

# **The results of commercialization in the framework of Fostering Productive Innovation Project**

**Y. Ramankulov**  
**CEO**  
**RSE "National Center for Biotechnology"**  
**SC MES RK**

**Astana- July 4, 2017.**

1. **Creation in Kazakhstan an experimental production of recombinant therapeutic proteins with immunostimulatory and antiviral activity** (implementation period: 2013-2015 supervisor: O.A. Ten, funding: 162 919 843 tg)
2. **Introduction of technology of obtaining of virus-free potato microtubers** (implementation period: 2013-2015 supervisor: D.S. Balpanov, funding: 73 999 704 tg)
3. **Development and introduction of a two-stage bacterial-chemical technologies for deep processing of waste and off-balance ore with complex recovery of valuable metals** (implementation period: 2014-2015, supervisor: E.M. Ramankulov, funding: 186 480 000 tg)
4. **DNA-based testing kits for the individual dosing of Warfarin and Plavix** (implementation period: 2012-2014, supervisor: E.V. Zholdybaeva, funding: 71 720 800 tg)

## The relevance of project:

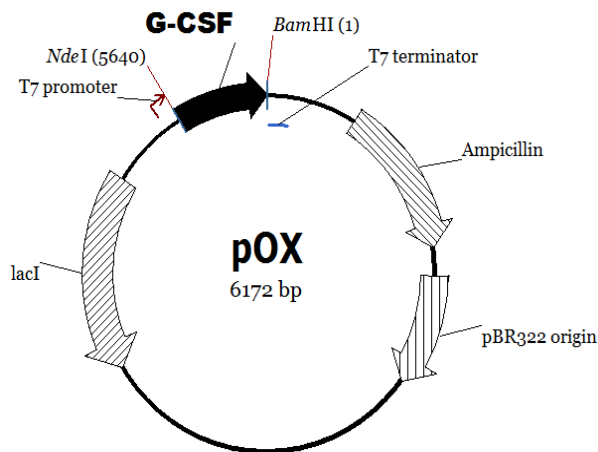
1. Increase in the local consumption of pharmaceutical products based on recombinant proteins and polypeptides
2. The lack of domestic biotechnological production of recombinant proteins for medical use
3. The high dependence of pharmaceutical market from the import of pharmaceutical products
4. The high cost of imported medicines.



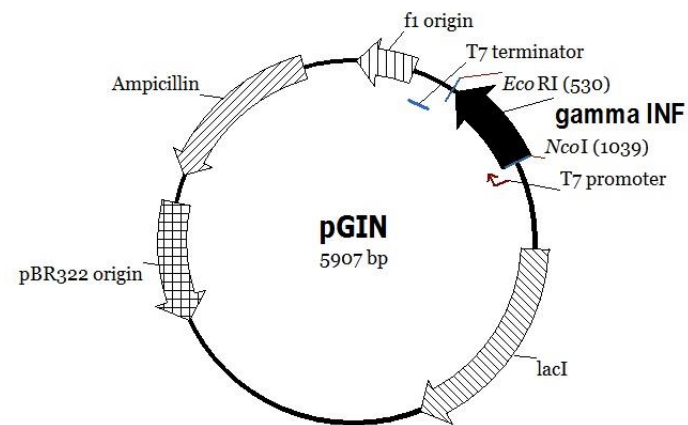
# Project: Creation in Kazakhstan an experimental production of recombinant therapeutic proteins with immunostimulatory and antiviral activity

## Results:

1. *De novo* gene granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and gamma gene of human interferon (INF) have been synthesized, the expression vectors and strains-producers have been received. Patents for expression vectors have been obtained.
2. Cultivation modes of strains producing G-CSF and gamma-IFN have been optimized.
3. Refolding technology and cleaning from ballast proteins of recombinant G-CSF and gamma-IFN have been developed.



The expression vector for the production of G-CSF



The expression vector for the production of gamma-interferon

## Project: Creation in Kazakhstan an experimental production of recombinant therapeutic proteins with immunostimulatory and antiviral activity

### The results:

4. Pilot industrial regulations for production of recombinant G-CSF "Mielogen" gamma-INF "Ingamon" have been developed .
5. The validation process (fermentation, chromatography, filling) and analytical techniques (Polyacrylamide Gel Electrophoresis, HPLC, protein determination by Bradford) have been carried out in accordance with requirements of GMP.
6. Pilot industrial regulations for production of recombinant G-CSF "Mielogen" gamma-INF "Ingamon" have been developed.
7. The validation process (fermentation, chromatography, filling) and analytical techniques (Polyacrylamide Gel Electrophoresis, HPLC, protein determination by Bradford) have been carried out in accordance with requirements of GMP.



