ТЕХНОЛОГИИ – ГЛАВНАЯ ИДЕЯ НАШЕГО БИЗНЕСА

Рассказывает генеральный директор АО "БиоХимМак СТ" доктор химических наук Сергей Михайлович Староверов

Компания "БиоХимМак СТ" начинала свою деятельность в 1987 г., когда сотрудниками химического факультета МГУ был создан один из первых в СССР научно-производственных кооперативов "Диагностикум". Спустя три года часть кооператива влилась в структуру акционерного общества "БиоХимМак" как отдел хроматографии, а в 1998 г. выделилась в самостоятельную компанию. Сотрудники "БиоХимМак СТ" – блестящие специалисты в области физической химии поверхности, жидкостной хроматографии и высокоэффективных технологий очистки биологически активных соединений природного, синтетического и биотехнологического происхождения. Из 20 сотрудников в компании семь кандидатов и два доктора наук. "БиоХимМак СТ" сохранила и развила отечественные традиции препаративной хроматографии и в настоящий момент успешно конкурирует в этой области с зарубежными фирмами.
О наиболее значимых достижениях компании в области промышленных технологий рассказывает генеральный директор АО "БиоХимМак СТ" доктор химических наук Сергей Михайлович Староверов.

Сергей Михайлович, давайте начнем с истории: как создавалась ваша компания и почему именно хроматография?

В 1977 г. я закончил химический факультет МГУ, затем работал научным сотрудником на кафедре нефтехимии и в 1981 г. защитил кандидатскую диссертацию. В середине 1980-х занимался исследовательской работой по теме "Физико-химические основы синтеза химически-модифицированных пористых кремнеземов и их применение в жидкостной хроматографии и катализе", результатом которой в 1989 г. стала защита докторской. Для российской науки время было очень непростое, а за рубеж ехать не хотелось. В те годы мы с моим приятелем и однокурсником Генрихом Владимировичем Эрлихом (Кудрявцевым) работали в МГУ по хозрасчетным договорам, и в какой-то момент в университете места для нас не оказалось. Нам, людям науки, пришлось серьезно задуматься: а что дальше? Темы наших докторских диссертаций были связаны с физической химией поверхности, химическим модифицированием и исследованием

DOI: 10.32757/2619-0923.2023.2.24.8.12

тонкой структуры привитых слоев, и мы поняли, что наши научные компетенции востребованы в обширной прикладной области – жидкостной хроматографии. Кроме того, мы вдруг с удивлением обнаружили, что кому-то нужны хроматографические сорбенты. Дали рекламу в журнале "Химия и жизнь", и к нам буквально в течение двух недель пришли заказы на 1000 рублей при наших зарплатах в 150. Так в 1987 г. мы стали участниками одного из первых в СССР научно-производственного кооператива "Диагностикум" – с желанием заработать денег и открыть собственную научную лабораторию, не покидая территории университета.

Компания же "БиоХимМак" была создана в 1989 г. Никитой Евгеньевичем Таммом и другими сотрудниками химического факультета МГУ как совместное предприятие американской фирмы Bio-Rad Laboratories (Био), химфака (Хим) и немецкой компании IMACK (Мак). Вначале фирма выступала на отечественном рынке как представитель Bio-Rad, но со временем стала развивать и собственные разработки.

Когда в 1990 г. "Диагностикум" распался и его центр переместился во Львов, а чуть позже отделились компании "Элсико" и "Диаэм", мы с Эрлихом ушли в "БиоХимМак" с идеей разрабатывать, производить, масштабировать и продавать хроматографические сорбенты и колонки. Нашим первым продуктом стали сорбенты "Диасорб", которые мы делали на основе отечественных силикагелей и макропористых стекол. Сорбенты различались по размеру частиц (от 5 до 200–300 мкм), пор (от 60 до нескольких тысяч ангсрем) и по химической природе привитого слоя.

В те годы абсолютно все было недоступно. Мы сами мололи сорбенты, методом седиментации получали пятимикронные фракции, синтезировали кремнийорганику. Часть моей диссертации связана с применением ундециленовой кислоты – длинной молекулы, где с одной стороны карбоксильная группа, а с другой – двойная связь. Я брал эту кислоту, менял функциональную группу, прививал кремнийорганику, модифицировал и таким образом получал сорбенты. Условия, в которых мы тогда работали, иллюстрирует простой пример: я заказал ундециленовую кислоту, как только поступил в аспирантуру, а получил ее через месяц после того, как защитился.

