

## **Методические рекомендации для студентов**

**Тема: «Промышленное получение антибиотиков»**

**Рекомендуемая литература:**

Фармацевтическая биотехнология : учебное пособие для вузов : [для студ., обуч. по специальности 060108 - Фармация] / Воронеж. гос. ун-т, Рос. ун-т дружбы народов (РУДН) ; [сост.: Т.А. Ковалева и др.] .— Воронеж : Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2013 .— 332 с.

**Задание для самостоятельной работы:**

Составьте презентацию на тему промышленного получения одного из приведённых ниже антибиотиков.

1. Пенициллин
2. Цефалоспорин
3. Тетрациклин
4. Левомецетин
5. Стрептомицин

**Теоретическая часть:**

Под названием антибиотики объединены вещества, образуемые микроорганизмами и избирательно подавляющие рост других микроорганизмов.

История науки об антибиотиках началась в 1928 (по другим данным 1929) г., когда А. Флеминг обнаружил пенициллин. Использование же антибиотиков в медицинской практике для лечения инфекционных заболеваний началось, лишь в 1940 г.

В настоящее время известно более 14000 природных антибиотиков, из них, лишь около 200 применяются в медицинской практике.

Продуцентами антибиотиков являются плесневые грибы (беталактамы антибиотики), актиномицеты (антибиотики аминокликозидной структуры) и спорообразующие бактерии (пептиды, циклопептиды).

Технологический процесс производства антибиотиков состоит из пяти стадий, представленных на рисунке 1, на первой стадии осуществляется подготовка питательной среды и посевного материала (инокулята).

Для каждого продуцента антибиотика и вновь полученного штамма разрабатывается своя оптимальная среда, которая должна отвечать следующим основным требованиям: а) обеспечивать хороший рост продуцента и максимально возможное образование антибиотика; б) содержать доступные и дешевые компоненты; в) обладать хорошей фильтрующей способностью; г) обеспечивать применение наиболее экономичных и эффективных приемов выделения и очистки антибиотика. Стерилизация питательных сред в промышленных условиях осуществляется двумя основными методами: периодическим и непрерывным.

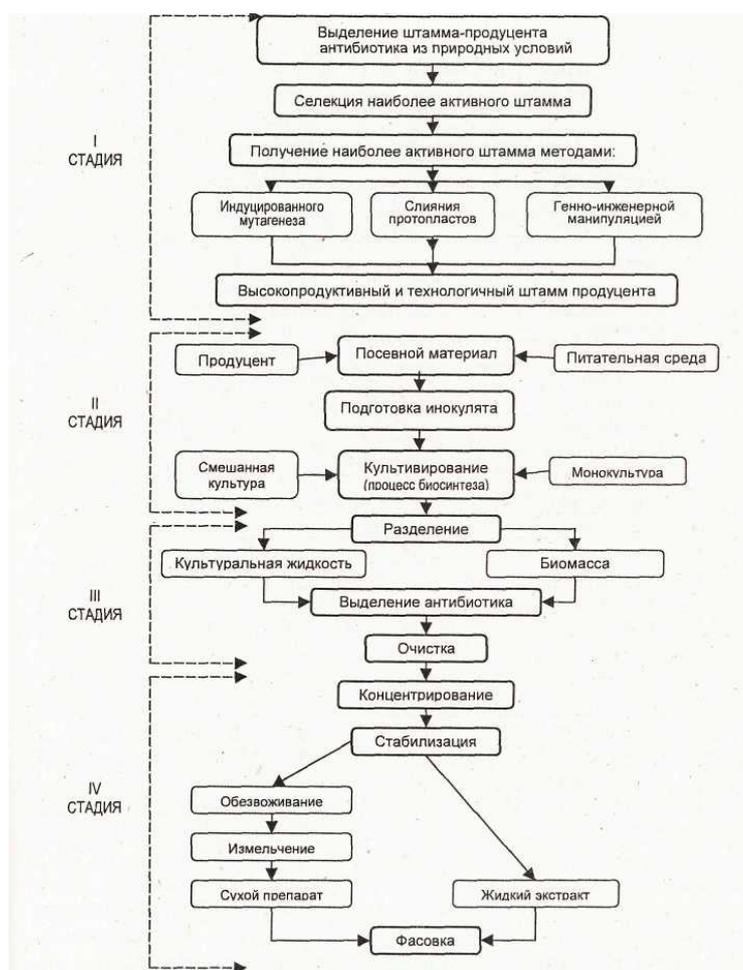


Рисунок 1. Схема производства антибиотиков в процессе микробного биосинтеза.

