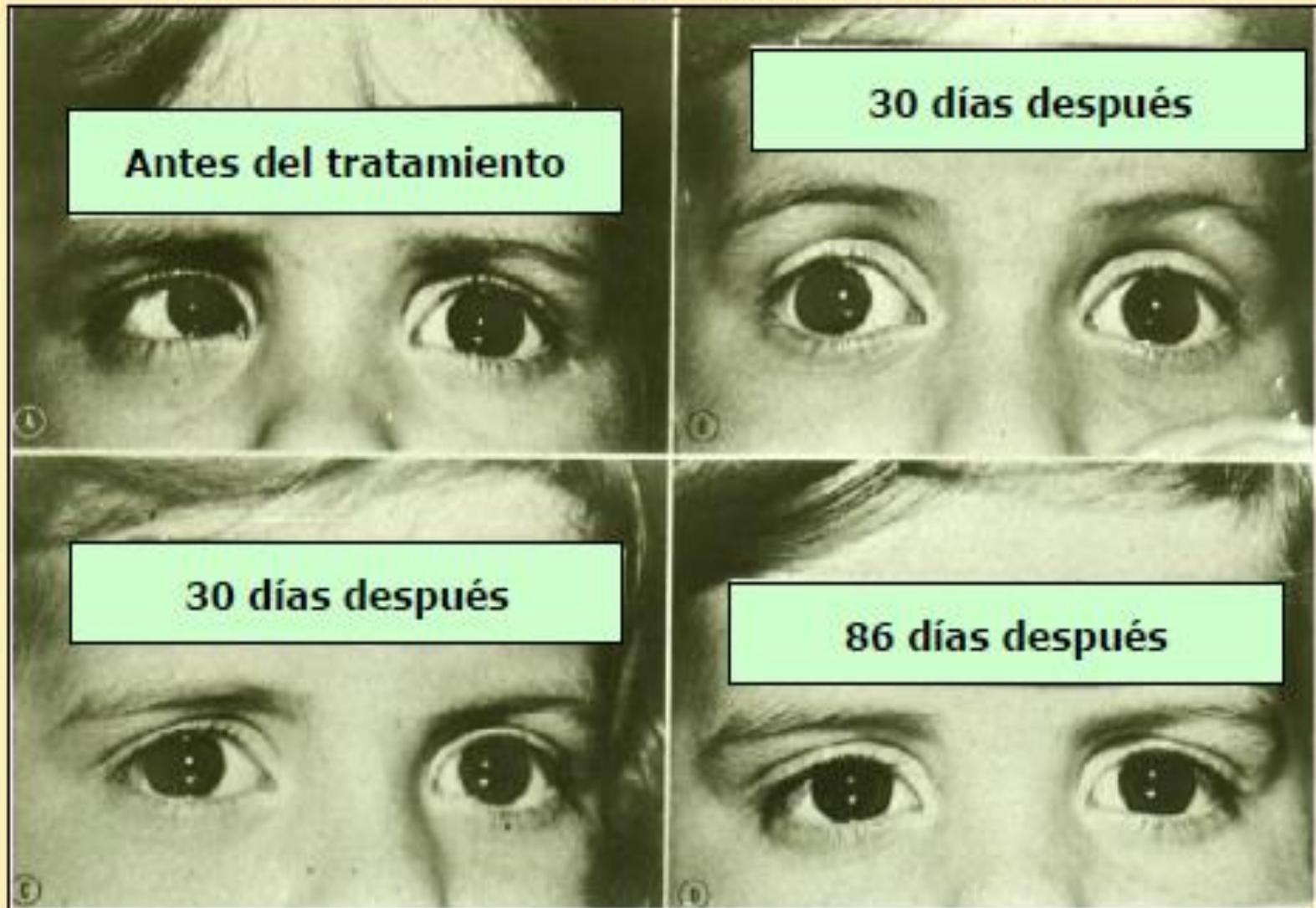
Botox

Sudoración excesiva



TOXINA BOTULÍNICA

Estrabismo horizontal convergente



TOXINA BOTULÍNICA