Министерство образования и науки Республики Казахстан  
Филиал РГП на ПХВ «Национальный центр биотехнологии» КН МОН РК  
в г. Степногорск

УТВЕРЖДАЮ:  
Директор филиала РГП на ПХВ  
«Национальный центр биотехнологии»  
КН МОН РК в г.Степногорск  
Балашов Д.С.  
20\_\_ г. 20\_\_ г.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ИНСТРУКЦИЯ  
ПО ИЗГОТОВЛЕНИЮ И КОНТРОЛЮ  
Иммуномодулирующего препарата  
«Ингазон»

Степногорск 2015



Министерство образования и науки Республики Казахстан  
ФИЛИАЛ РГП на ПХВ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР БИОТЕХНОЛОГИИ» КН МОН РК в  
г. СТЕПНОГОРСК

УТВЕРЖДАЮ:  
Директор филиала РГП на ПХВ  
«Национальный центр биотехнологии»  
КН МОН РК в г.Степногорск  
Балашов Д.С.  
20\_\_ г. 20\_\_ г.

ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕЦЕПТ  
ПО ИЗГОТОВЛЕНИЮ И КОНТРОЛЮ  
Иммуномодулирующего препарата «Миелоген»

Степногорск 2015

# Project: Creation in Kazakhstan an experimental production of recombinant therapeutic proteins with immunostimulatory and antiviral activity

LLC "Biostem"

## 6. Pre-clinical studies of the medicine "Mielogen" (recombinant G-CSF) have been carried out :

- studies of heavy, chronic toxicity;
- studies of the pharmacodynamic (hematopoietic effects) *in vivo*;
- studies of pharmacokinetics, immunogenicity and immunotoxicity.

## 7. Pre-clinical studies of the medicine "Ingamon" (recombinant gamma-INF) have been carried out :

- studies of heavy, chronic toxicity;
- studies of the pharmacodynamics (phagocytosis-stimulating activity) *in vivo*.

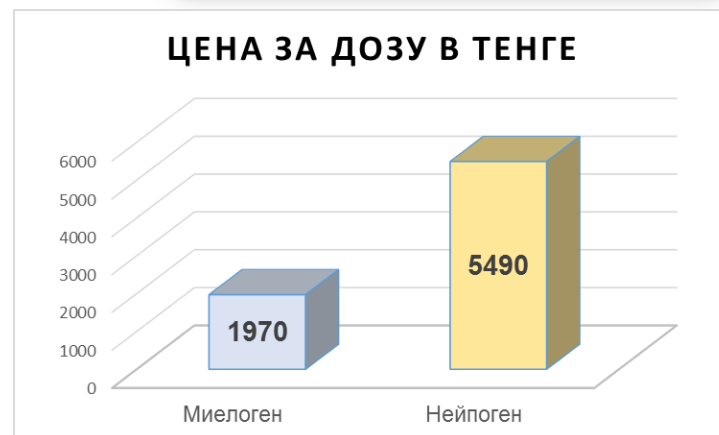




## Project: Creation in Kazakhstan an experimental production of recombinant therapeutic proteins with immunostimulatory and antiviral activity

**Documents have been prepared for conducting clinical trials of the medicine Mielogen**

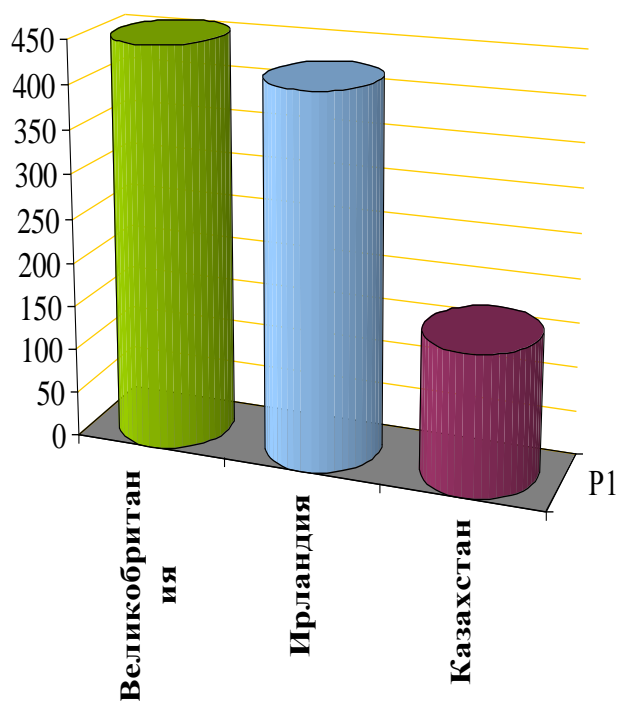
1. Temporary analytical instruction on **Mielogen**;
2. Pilot industrial regulations for production of **Mielogen**;
3. Report on the validation of processes;
4. Report on the validation of analytical methods;
5. Pharmaceutical development;
6. Stability report on **Mielogen**;
7. Report on the quality of the medicine **Mielogen**;
8. Report on preclinical studies of the medicine **Mielogen**