*Периодический метод* стерилизации применяется при использовании небольших объемов среды и состоит в том, что среда нагревается до определенной температуры (120—130°C) непосредственно в ферментерах или в специальных котлах-стерилизаторах, выдерживается при этой температуре в течение 30 – 60 мин (в зависимости от объема среды и ее состава), после чего среда охлаждается до 27—30°C.

*Непрерывный метод* стерилизации целесообразно применять при использовании больших объемов среды. Приготовленная среда из специального сосуда с помощью насоса подается в стерилизационную колонку, через которую сверху по внутренней трубе, имеющей щелевидные прорези, пропускается острый пар (давление пара около 5 атм.). Питательная среда в колонку поступает снизу и движется по спирали вокруг внутренней трубы.

Далее нагретая в колонке среда поступает в специальный аппарат – выдерживатель, где она при температуре 125-130°C находится определенное время (5-10 мин). Затем она поступает в змеевиковый холодильник, охлаждается до 30 – 35°C (на выходе) и поступает в ферментер. Непрерывный метод стерилизации имеет ряд преимуществ перед периодическим методом: возможность автоматического регулирования процесса, быстрый и равномерный нагрев среды, обеспечение более полной стерильности среды и другие факторы. При применении в качестве отдельных компонентов субстрата термолабильных веществ их, как правило, следует стерилизовать отдельно в условиях более мягкого режима.

Стадия биосинтеза – основная биологическая стадия в процессе получения антибиотика, обеспечивающая для продуцента такие условия развития, которые бы способствовали максимальному уровню образования БАВ.

Эффективность стадии биосинтеза определяется генетическими особенностями организма, составом питательной среды, режимом развития

продуцента и зависит от времени максимального образования антибиотика, стоимости компонентов среды, пеногасителей, энергетических затрат, связанных с процессом развития организма-продуцента. В энергетические затраты включаются расходы энергии при стерилизации среды, ферментера и коммуникаций, а также систем перемешивания культуральной жидкости и продувания воздуха через нее.

В производстве антибиотиков используют методы *периодического, непрерывного культивирования*, а также методы, занимающие промежуточное положение между периодическим и непрерывным культивированием – *полунепрерывный отъемно-доливной метод*.

При непрерывном культивировании клетки продуцента размножаются со скоростью, зависящей от притока питательных веществ и некоторых других условий, при этом часть объема культуральной жидкости постоянно вытекает с той же скоростью, с какой подается питательная среда в аппарат.

Метод непрерывного проточного культивирования может быть организован как процесс полного вытеснения и как процесс полного смешения.

Применение процесса полного вытеснения возможно при культивировании анаэробных микроорганизмов в ферментере, представляющем собой трубу, в которую с одной стороны непрерывно подается питательная среда и посевной материал, а с другой стороны производится отбор культуральной жидкости. Процесс происходит без перемешивания и аэрации. Когда среда и посевной материал попадают в ферментер, популяция продуцента находится в лаг-фазе, а на выходе из ферментера культура может находиться в любой фазе в зависимости от скорости подачи среды. При этом воспроизводится кинетика роста продуцента, но не во времени, а в пространстве.

В процессе полного смешения размножение культуры происходит в ферментере при интенсивном перемешивании и аэрации. Во всем объеме культуральной жидкости условия должны быть одинаковыми. Процесс полного смешения по типу системы «турбидостат» и «хемотрат».