Восемь лет мы проработали в компании "БиоХимМак" как отдел хроматографии, а в 1998 г. фирма Bio-Rad объявила, что создает в России прямой офис продаж и собирается перевести туда пять человек, уволив остальных. На что получила ответ: "Сами ищите сотрудников и открывайтесь". Они подумали-подумали и оставили "БиоХимМаку" почти все права – компания довольно долго еще была их официальным дистрибьютором. Ну а мы пошли своим путем и, отделившись, создали "БиоХимМак СТ".

Именно в этот момент мы начали заниматься промышленными технологиями хроматографической очистки. У нас были радужные надежды, что нам удастся совершить прорыв в производстве отечественного инсулина. Технически мы действительно это могли. Но не учли, что инсулин – очень "специфическая" тема...

Не могли бы вы рассказать об этом более подробно?

Виктор Семенович Карасев – наш руководитель отдела технологий, имеет серьезные практические знания как в области высокоэффективной препаративной хроматографии, так и в хроматографии белков. Инсулином он занимался еще до прихода в "БиоХимМак СТ", в Институте эндокринологии. Мы знали, как синтезировать сорбенты, владели технологическими навыками, умели масштабировать. Начинали с очистки свиного инсулина, помогали ставить технологию в Белоруссии и на Украине. Сотрудничали с Институтом биоорганической химии РАН, где происходило зарождение отечественных технологий генно-инженерного (рекомбинантного) инсулина. Для компании "Ферейн" Владимира Брынцалова сделали уникальную технологию ферментативной трансформации свиного инсулина в человеческий.

В общем, все было очень весело и интересно, пока мы не поняли, что нас никуда не пустят. Я был молодым и ярым, попытался даже в Белый дом сходить. Мне сказали: "Вы не представляете политической и экономической ситуации. Так что ведите себя тихо. Хотите зарабатывать – зарабатывайте, вам никто не мешает, а с производством своим никуда не лезьте". В те годы со мной консультировался знакомый академик из президентского совета – даже там не знали, что делать: минимум 30% денег исчезало. "Герофарм" – гигантская компания, которая в 2013 г. в Оболенске на деньги Газпрома запустила полный цикл производства рекомбинантного инсулина, – даже ее многие годы не пускали на этот рынок.

Конечно, наши знания и опыт были использованы, но информация, что мы являемся авторами технологий очистки отечественного инсулина, по разным причинам нигде не озвучивалась и никогда не оформлялась документально. Хотя многие это знают. Просто для примера, чтобы вы понимали, что происходило: представители бразильской фармацевтической компании Biobras S/A инициировали встречу и пред-

ложили поставить им нашу инсулиновую технологию. Они открытым текстом сказали: "Мы все знаем. Вот ваш договор с Брынцаловым. Мы вам предлагаем быть нашими представителями, гарантируем (условно) 30 тыс. долларов в год". Это сейчас небольшие деньги, но тогда для нас они были гигантскими. Поинтересовались, конечно, кто же финансировал нам такие дорогостоящие исследования и разработки. Я ответил, что можно пойти в ресторан "Максим" – вас отлично накормят, но и деньги вы оставите там. А можно такой же прекрасный обед приготовить у себя на даче из собственных продуктов.

В общем, с инсулином нам пробиться не удалось. Но важно, что именно этот проект породил в нас желание продолжать работу в области технологий, потому что мы поняли: страна теряет технологический суверенитет. Осталась наука, которая почти погибла, но все же выстояла. Осталось какое-то производство, хотя в разработке фармацевтических субстанций все было развалено до основания. А вот то, что было между наукой и производством, – отраслевые институты, которые знания превращали в технологии, – это все рухнуло. И мы заняли свое маленькое технологическое место в промышленной препаративной хроматографии биологически активных соединений. И место это оставалось маленьким довольно долгое время. Никто не хотел ничего внедрять: покупали готовые лекарства, фасовали – и все. Только лет 10 назад отрасль начала развиваться, и у нас появились заказы.

Мы сделали так, что гетерогенные частицы просто проходили насквозь, не задерживаясь на сорбенте

Какие проекты в области промышленных технологий для вас сложились наиболее успешно?