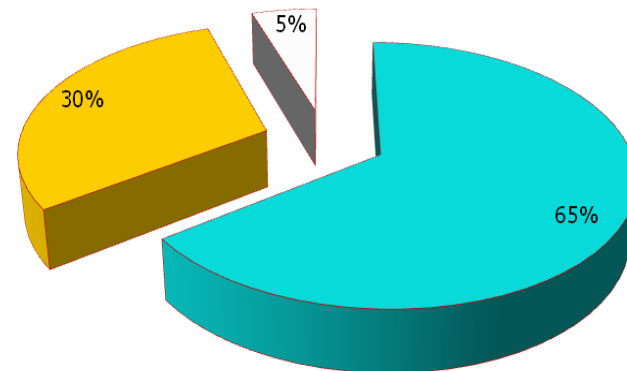
The cost of this medicine

## The relevance of project:

1. The lack of elite seed potatoes of domestic production
2. The lack of a certification system with quality control of seed potatoes



- Рынок семян**
- Импорт
  - Элитные семеноводческие хозяйства
  - Торговые снабженческо-сбытовые организации, завозящие семенной материал



3. The low yield of potato in Kazakhstan (of 154.7 c/ha) compared to developed countries, with leading virus-free seed farming of potatoes



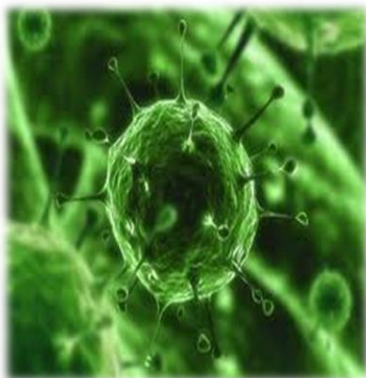
The relevance: Degeneration of potato varieties, the transfer of infectious material to the seed material

virus X



Yield  
losses to  
40 %

virus Y



to  
70  
%

virus M



to  
30 %

## Scheme of obtaining of potato minitubers with aeroponic installation



### Technology advantages:

- Sterility production of virus-free seed
- The lack of seasonal prevalence (2 vegetation per year)
- Compactness of the workroom (10 sq. m on 1 climatic chamber)
- The productivity of one climatic chamber – 10 000 micro tubers

## Traditional technology

### I-st year

Test tube plants

### II-nd year

Super-super-super-elite

### III-rd year

Super-super-elite

### IV-th year

Superelite

### V-th year

Elite

## Developed technology

### I-st year

Microtubers and minitubers  
Super-super-super-elite

### II-nd year

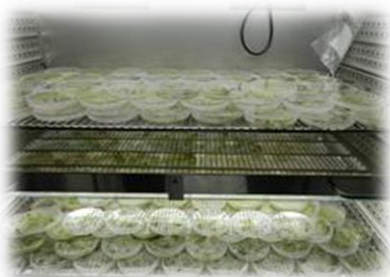
Super-super-elite

### III-rd year

Superelite

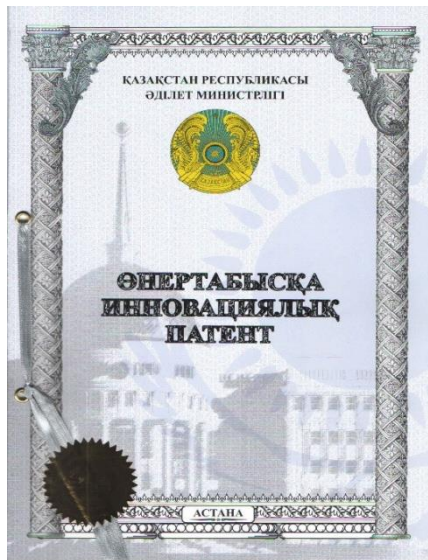
### IV- th year

Elite





## RESULTS



Patent No. 30507  
"A Method for  
obtaining micro  
tubers of potato  
virus-free seed  
material"



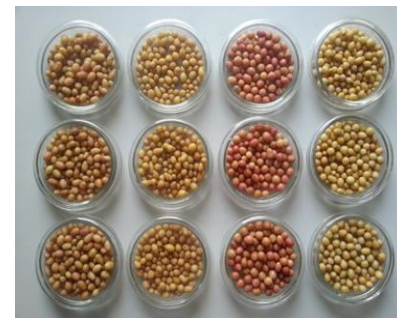
In Akmola region 600 hectares  
of agricultural land allocated  
for growing seed potatoes.