В системе «турбидостат» в ферментере плотность популяции поддерживают постоянной. При быстром потоке среды в данной системе создаются условия, близкие к тем, которые соответствуют экспоненциальной фазе, а при медленном – приближаются к условиям, соответствующим стационарной фазе. В установившемся режиме удельная скорость потока среды равна удельной скорости размножения культуры. Повышение скорости потока или воздействие, замедляющее рост, приводит к тому, что скорость размножения оказывается меньше скорости потока, и клетки культуры будут «вымываться» из ферментера.

В системе «хемотрат» величину клеточной популяции контролируют с помощью отдельных компонентов питательной среды. Среда составляют так, чтобы один из компонентов, необходимый для роста биомассы клеток, был в недостаточном количестве или лимитировал рост, поддерживая тем самым культуру в нужном состоянии. Используя батарею ферментеров, можно в каждом аппарате постоянно поддерживать продуцент в определенной фазе размножения.

Применение отъемно-доливного метода удается в 2 - 3 раза увеличить время пребывания продуцента в активной форме. Недостаток этого метода заключается в том, что доливы осуществляются питательной средой плотного состава. Сущность этого метода заключается в том, что в определенное время, начиная с экспоненциальной фазы, по специально отработанной программе, в культуральную жидкость добавляют отдельные компоненты питательной среды – раствор сахара, сульфат аммония, жир и т.д., поддерживая их концентрацию на постоянном оптимальном уровне – в начале для роста биомассы клеток, а затем – для синтеза целевого продукта.

Периодически из ферментера отбирают определенные объемы культуральной жидкости, все возрастающей концентрацией целевого продукта. Ферментацию прекращают после того как активность продуцента достигнет максимума. Этим способом удастся не только продлить активную фазу, в которой находится продуцент, но и повысить степень использования им субстрата, а в конечном итоге – продуктивность всего процесса, то есть увеличить выход конечного продукта в расчете на потребленный субстрат.

Из всего разнообразия используемых в биотехнологии способов наиболее сложными являются регулируемые ферментации с соблюдением условий асептики. Асептические условия предполагают введение дополнительных стадий, обеспечивающих стерилизацию питательных сред и подаваемого в ферментер воздуха.

Стерильную питательную среду в инокуляторе первой ступени засевают с соблюдением правил асептики через специальное устройство посевным материалом, который предварительно был выращен в колбах в лабораторных условиях. В аппарате поддерживаются необходимые режимы для размножения клеток продуцента – температуру, аэрацию, скорость перемешивания, а также контролируют и оценивают развитие культуры.

При достижении требуемых стадий развития и количества биомассы посевной материал передавливают стерильным сжатым воздухом по посевному коллектору перемещают в посевной аппарат большей вместимостью. На этой второй ступени выращивания посевного материала стремятся получить больше биомассы клеток, чтобы в ферментере можно было создать необходимую для данного штамма продуцента исходную плотность популяции. Если это требование может быть выполнено без второй ступени, то ферментационную среду засевают непосредственно из инокулятора.

При получении пенициллина с помощью микробиологического синтеза используют питательную среду (она же пригодна для приготовления

инокулята), включающую глюкозу – 1,5%, лактозу – 5%, сульфат аммония и фосфаты – 0,5 -1%, кукурузный экстракт – 2-3%, «предшественники антибиотика – фенокси- или фенилуксусная кислота – 0,3-0,6%, мел – 0,5-1%, пеногаситель – 0,5-1%. Температуру ферментации поддерживают на уровне 22 - 26°C при рН от 5,0 до 7,5 и постоянной аэрации (1 м<sup>3</sup> воздуха на 1 м<sup>3</sup> среды в 1 минуту), продолжительность процесса – 4 суток.

Для получения антибиотиков в промышленных масштабах применяются специальные герметически закрытые емкости или ферментеры, обеспечивающие глубинное выращивание продуцентов.

Аэрирование культуры в ферментере происходит в результате подачи подогретого до необходимой температуры стерильного воздуха через специальные приспособления — барботеры, а также благодаря перемешиванию культуральной жидкости различного типа мешалками (пропеллерными, турбинными и др.).

В последнее время при производстве антибиотиков применяют низкочастотное вибрационное перемешивание культуральной жидкости как наиболее экономичный способ.