На инсулине нам удалось заработать денег, чтобы построить достаточно серьезную и хорошо оснащенную технологическую лабораторию, где мы каждый год создаем от трех до пяти технологий. На этой площадке можно наработать довольно много вещества, ведь мы сопровождаем заказчика в течение года-двух, пока препарат не перейдет в стадию клинических испытаний – тогда продукт нужно получать уже в GMP-условиях.

Первая внедренная нами эффективная технология – хроматографическая очистка пептида бусерелина, синтетического аналога природного гонадотропин-рилизинг гормона, который применяется как противоопухолевое средство при гормонозависимых онкологических заболеваниях. Мы разработали и создали хроматографический ВЭЖХ комплекс "AXIOMA® HP" со специальной колонкой аксиального сжатия, позволяющей работать при давлениях до 100 бар. Конструкция для большей мобильности выполнена на подвижной платформе и изготовлена из разрешенных к использованию в фармацевтической промышленности материалов. В процессе разделения компонентов смеси компрессию в слое сорбента обеспечивает гидравлическая автоматизированная система с внутренним плунжером из химически инертного полимера. На основе созданного комплекса нам удалось разработать метод, который позволяет с высокой производительностью получать бусерелин чистотой более 97,5% с 80% и более выходом целевого компонента. В 2007 г. мы передали технологию и оборудование компании "Фарм-Синтез", с которой оформили совместный патент. И получили деньги – за разработку и оборудование. За использование наших технологий мы не получаем ничего – в России нет привычки платить роялти. Но либо не делать и сидеть ждать, либо все-таки сделать. Мы решили: сделаем и отдадим. Это нужно для онкобольных пациентов.

Следующая группа очень интересных и долгих проектов – препараты плазмы крови. Начинались работы еще в начале нулевых, а первым заказчиком были украинцы – предприятие "Биофарма". Для них мы создали технологии по выделению и очистке иммуноглобулина G и церулоплазмина. Последний – очень интересный белок, который благодаря входящим в его состав ионам меди имеет голубой цвет. Он играет важную ферментативную роль – катализирует окисление полифенолов и полиаминов в плазме крови, а его врожденный дефицит может приводить к дефектам развития головного мозга и печени. Нам удалось создать очень красивую технологию. Фракция, из которой извлекается церуплазмин, гетерогенна, поэтому для хроматографического разделения в нативном виде, как правило, непригодна. Мы же придумали специальную структуру колонки – с адаптером, совместно с предприятием "Синтез сорбентов" разработали сорбент "Диасфер-АК-ДЕАЕ", который хорошо сорбирует

церулоплазмин, и сделали так, что гетерогенные частицы просто проходили насквозь, не задерживаясь на сорбенте. Мы обрабатывали фракцию плазмы крови натрий-ацетатным буферным раствором с pH 5,5–5,8 и вносили ее в колонку при поднятом адаптере снизу вверх, в режиме "кипящего слоя", а затем, когда церулоплазмин сорбировался и сорбент приобретал голубую окраску, опускали адаптер, уплотняя сорбент, уравновешивали колонну и элюировали целевое соединение в обратном направлении – сверху вниз. Выход продукта составлял 73%, а эффективность процесса была в 1,5–2 раза выше, нежели при использовании других технологических решений. Это был, наверное, 2005 г. И мы не могли продать украинцам даже патентную лицензию – продали оборудование, включив в стоимость разработку технологии.

Через год мы узнали, что специалисты "Биофармы" получили Государственную премию Украины в области науки и техники. Нас даже не предупредили. Вполне могли бы включить в список лауреатов Виктора Семеновича Карасева, который занимался этой разработкой, – не навредило бы это их руководству.

А в России эти технологии внедрены?

Это отдельная история. После Украины мы крепко задумались, технологии модифицировали, закрыли российскими патентами и стали биться в двери "Микрогена". Нам уже хотелось отдать – это абсолютно бессмысленно с точки зрения бизнеса, но хотя бы просто отдать нашу разработку, – потому что это действительно нужно. В России не было высококачественного, отвечающего мировым фармакопейным стандартам отечественного инъекционного иммуноглобулина G, а он замечателен тем, что используется при лечении проблемных заболеваний. Если вы берете донорскую кровь людей, переболевших энцефалитом, – получаете антитела к энцефалиту, антирабический иммуноглобулин используют для иммунизации против бешенства и т.п.