Permission of the  
Department of water  
resources water use



Installation of irrigation  
equipment



**The yield of virus-free potato seeds in the farm "Alderan", Karaganda region,  
2014-2015**

Breed	Maturity group	Vegetation period, days	Yield potential, c/ha	The actual yield , c/ha		Registration of a variety in the state register
				2014	2015	
Fresco	Early-maturing	60-70	230-450	420	390	Kazakhstan Russia Belarus
Aladin	Mid-season	90-110	to 450	440	420	Kazakhstan

*Planted area of ware potatoes - more than 600 hectares*

## Implementation of virus-free potato seeds to peasant farms and farming

Customer	Category of seed	Contract sum (million tenge)
<b>2015 year</b>		
<b>“Alderan” farm, Karaganda region</b>	<b>Superelite</b>	<b>4,0</b>
<b>2016 year</b>		
<b>“Alderan” farm, Karaganda region</b>	<b>Superelite</b>	<b>4,5</b>
<b>LLC “Agrotrade Kokshe”, Akmola region</b>	<b>Superelite</b>	<b>5,6</b>
<b>TOTAL AMOUNT:</b>		<b>14,1</b>

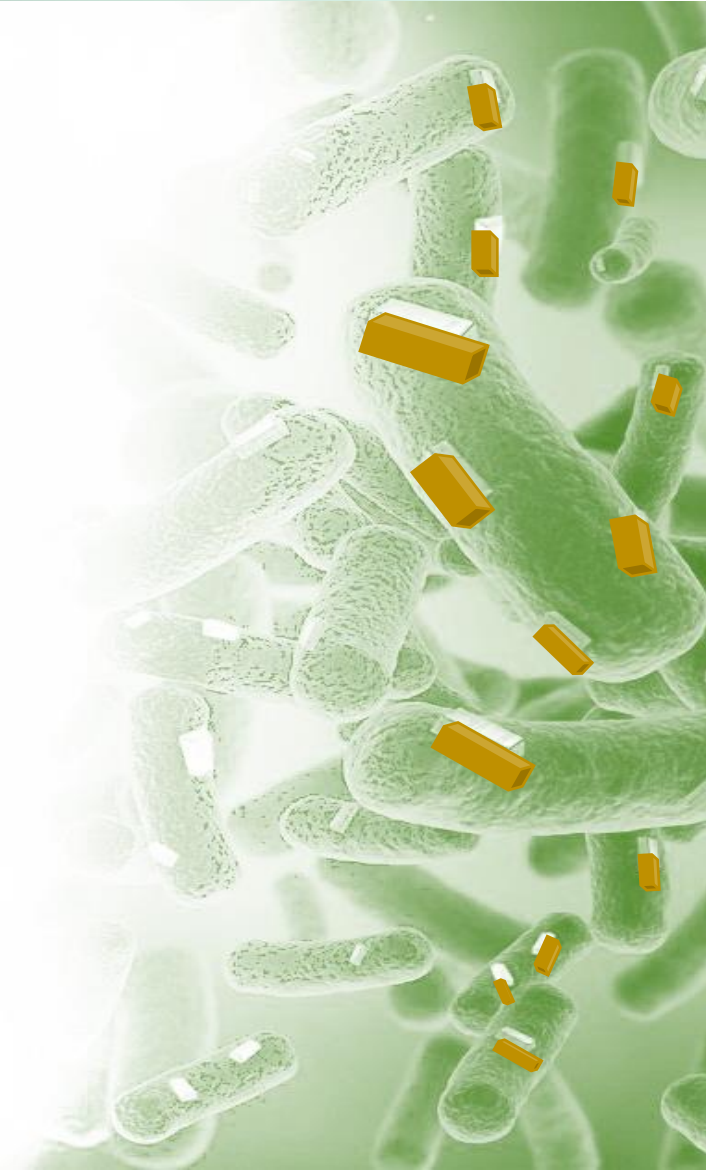


**Implementation plan for virus-free potato seeds production for farming**

<b>Year</b>	<b>Volume, ton</b>	<b>Contract sum (million tenge)</b>
2017	125	8,75
2018	300	31,5
2019	800	112,0
<b>TOTAL AMOUNT:</b>	<b>1 225</b>	<b>152,25</b>

## **The relevance of project:**

- Exhaustion of deposits of valuable metals
- The high cost of mining and ore treatment of complex mineral composition.
- About 155 million tons of technogenic dumps have been accumulated, containing 1.9 million tones of copper.
- As a result of numerous landslides in mine of the Western Portal of JSC “Kazakhmys” about 40 million tons of sulfide ore containing 320 thousand tons of copper are not accessible for mining.