Поддержание температуры, оптимальной для хорошего роста продуцента антибиотика и проявления им повышенной физиолого-биохимической активности, обеспечивается рубашкой ферментера или системой змеевиков, которые необходимы также для подачи пара в процессе стерилизации и для охлаждения.

Наблюдение за основными процессами жизнедеятельности организма осуществляется контрольно-измерительной аппаратурой (КИП), позволяющей регулировать скорость перемешивания культуральной среды, поддерживать на заданном уровне температуру внутри ферментера, рН среды, количество пропускаемого воздуха, давление внутри ферментера и другие параметры. Применяются установки, позволяющие автоматически

определять содержание азота в среде по ходу развития организма. Ферментеры снабжены приспособлениями для переноса инокулята, внесения дополнительных питательных веществ, необходимых для лучшего развития культуры, пеногасителя и устройством для взятия проб.

В промышленных условиях получения антибиотиков применяют ферментеры различной емкости – от 500 л до 50, 100 м<sup>3</sup> и более. Стерилизацию производственных ферментеров, а также всех обслуживающих их коммуникаций проводят перегретым паром. Воздух, необходимый для аэрации, стерилизуется через специальные фильтры, заполненные стеклянной ватой или активированным древесным углем.

Использование волокнистых фильтров (типа стеклянной ваты) – широко распространенный и экономически наиболее выгодный механический способ стерилизации воздуха (чем меньше диаметр волокна, тем лучше их фильтрующая способность).

Проникновение в фильтр бактериальных клеток или спор, перемещающихся с воздушным потоком, зависит от скорости движения воздуха. Проникновение увеличивается с увеличением скорости воздуха. В зависимости от плотности упаковки фильтра скорость движения воздуха не должна превышать 1,5 м/с.

Процесс развития микроорганизма в ферментерах проходит при строгом контроле всех стадий, очень точном выполнении разработанного регламента условий развития организма-продуцента антибиотика. Большое внимание уделяется поддержанию заданной температуры культивирования, кислотности среды, степени аэрации и скорости работы мешалки. Учитывается потребление организмом основных питательных компонентов субстрата (источников углерода, азота, фосфора), внимательно контролируется образование антибиотика.

Антибиотики – вторичные метаболиты, т.е. они не всегда выделяются микробной клеткой. Задача биотехнолога состоит в подборе концентрации питательных веществ в среде таким образом, чтобы небыло слишком большого роста биомассы, но антибиотик бы продуцировался в достаточных количествах.

Условия ферментации:

- в среде не должно быть глюкозы (нельзя использовать легкоусвояемые источники углеводов), используют трудноусвояемые источники углеводов – например, крахмал, молочный сахар.

- аммоний и другие легко усвояемые источники азота усиливают рост продуцентов антибиотиков, но отрицательно влияют на их биосинтез. Поэтому, в питательную среду добавляют соевую муку, хлопковую муку, белково-витаминные концентраты и др. медленно высвобождающие азот источники;

- должна быть небольшая концентрация фосфора. Это связано с тем, что при большом содержании фосфора в среде синтезируется большое количество АТФ, что приводит к повышению скорости роста мицелия и накоплению биомассы, при этом накопление антибиотика резко снижается. Неблагоприятное действие фосфора на биосинтез бета-лактамов объясняется накоплением глюкозо-6-фосфата, который ингибирует синтез LLD-трипептида — ключевого соединения, с которого начинается биосинтез антибиотиков.

Любые предшественники для получения антибиотической структуры надо добавлять не в начале ферментации, а на 2-е, 3-и сутки (если продуцент – грибы или актиномицеты), когда антибиотики начинают синтезироваться (это относится, например, и к фенилуксусной кислоте (ФУК) при синтезе пенициллина, которую добавляют на вторые или третьи сутки биосинтеза пенициллина).

Особое внимание при развитии продуцента в ферментерах обращают на процесс пеногашения. При продувании воздуха через культуру микроорганизма часто происходит обильное образование пены, которая существенно нарушает протекание всего процесса развития продуцента в ферментере. Основная причина появления большого количества пены – наличие белковых веществ в среде и ее высокая вязкость, обусловленная обильным накоплением биомассы.