Blefaroespasma

Apariencia del paciente pre y postratamiento



Antes



Después

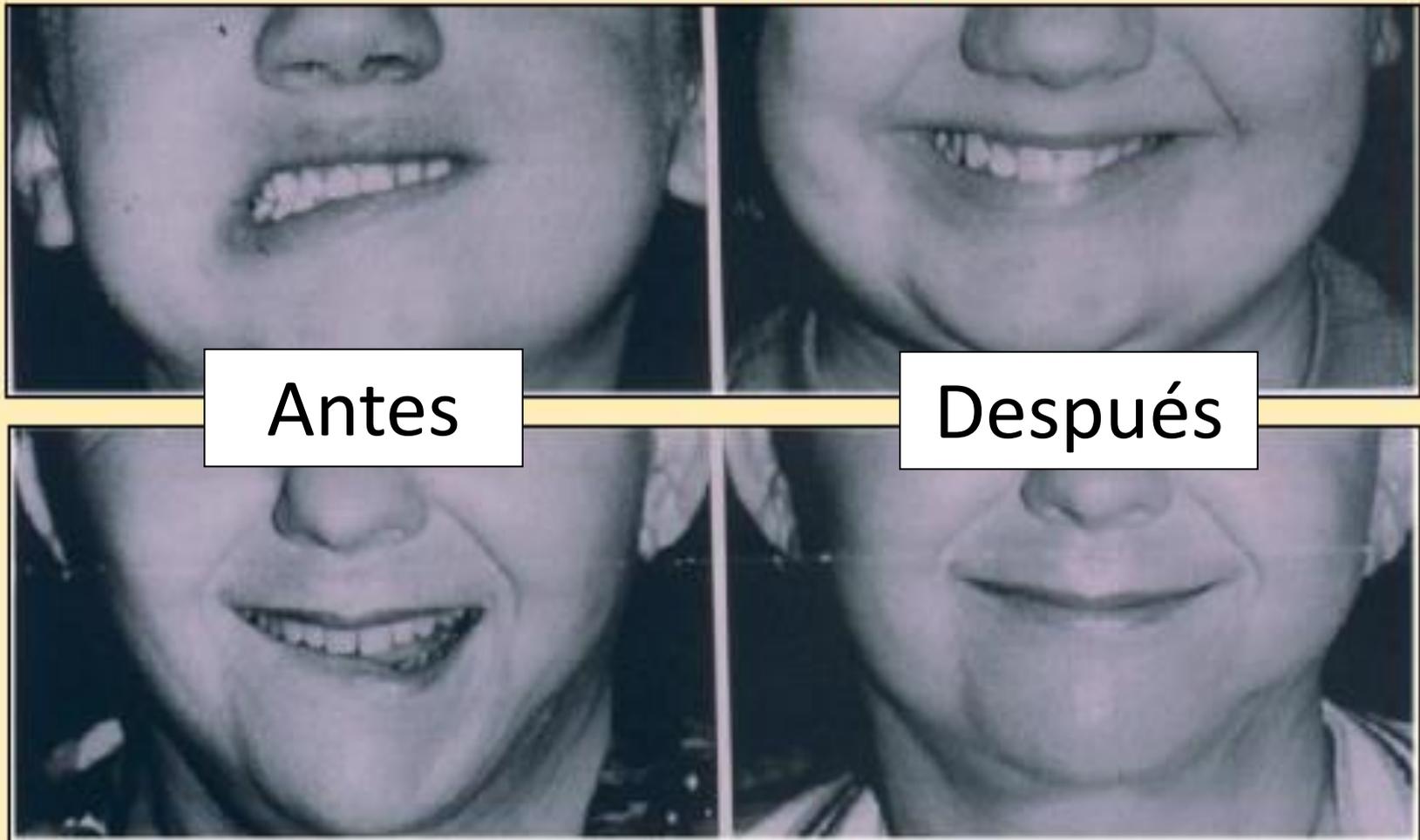
Toxina botulínica