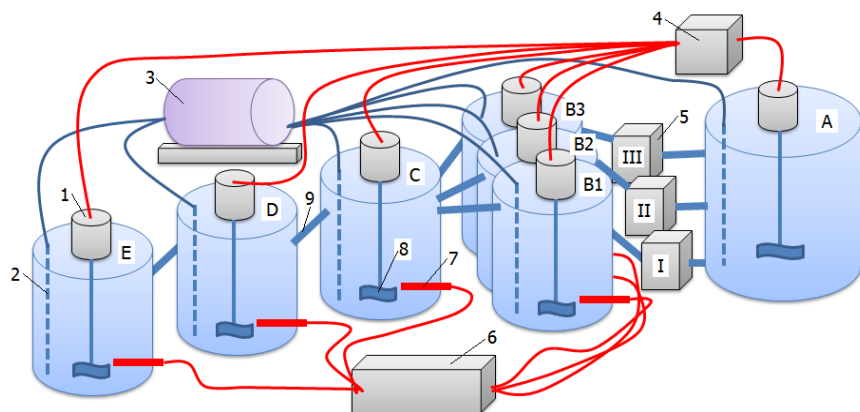


**The results:**

1. Seven active strains of microorganisms have been isolated and its selection have been carried out for resistance to the increased content of toxic elements.
2. Two consortium of microorganisms have been composed for bioleaching of gold and copper.
3. Pilot industrial regulations on bioleaching tank of refractory gold have been developed for Corporation JSC “Kazakhaltyn”.
4. Pilot industrial regulations on heap bacterial leaching of copper and silver have been developed for Corporation JSC “Kazakhmys”.
5. Two applications have been filed for a patent of the Republic of Kazakhstan:
  - 1) The consortium of microorganisms adapted for gold extraction from ores.
  - 2) The consortium of microorganisms *Acidithiobacillus ferrivorans*, *Acidithiobacillus thiooxidans*, *Acidithiobacillus ferrooxidans*, *Sulfobacillus thermosulfidooxidans* for oxidation of gold-containing sulfide ores.



**Pilot industrial testing of bio-oxidation technology on arsenopyrite concentrate heaps in Bestobe deposits (JSC "MMC Kazakhaltyn")**



**Pilot plant: Contact reactor with a volume of 2 m<sup>3</sup>- A;  
Primary reactor with a volume of 1.5 m<sup>3</sup>, B1, B2, B3;  
Series reactors with a volume of 1.5 m<sup>3</sup> - C, D, E**

- Four tons of concentrate have been recycled
- The extraction of arsenic was 88% and higher
- Gold recovery was 90% and higher



## **The advantage of this technology:**

- Bacterial leaching of metals from ores occurs under the direct influence of microorganisms and their metabolic products.
- As the result of bacterial pre-treatment a high yield (~90%) extraction of metals has been accomplished, whereas regular yield does not exceed 30-50%.





## Results of pilot industrial testing of bio-oxidation technology on Bestobe deposits (JSC "MMC Kazakhaltyn")

### A TREATY ON JOINT IMPLEMENTATION OF TECHNOLOGY HAVE BEEN CONCLUDED



Договор КА 767 - 15

Степногорск 2015



апробации опытно-промышленного испытания технологии чанового бактериального окисления золотосодержащего концентрата месторождения Бестобе АО «ГМК «Казакхалтын»

1. **Сведения о технологии:** технология переработки золотосодержащих сульфидных руд и концентратов с использованием хемолитотрофных микроорганизмов рода *Acidithiobacillus* и *Sulfolobus*.
2. **Материалы, переданные на апробацию:**  
Установка чанового бактериального окисления золотосодержащих сульфидных концентратов (Приложение 1).  
Бактериальная масса, состоящая из:  
- психротрофизированного штамма *Acidithiobacillus ferrooxidans* AF-1 регистрационный номер В-736;  
- мезофильного штамма *Acidithiobacillus thiooxidans* AS-1 регистрационный номер В-734, *Acidithiobacillus ferrooxidans* AF-2 регистрационный номер В-738;  
- термофильного штамма *Sulfolobus thermophilus* OT-1 регистрационный номер В-732. Свидетельства о депонировании от 10 февраля 2015 года Депонитария ТОО «Казахского научно-исследовательского института перерабатывающей и пищевой промышленности».
3. **Назначение:** технология переработки золотосодержащих сульфидных концентратов.
4. **Разработчик технологии:** ТОО «BioGeoTec».
5. **Цель испытаний:** Разработка регламента технологии чанового бактериального окисления флотационного золотосодержащего концентрата.
6. **Сроки:** с 1 июля по 25 сентября 2015 года.

7. **Метод испытаний:** переработка бактериальной массы консорциум микроорганизмов, проведение чанового выщелачивания сульфидных концентратов, анализ степени деструкции сульфидных материалов, проведение процесса цианирования обработанного концентрата.