Для борьбы с пеной в ферментерах при антибиотикообразовании используют различные поверхностно-активные вещества: растительные масла (соевое, подсолнечное), животный жир, а иногда минеральные масла (вазелиновое, парафиновое), спирты и высшие жирные кислоты. Нередко в качестве пеногасителей используют специально синтезированные вещества (силиконы, diazobutylcarbamate и другие соединения).

Многие вещества (масла, жиры, спирты и др.) – пеногасители, потребляются продуцентами антибиотиков как дополнительные источники углеродного питания. При этом часто наблюдается повышение выхода антибиотика. Однако внесение пеногасителя снижает скорость растворения кислорода, что в свою очередь может отрицательно сказаться на развитии микроорганизма и его биосинтетической активности.

Иногда используются механические способы пеногашения (отсасывание пены через специальные трубы, разрушение пузырьков пены сильными струями жидкости, пара или газа) и аэродинамические методы.

В процессе развития микроорганизмов-продуцентов антибиотика в большинстве случаев почти полностью выделяются из клеток в окружающую среду. Однако в некоторых случаях лишь часть антибиотика выделяется в культуральную жидкость, а другая часть сохраняется внутри клеток. У ряда продуцентов антибиотик почти полностью содержится в клетках организма.

В процессе образования антибиотика в культуральную жидкость, наряду с присутствием в ней различных неиспользованных компонентов среды, выделяются и разнообразные продукты обмена, она обогащается продуктами автолиза клеток. Удаление примесей – первая и весьма важная стадия химической очистки антибиотика.

Стадия выделения и химической очистки включает ряд процессов: от обработки нативного раствора до сушки готового очищенного препарата. На этой стадии в зависимости от свойств антибиотика, его химического строения и места основного накопления применяют различные методы выделения и очистки. В качестве основных методов используют экстракцию, осаждение, сорбцию на ионообменных материалах, упаривание, сушку.

В зависимости от того, где антибиотическое вещество сосредоточено, применяют соответствующие методы его извлечения. Так, если антибиотик находится в культуральной жидкости, его выделяют методами экстракции растворителями, не смешивающимися с жидкой фазой, или осаждают в виде нерастворимого соединения, а также путем сорбции на ионообменных смолах.

Выделение антибиотика из клеток микроорганизмов осуществляют с помощью экстракции органическими растворителями. Если антибиотик содержится в культуральной жидкости и в клетках продуцента, первичной операцией его выделения является перевод антибиотика в фазу, из которой наиболее целесообразно его изолировать. Для этого антибиотик, содержащийся в культуральной жидкости, и клетки с антибиотическим веществом переводят в осадок, а затем антибиотик экстрагируют.

Отделение нативного раствора от биомассы и взвешенных частиц проводят методами фильтрации или центрифугирования. При этом применяют меры для обеспечения лучшей фильтруемости культуральной жидкости (кислотную или тепловую коагуляцию, обработку электролитами, внесение различных добавок и т. п.). Для процесса фильтрации применяют

различные фильтрующие аппараты: фильтр-пресс, нутч-фильтр, друк-фильтр, центрифуги, сепараторы.

Фильтр-прессы применяются для обработки больших объемов культуральной жидкости. Эти аппараты состоят из ряда чередующихся плит и рам и фильтрующих перегородок между ними. Процесс фильтрации осуществляется под давлением.

Для фильтрации небольших объемов культуральной жидкости обычно используют нутч-фильтры или друк-фильтры. Первый аппарат работает под вакуумом, второй – в условиях повышенного давления над фильтрующей жидкостью.

Для получения жидкости, освобожденной от взвешенных частиц, широкое распространение нашел способ центрифугирования. Хорошие результаты достигаются при правильном выборе скорости подачи жидкости (лучший вариант – 15000 об/мин). Отделение мицелия или других взвешенных частиц может также происходить в сепараторах. При скорости вращения барабана сепаратора, равной 7000—7500 об/мин, благодаря центробежной силе твердые частицы устремляются к стенкам барабана и осаждаются там, а отсепарированная жидкость стремится к центру барабана и переходит в специальную камеру.