Espasmo hemifacial



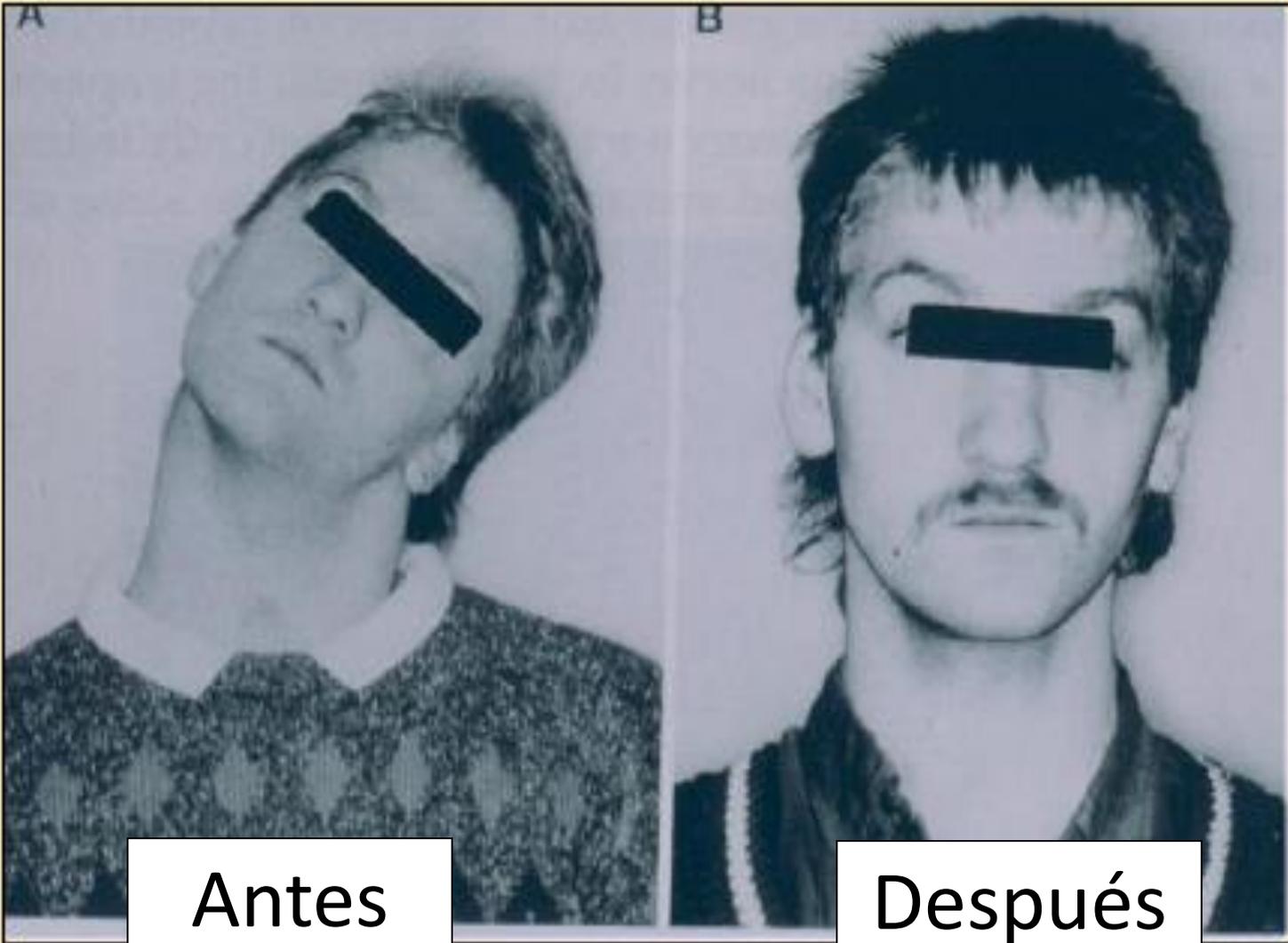
TOXINA BOTULÍNICA

Aplasia congénica del músculo depresor del labio
(desarrollo incompleto)