8. **Технологические параметры установки бактериального окисления сульфидных концентратов:** Температуру реактора поддерживали на уровне 45-50 °С, скорость вращения мешалки 450 об/мин, давление на уровне 100 атм, скорость потока пульпы 62,5 л/ч. Эксперимент проводился при содержании в растворе 20 % аэропоритового концентрата, кислотность среды поддерживали на уровне 1,4-1,6. Для контроля технологического процесса дважды в день отбирали образцы, где определяли содержание ионов  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ , концентрацию мышьяка, окислительно-восстановительный потенциал и титр микроорганизмов.

9. **Результаты испытаний:** При проведении пилотных испытаний технологии чанового бактериального окисления на 2 сентября 2015 года было переработано 2 тонны (из 9 тонн заложившихся до конца испытаний) аэропоритового золотосодержащего концентрата месторождения Бестобе АО «Казакхалтын» с содержанием мышьяка 11 % и средним содержанием золота 60 г/т.

В результате бактериального окисления в раствор было извлечено 88 % мышьяка. При последующем цианировании бленда выход золота составил не менее 90 %, что на 30 % больше результатов, полученных при прямом цианировании концентрата.

10. **Перспективы:** Получены исчерпывающие данные для разработки технико-экономического обоснования для дальнейшего использования технологии.

Директор ТОО «BioGeoTec»  Е. Жакупов

КА 767 - 15

ДОГОВОР  
о совместном внедрении двухстадийной технологии бактериально-химического выщелачивания цинковых металлов на руднике Бестобе  
г. Степногорск  
« 28 » сентября 2015 год

Акционерное общество «Горно-металлургический комплекс Казакхалтын», именуемое в дальнейшем «Сторона-1», в лице Генерального директора Балабанова Евгения Павловича, действующего на основании Устава, с одной стороны, и  
Товарищество с ограниченной ответственностью «BioGeoTec», именуемое в дальнейшем «Сторона-2», в лице директора Жакупова Е.Ж., действующего на основании Устава, с другой стороны  
совместно именуемые Стороны,  
приходя к выводу, что:

Сторона-2 заключила с Министерством образования и науки РК Соглашение о гранте № 195 от 5 марта 2014 года на выполнение научно-исследовательских работ по подпрограмме «Разработка и внедрение двухстадийной бактериально-химической технологии глубокой переработки отходов и забалансовых руд с комплексным извлечением цинковых металлов» (далее - Проект), оговоренный, в том числе, с обязательством Сторона-2 издать результаты научно-технической деятельности по данному проекту на конкретном месторождении;

Сторона-1, являясь золотодобывающим предприятием, выражает заинтересованность во внедрении новых технологий для переработки концентрата, в том числе, технологий двухстадийной бактериально-химического выщелачивания на месторождении Физалов «Рудник Бестобе»;

для обеспечения как востребованной модернизации отечественной промышленности, так и опережающего развития высокими технологиями, прежде всего технологий для решения актуальных проблем комплексного освоения недр,  
а также руководствуясь стремлением в полной мере использовать возможности Сторон для развития их научно-технического и производственного потенциала, заключили настоящий Договор о нижеследующем.

#### 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ:

- |            |   |
|------------|---|
| Сторона-1  | = АО «ГМК Казакхалтын»  |
| Сторона-2  | = Товарищество с ограниченной ответственностью «BioGeoTec»  |
| Стороны    | = Сторона-1 и Сторона-2 совместно в значении, указанном выше  |
| Договор    | = «О совместном внедрении двухстадийной технологии бактериально-химического выщелачивания цинковых металлов на руднике Бестобе»   |
| Технология | = Технология двухстадийной бактериально-химической выщелачивания цинковых металлов  |
| Проект     | = «Разработка и внедрение двухстадийной бактериально-химической технологии глубокой переработки отходов и забалансовых руд с комплексным извлечением цинковых металлов»   |
| Договор    | = настоящий документ с приложениями, подписанный Сторонами, а также все приложения и дополнения (дополнительные соглашения) к нему, которые могут быть подписаны Сторонами в период производства работ и действия настоящего Договора |
| РК         | = Республика Казахстан  |

