

ОДНОРАЗОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ АНТИБИОТИКА ГРИЗЕОФУЛЬВИНА

Е. А. Руденская

Научный руководитель – к.х.н., доцент Ю. А. Лесина

ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, пр-т Ленина, 30, ear26@tpu.ru

Антибиотики стали неотъемлемой частью жизни людей более 90 лет назад. Благодаря их открытию человечество научилось бороться со множеством опасных заболеваний. Гризеофульвин является противогрибковым антибиотиком, фунгистатического действия, проявляющим активность в отношении грибов – дерматофитов, родов: *Microsporum*, *Trichophyton* и *Epidermophyton*, которые питаются кератином и могут стать причиной дерматомикоза у человека. Гризеофульвин до сих пор остаётся одним из основных средств лечения дерматомикозов у детей, применяется внутрь и местно [1].

Продуцентом антибиотика гризеофульвина в биотехнологическом производстве является плесневелый гриб *Penicillium nigricans* (*griseofulvum*). Синтез антибиотика ведётся методом прямой аэробной микробной ферментации глубинным способом на жидкой питательной среде в герметичном и стерильном ферментёре. Целевой продукт начинает активно синтезироваться во второй фазе развития культуры, после выхода на стационарное плато кривой роста микроорганизмов. Продолжительность процесса биосинтеза от 210 до 220 ч в зависимости от интенсивности антибиотикообразования и потребления углеводов. Гризеофульвин накапливается в мицелиальной биомассе, откуда выделяется на постферментационных стадиях при помощи экстракции и упарки, а затем очищается путём перекристаллизации. В имеющейся технологии биосинтеза гризеофульвина в обычном стальном ферментёре, с 12 м³ культуральной жидкости, средний съём антибиотика с одной операции составляет 42,74 кг. А по окончании всех постферментационных стадий средний выход очищенной субстанции равняется примерно 70 % и составляет 28,66 кг. Идея использования одноразовых технологий в биотехнологическом производстве антибиотиков, в частности фармацевтической субстанции гризеофульвина, несёт в себе массу преимуществ.

Одноразовые технологии (single-use technology) представляют собой будущее био-

фармацевтического производства терапевтических препаратов со значительными преимуществами по сравнению с традиционными многоразовыми системами из нержавеющей стали. В одноразовом исполнении могут быть выполнены: ферментёры, фильтры, многофункциональные мешки, мембранные абсорберы, трубы, коннекторы и др. Одноразовый биореактор представляет собой полиэтиленовый, полистироловый, полипропиленовый или этилвинилацетатный стерильный мешок, имеющий все необходимые патрубки, мешалку и барботёр. Данный сосуд монтируют на стальной каркас-теплообменник, подключают стерильно все необходимые каналы для перекачки жидких компонентов, а также подсоединяют газы через одноразовые фильтры [2].

Предлагаемое проектом усовершенствование действующей технологии производства гризефульвина позволяет экономить ресурсы, необходимые для мойки и стерилизации многоразовых систем. Замена стального ферментёра на полимерный позволяет максимально сократить время подготовительных операций, что в итоге приводит к сокращению производственного цикла в среднем на 10 %. Кроме того, одноразовые технологии открывают возможность реализации совмещённых схем производства антибиотиков, позволяя экономить время на переналадку технологических линий для выпуска других продуктов, делая производство более гибким. Также стоит отметить значительное снижение капитальных затрат, экономию производственных площадей и снижение вероятности перекрёстной контаминации готового продукта.

Одноразовые технологии всё же имеют ряд ограничений в использовании. С каждым циклом производитель вынужден нести существенные затраты на покупку расходных материалов, но технологии оправдывают себя, если затраты на них ниже, чем потеря продукции с производственного цикла. Ещё одно ограничение состоит в том, что самый большой, на сегодняшний момент, одноразовый биореактор имеет

объём 7500 л с рабочим объёмом до 6000 л. При биологическом синтезе БАВ обычно используют биореакторы большего объёма. Так, в существующей технологии производства гризеофульвина используется ферментёр объёмом 15000 л с рабочим объёмом 12000 л. Но это ограничение можно преодолеть, установив на стадии фер-

ментации два параллельно работающих одноразовых ферментёра объёмом 7500 л.

Подводя итог, стоит отметить, что использование одноразовых технологий становится актуальным, т. к. позволит сократить время выпуска серии продукта, свести минимуму вероятность контаминации, а также повысить ресурсоэффективность производства гризеофульвина.

Список литературы

1. Olson J. M., Troxell T. / *Griseofulvin* // *Stat-Pearls Publishing [Internet]*, 2022.
2. Shukla A., Gottschalk U. / *Single-use disposable technologies for biopharmaceutical manufacturing* // *Trends in Biotechnology*, 2013. – V. 31. – № 3. – P. 147–154.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВАЛЬНЕМУЛИНА МЕТОДОМ ПОЛЯРИЗАЦИОННОГО ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО ИММУНОАНАЛИЗА В ПРОДУКЦИИ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В. А. Сафронова, И. С. Нестеренко, А. Д. Прийма, К. А. Бакай

Научный руководитель – к.х.н., заведующий отделением фармакологических лекарственных средств, безопасности пищевой продукции и кормов И. С. Нестеренко

Всероссийский Государственный Центр Качества и Стандартизации Лекарственных Средств для Животных и Кормов (ФГБУ «ВГНКИ»)

123022, Москва, Звенигородское шоссе, д. 5, vgnki@fsvps.gov.ru

Безопасность пищевой продукции является одной из важнейших задач при обеспечении безопасности человека. Применяемые в животноводстве препараты в качестве стимуляторов роста и для терапевтических целей в последствии могут содержаться в продуктах питания. Остаточные содержания антибиотиков и их метаболитов могут оказывать канцерогенное; токсическое, аллергическое воздействие, а также способствовать возникновению резистентности у патогенных микроорганизмов.

В последние годы для лечения и профилактики респираторных заболеваний и желудочно-кишечных инфекций у свиней, домашней птицы и крупного рогатого скота применяется относительно новый класс антибактериальных препаратов – плевромутилины, которые впервые были выделены в 1950 году. [1] Главными представителями данного класса антибиотиков являются полусинтетические аналоги плевромутилина - вальнемулин и тиамулин. В настоящее время установлены следующие предельно допустимые концентрации содержания тиамулина и вальнемулина в продукции животноводства от 50 до 1000 мкг/кг. [2] На данный момент на от-

ественном рынке нет коммерчески доступных тест-систем для обнаружения остаточного количества плевромутилинов ни в продукции животного происхождения, ни в кормах.

Для разработки методики определения вальнемулина был рассмотрен метод поляризационного флуоресцентного анализа (ПФИА) [3]. Метод ПФИА является гомогенным и одностадийным. В основе метода лежит измерение степени поляризации флуоресценции антигена, конъюгированного с флуоресцентной меткой, при взаимодействии со специфическими антителами. Для получения сывороток антител проводили иммунизацию кроликов конъюгатами плевромутилинов с белками-носителями, такими как овальбумин, гемоцианин лимфы улитки и бычий сывороточный альбумин. После иммунизации был проведен отбор наиболее специфичных сывороток.

В качестве флуоресцентных меток были рассмотрены 6-карбоксивальнемулин, 5-(4,6-дихлортриазинил)-аминофлуоресцеин (ДТАФ), флуоресцеинизотиоцианат, с которыми были получены конъюгаты вальнемулина. В процессе работы были подобраны оптималь-