Одной из особенностей стадии выделения и химической очистки является то, что при выделении антибиотиков приходится иметь дело с весьма невысокими концентрациями выделяемого вещества (не превышающими одного процента). В конце стадии химической очистки концентрация антибиотика увеличивается и достигает 20-30%.

Цель химической очистки – извлечение антибиотика из культуральной жидкости или из клеток продуцента, концентрирование его и освобождение от сопутствующих примесей и в конечном счете получение высокоочищенного препарата, пригодного для соответствующего применения.

Антибиотики под влиянием повышенной температуры, высокой кислотности или щелочности среды инактивируются. Поэтому при их выделении и очистке необходимо соблюдать максимум осторожности.

**Метод экстракции.** Нередко в целях очистки антибиотика от различных примесей его многократно переводят из одного растворителя в другой с предварительным осаждением (кристаллизацией). Такой прием носит название перекристаллизации.

**Ионообменная сорбция.** Метод состоит в том, что при пропускании водных растворов антибиотиков, являющихся по химической природе кислотами, основаниями или амфотерными соединениями, через колонки с соответствующими ионообменными смолами они сорбируются на них, а раствор с частью примесей, имеющих противоположный антибиотика заряд, проходит через колонку. Смолы в зависимости от положительного или отрицательного заряда иона в них называют катионитами или анионитами. Антибиотик в виде отрицательно заряженного иона будет сорбироваться на катионитной смоле, положительно заряженный – на анионите. Далее его элюируют (десорбируют) и получают значительно очищенный и сконцентрированный препарат. Затем раствор препарата можно вновь пропустить через ионообменную смолу, но имеющую противоположный заряд. При этом примеси осядут на смоле, а раствор более очищенного антибиотика пройдет через колонку.

**Метод осаждения** основан на том, что антибиотик связывают с органическими или неорганическими веществами с целью получения соединения, выпадающего в осадок. Полученный осадок с помощью фильтров или центрифугирования отделяют от нативного раствора, промывают и в ряде случаев высушивают, после чего образовавшееся соединение разлагают и антибиотик экстрагируют или вновь осаждают (кристаллизуют).

Одной из стадий химической очистки антибиотиков является концентрирование полученных растворов путем отгонки большей части растворителя, как правило, в вакууме.

Применяемые методы выделения и химической очистки, а также качество оборудования и используемых реактивов имеют большое значение прежде всего для улучшения качества получаемого антибиотика и для увеличения его выхода.

Известно, что к антибиотикам, используемым в медицинской практике, предъявляются очень высокие требования (высокая степень очистки, стерильность препарата и др.). Поэтому на указанной стадии работы, а также при химической очистке препарата необходимо соблюдать высокую степень чистоты на всех операциях. Для этого поддерживают в исключительной чистоте не только используемое оборудование, но и помещение, где производят работу.

Антибиотики, предназначенные для инъекций, должны быть стерильными. Поэтому получение таких препаратов, приготовление различных лекарственных форм, расфасовка и упаковка осуществляются в асептических условиях.

После выделения и химической очистки антибиотика его необходимо высушить – удалить из полученного препарата свободную и связанную воду. Поскольку большинство антибиотиков в той или иной степени термолабильны, для их высушивания необходимо применять методы, не приводящие к потере биологической активности и не изменяющие цвета препарата.

На современном этапе промышленного получения антибиотиков используют различные методы обезвоживания препаратов.

Широкое распространение получила лиофильная сушка антибиотиков, которая проводится при сравнительно низких температурах (-8, -12°C).

Прогрессивным методом при работе с большими количествами антибиотика является высушивание с применением распылительной сушилки. Раствор антибиотика пневматически распыляется до мельчайших капель в камере потоком нагретого воздуха. Процесс высушивания антибиотиков протекает в течение нескольких секунд. При этом даже термолабильные препараты не меняют своих свойств.