КА 767 - 15

#### 12. ПРОЧЕЕ

- 12.1. Любое усвоение, которое одна сторона выразит другой стороне в соответствии с Договором, а так же дополнения, изменения и приложения к настоящему Договору, выставляются в виде писем, телеграмм, телексов или факсов и имеют юридическую силу, если в 15-дневный срок подтверждения оригиналам, скрепленным соответствующими печатями или нотариально заверенными копиями.
- 12.2. Договор остается в силе в случае изменения реквизитов сторон, изменения их учредительных документов, включая, но не ограничиваясь, изменением собственника, организационно-правовой формы и др.
- 12.3. Условия настоящего Договора могут быть изменены или дополнены по соглашению Сторон. Все изменения и дополнения к Договору и приложениям к нему, совершенные в письменной форме, подписанные полномочными представителями Сторон и скрепленные соответствующими печатями, являются неотъемлемой частью настоящего Договора, причем документ, датированный более поздним числом, имеет преимущественную силу над более ранним.
- 12.4. Настоящий договор может быть расторгнут по соглашению Сторон. Стороны, инициирующая расторжение Договора, обязана уведомить об этом другую Сторону не позднее, чем за 1 (один) месяц.
- 12.5. Настоящий Договор составлен на русском языке в двух экземплярах, имеющих равную юридическую силу, по одному для каждой из Сторон.
- 12.6. К настоящему Договору в качестве неотъемлемой части прилагаются:  
1) Приложение № 1 - Календарный план работ;  
2) Приложение № 2 - Авторская схема установки чанового бактериального окисления сульфидных концентратов

#### 13. ЮРИДИЧЕСКИЕ АДРЕСА И ПОДПИСИ СТОРОН

Сторона-1	Сторона-2
<p>АО «ГМК Казакхалтын» Республика Казахстан, Алмаатинская обл. 021500, г.Степногорск, 5-й микрорайон, здание №6 тел.8 (716-45) 2-84-01, 2-84-04, факс 8 (716-45) 2-72-04</p> <p>Банковские реквизиты: ИНН: KZ4385600000504686 в филиале АО «БайтцентрКредит», г. Кокшетау, БНБ КС/БВЗСК РНН 011600009736, БИН 09090003176, Кбе 17</p> <p>ОТ СТОРОНЫ-1: Генеральный директор АО «ГМК Казакхалтын» </p>	<p>ТОО «BioGeoTec» 021500, Республика Казахстан, Алмаатинская область, г. Степногорск, 4 микрорайон, д. 42, к. 36</p> <p>Банковские реквизиты: БИН: 131240015053 ИНН: KZ139262201171044000 БНБ КЗ/КЗ/КЗСК, Кбе 17 АО «Казкоммерцбанк» Телефакс: 8 (71645) 6-21-90</p> <p>ОТ СТОРОНЫ-2: Директор ТОО «BioGeoTec»  Е. Ж. Жакупов</p>

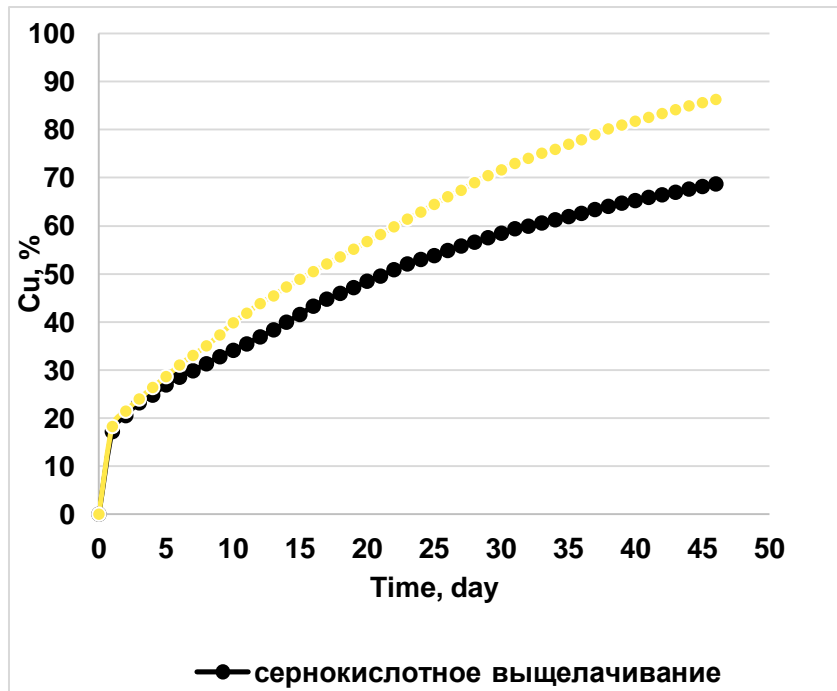
Договор  
КОНТРАГЕНТА

Договор  
КОНТРАГЕНТА



## Results of pilot industrial testing of technology of copper and silver bacterial leaching from mines of JSC "Kazakhmys"

Copper output increased by 18% compared with sulphuric- acid leaching by using the developed consortium for heap bacterial leaching



The developed method does not require high cost measures to protect the environment, as it is required for use with highly toxic reagents, such as sulphuric acid.

## COMMERCIALIZATION OF RESULTS

The results have been presented at the technical meeting with management of LLC "Kazakhmys Corporation" on September 12, 2015.

The decision to include the developments of LLC BioGeoTec to the Program of complex development of "Kazakhmys Corporation" for 2016-2018 has been made.