Мы бились больше 10 лет. Никто не мог найти каких-то 10–15 млн рублей, чтобы провести наш иммуноглобулин через стадию клинических испытаний. Доходило до смешного. Уже перед окончательным подписанием договора нас пригласили в "Микроген" на совещание. Мы все рассказали, подчеркнули, что получаемый продукт соответствует требованиям европейской и американской фармакопеи. Вирусная инактивация проводится с учетом рекомендаций ВОЗ. Технология полностью готова к внедрению. А нам задают вопрос: "Скажите, а в какие пузырьки разливать?" Я чуть под стол не упал, говорю: "Ребята, мы не знаем, в какие пузырьки. Вы-то для чего? В вашей фармацевтической компании две тысячи человек работают. Какие пузырьки, какие требования к упаковке, как оформлять документы на выпуск готовых форм – это ваша забота".

Тогда все рвались к закупкам заграничных технологий: импортное стоило десятки миллионов долларов и, соответственно, "заработать" можно было много. А мы продали технологию "Микрогену" примерно за 15 млн рублей вместе с оборудованием и сорбентами. Причем сделали все на отечественных сорбентах, разработанных нами совместно с компанией "Синтез сорбентов".

Для очистки иммуноглобулина G мы поставили в Пермский филиал НПО "Микроген" хроматографический комплекс, который автоматически управляет процессом в трех хроматографических колоннах одновременно. Оператор в режиме реального времени может наблюдать за разделением и корректировать его ход. Программное обеспечение для нас делала отечественная компания "Амперсенд" во главе с Юрием Анатольевичем Каламбетом.

Внедрение свободного от вирусов высокоочищенного иммуноглобулина G тянулось бесконечно долго, за это время "Микроген" купила госкорпорация "Ростехнологии" (ныне "Ростех"). И тут, как говорится, не было бы счастья, да несчастье помогло – грянул ковид. В течение буквально одного года "Микроген" на нашем оборудовании переработал 54 тонны плазмы крови, выпустил продукт под названием "Ковид-глобулин" и завершил все клинические испытания. В 2021 г. генеральный директор Ростеха Сергей Чемезов по телевидению на всю страну объявил: "Мы сделали это!" А что они сделали? Доноров поменяли, поскольку кровь должна содержать нейтрализующие SARS-CoV-2 антитела. Купили импортные сорбенты, чтобы увеличить эффективность:

Никто не мог найти 10–15 млн рублей, чтобы провести наш иммуноглобулин через стадию клинических испытаний

не степень очистки – просто производительность системы. Выпустили. Отрапортовали. О нас даже не вспомнили. Мы поставили технологию, научили сотрудников работе на промышленных хроматографических установках. За условные деньги – 100 тыс. рублей – передали патенты "Микрогену", чтобы у технологии была защита. Но авторами-то патентов, авторами технологии остались сотрудники нашей компании. Можно было их упомянуть? Тем не менее мы горды, что участвовали в этом проекте и наша работа спасает жизни.

Помимо препаратов крови, с чем еще вы работали?

Еще один проект, о котором стоит рассказать, – очистка рекомбинантного белка стафилокиназы, который синтезируется некоторыми штаммами золотистого стафилококка. Стафилокиназа обладает фибринолитическим действием и входит в состав препарата "Фортелизин" – он растворяет сгустки крови, предотвращая образование тромбов, и незаменим как препарат первой помощи при инфарктах и ишемических инсультах. Если ввести "Фортелизин" в течение первых часов после события, серьезных глобальных проблем можно избежать.

Разработку хроматографической очистки нам поручила молодая фармацевтическая компания "СупраГен". Ребята долгое время бились с теми же проблемами, что и мы с инсулином, но они – молодцы, сумели довести использование препарата в отечественной практике до 30%. С нашей стороны управлял проектом Виктор Семенович Карасев, он ставил эту технологию вместе с сотрудниками фирмы-заказчика. Сейчас "Фортелизин" производится на базе национального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф.Гамалеи. "Супраген" дважды подавал результаты работ по созданию "Фортелизина" на государственную премию, включил нас в состав разработчиков, но их дважды провалили. Сначала сказали: "Ну что за список вы подали? Ни одного академика!" В следующий раз вписали академика, им ответили: "Молодцы! Но нужно было в прошлый раз, сейчас уже поздно". Получается, как в анекдоте: "дважды не лауреаты государственной премии". Тем не менее, когда я готовлю предложения по какому-то инновационному проекту, обязательно упоминаю технологию очистки стафилокиназы. Мы действительно сделали очень большую и очень нужную работу.