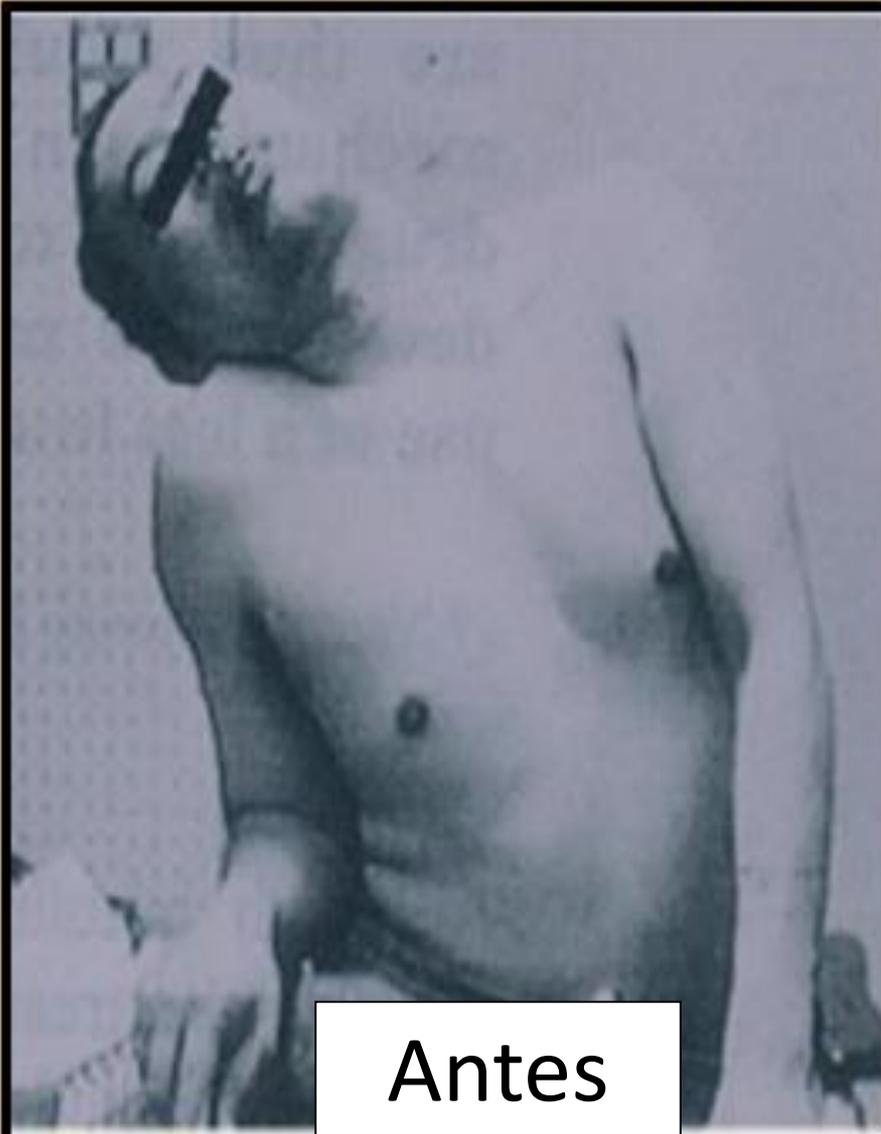
TOXINA BOTULÍNICA

Tortícolis combinada, horizontal y rotatoria

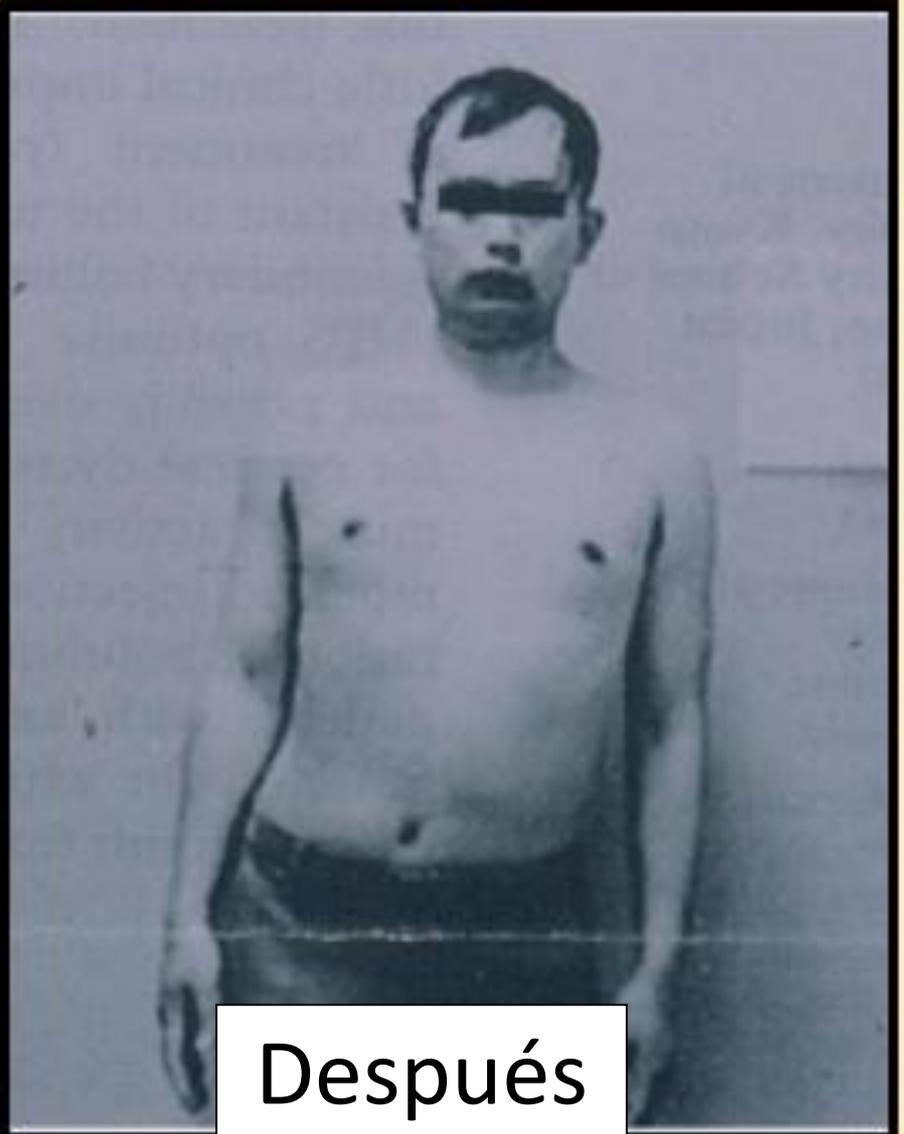


TOXINA BOTULÍNICA

Distonía Tardía Generalizada



Antes



Después



Es todo...
¡Gracias!