## COMMERCIALIZATION OF RESULTS

The commercial offers are being considered by LLC "Kazakhmys Corporation":

- Development of regulations of heap bacterial-chemical leaching of copper and subsequent processing of the waste liquid extraction and electrolysis of ores from North Karashoshak, Annenskiy's West, the Klubniy and the Bolnichniy mines.

Cost of works: 70 million tenge.

- Implementation of bacterial-chemical technology of heap oxidation of refractory gold-bearing rock in deposits of the Sayak 4.

The cost of the work: 40 million tenge.

**CURRENTLY THE TENDER PROCEDURE is carried out.**



## Project: DNA-based testing kits for the individual dosing of Warfarin and Plavix

### The relevance of project:

1. Information on the patient's pharmacogenetic status minimizes occurrence of side effects and complications after the appointment of drug.
2. According to the WHO there are more than 4 million reports on serious events caused by adverse drug reactions, which results in more than 100 thousand deaths annually.
3. Food and Drug Administration (FDA, USFDA) recommends genetic testing before prescribing Warfarin and Plavix because of the risk of side effects





## Project: DNA-based testing kits for the individual dosing of Warfarin and Plavix

### Results:

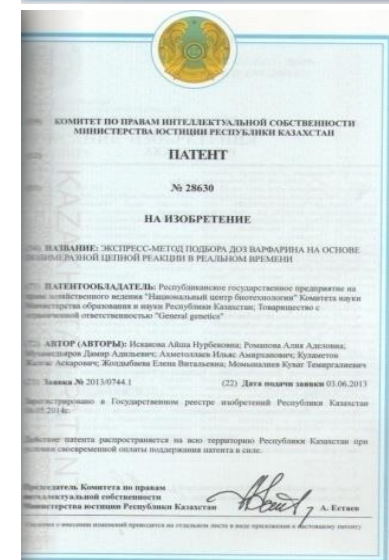
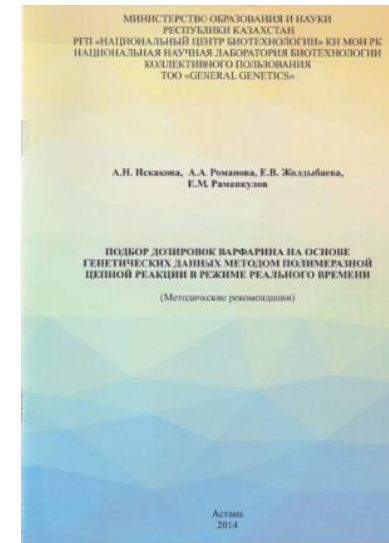
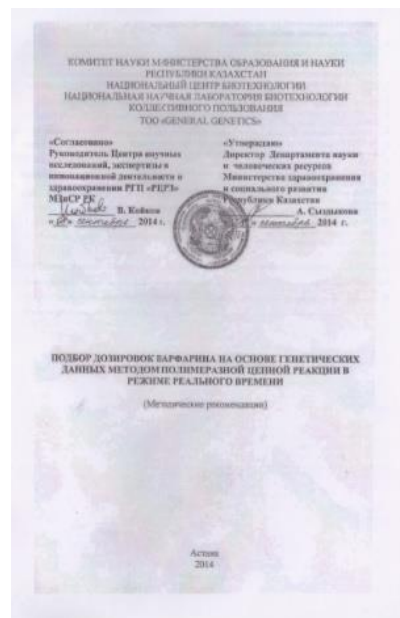
1. A rapid DNA testing kit have been developed, that allows clinician to select individual therapeutic dose of medicines (Warfarin and Plavix) used in therapy of cardiovascular diseases.

2. The developed DNA testing kit is designed for equipment (real-time PCR thermocycler), which is available in the diagnostic laboratories of the Republic of Kazakhstan.

3. DNA testing kit is ready for commercial use and is currently used in clinics throughout the country.

4. The methodological recommendations on the selection of Warfarin doses based on the developed testing kit have been approved by the Ministry of Health of RK

5. The invention protected by the patent of Republic of Kazakhstan No. 28630.



## Project: DNA-based testing kits for the individual dosing of Warfarin and Plavix

### Consumer technology:

Patients with a diagnosis of "ischemic heart disease", who take anticoagulant drugs (Warfarin and Plavix).



Main customer service: JSC  
"National scientific cardiac surgery  
center"

### Comparative characteristics of the technology:

The organization providing the service	The time of analysis	pharmaceutical product	The cost of services, tg
LLC «General Genetics»	4-5 h	Warfarin, Plavix	18 000
LLC «Tree Gene»	14 working days	Warfarin	19 600
LLC « <i>In vivo</i> »	14 working days	Warfarin	26 000

LLC «General Genetics» carried out the analyses for the sum more than 5 000 000 tenge.



**Thank you for your  
attention!**