Ну и еще, пожалуй, стоит упомянуть дигидрокверцитин, для получения которого мы на базе комплекса "Аксиома-Мультихром" специально разработали 120-литровую колонну низкого давления диаметром 900 мм. Она позволяет при 30-килограммовых разовых загрузках сырья 70% чистоты получать в месяц до двух тонн продукта с чистотой 97–99,5%. До нас в России очень многие занимались этой темой, но только мы смогли показать, что правильно организованный хроматографический процесс сопоставим по затратам с традиционным осаждением и позволяет при этом получать продукт высочайшего качества. Технология защищена двумя нашими патентами. Дигидрокверцитин под торговым наименованием "Таксифолин" и широкую линейку БАД с этим биологически активным антиоксидантом выпускает белгородская компания "Диафарм СМ". В 2008 г. под руководством члена медицинской комиссии Олимпийского комитета России доктора медицинских наук, профессора РГМУ (сейчас РНИМУ им. Н.И.Пирогова) Сергея Андреевича Парастаева "Таксифолин" был успешно протестирован спортсменами российской сборной и показал очень хорошие результаты.

Сергей Михайлович, получается, что ваша работа остается за кадром, а премии за инновационные продукты получают совсем другие фирмы и люди. Не думали ли вы о создании хотя бы опытного производства на основе собственных технологий получения высокоочищенных субстанций?

После инсулина мы поняли, что нужно заниматься тем, что профессионально умеем. Как только выходишь за рамки своих компетенций, начинаются самые неожиданные проблемы. При продаже готового, пусть даже тривиального, продукта нужно подготовить огромный пакет документов: пройти через все анализы, испытания и экспертизы, оформить в соответствии с регламентами многочисленные описания и спецификации, получить разрешения на производство и продажу – все это будет стоить десятки, а то и сотни миллионов, а вы даже еще и не прикоснетесь собственно к разработке технологии. Это совсем другой вид деятельности. Как говорит Лидия Николаевна Галль – выдающийся российский ученый, создатель метода ионизации ЭРИАД-электроспрей, лауреат высшей научной награды в масс-спектрометрии – золотой медали Томпсона: "Мы не занимаемся премиями, мы занимаемся технологиями". И это важнейший и самый интересный для нас этап создания инновационного продукта – та самая великая идея, на которой строится наш бизнес.

Спасибо за интересный рассказ!

Материал подготовлен О.А.Шахнович

ХРОМАТОГРАФИЯ –
ОБЛАСТЬ НАШЕЙ КОМПЕТЕНЦИИ

Технологии, оборудование, расходные материалы

РАЗРАБАТЫВАЕМ

Технологии очистки субстанций.

Методы выделения и очистки примесей.

Сорбенты для всех видов жидкостной хроматографии.

Методики контроля безопасности и подлинности продуктов питания и кормов.

ПРОИЗВОДИМ

Сорбенты для хроматографии.

Концентрирующие патроны «Диапак».

Аналитические ВЭЖХ-колонки Diaspher® и Nautilus®.

Аналитические комплекты для экологического анализа и контроля подлинности и безопасности продуктов питания и кормов.

Препаративные колонны динамического аксиального сжатия AXIOMA® диаметром 100 и 200 мм для очистки субстанций методом ВЭЖХ.

Стеклянные колонки аксиального сжатия диаметром от 24 до 450 мм, объемом до 50 л;

Автоматизированные хроматографические комплексы низкого давления AXIOMA® для очистки субстанций с потоками элюента до 2 литров в минуту.

ПРЕДЛАГАЕМ

Разработку технологий очистки субстанций под ключ и наработку стандартных образцов или примесей субстанций для фармацевтических компаний и других организаций, когда это сложно или невыгодно делать на собственном производстве.

Изучаем и сравниваем существующие методы очистки, опираясь на 30-летний опыт работы.

Добиваемся целевых показателей, масштабируем результаты, подбираем оборудование и расходные материалы.

Увеличиваем производительность, снижаем риск ошибок, обеспечиваем устойчивость технологического процесса.

Обучаем персонал заказчика.

Выполяем работы как по выделению и очистке небольших количеств субстанций или примесей, так и технологии очистки промышленного масштаба.

АО «БиоХимМак СТ»

119234, г. Москва,
ул. Ленинские горы, МГУ, 1/11

(495) 939-59-67
(495) 939-58-06
info@bcmst.ru

www.bcmst.ru

BCM