Сушка зернистых и пастообразных антибиотических препаратов производится в вакуум-сушильных шкафах или методом взвешенного слоя.

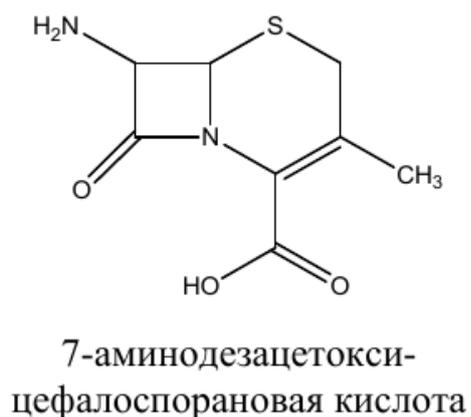
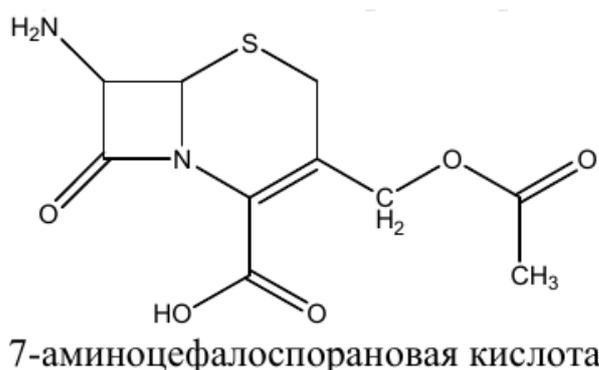
Готовый антибиотик подвергается тщательному контролю.

Так как антибиотики в большинстве случаев являются смесями веществ, их активность определяется в единицах действия (ЕД). Биологическую активность природных антибиотиков определяют методом диффузии в агар. Метод основан на сравнении угнетения роста тест-микроорганизма определенными концентрациями испытуемого препарата с угнетением роста известными концентрациями стандартного препарата антибиотика.

При определении антимикробной активности антибиотиков используют стандартные образцы, активность которых, как правило, устанавливают в соответствии с международными биологическими стандартами. При отсутствии последних для указанных целей могут быть использованы химические стандартные образцы, антимикробную активность которых рассчитывают на основании показателей качества, установленных физико-химическими методами. Антимикробную активность стандартных образцов антибиотиков, не имеющих аналогов в международной коллекции стандартов, рассчитывают также на основании показателей качества, установленных физико-химическими методами.

Получение полусинтетических антибиотиков-цефалоспоринов:

Сырьем для получения полусинтетических цефалоспоринов является Цефалоспорин С, который получают путем биосинтеза с использованием микромицета *Acetomonium chrisodernum*. Цефалоспорин С подвергают ферментативному гидролизу, в присутствии ацилазы, в результате чего образуется 7-аминоцефалоспориновая кислота (7-АЦК). Ферментативным путем, в присутствии эстеразы, из 7-АЦК получают 7-аминодезацетоксицефалоспориновую кислоту (7-АДЦК). 7-АЦК и 7-АДЦК являются исходными веществами для химического синтеза полусинтетических цефалоспоринов.



### Задачи:

1. Важнейшая группа антибиотиков, образуемых плесневыми грибами и объединенных под общим названием « $\beta$ -лактамы антибиотики» (пенициллины и цефалоспорины), достаточно широко представлена на фармацевтическом рынке.

*Проведите анализ  $\beta$ -лактамов антибиотиков с точки зрения:*

- продуцентов, химической структуры и биологической активности;
- биологической роли антибиотиков для продуцентов и механизмов защиты продуцентов от антибиотиков;
- механизма биосинтеза и механизма действия на бактериальную клетку.

2. Весьма существенную роль для продвижения антибиотика в производственную сферу играет возможность проведения сравнительной идентификации антибиотика на начальных этапах исследования в части их функциональной активности как антибактериальных ЛС. В условиях поставленной задачи предложите:

- методы и варианты проведения сравнительной идентификации, оценку антимикробной активности антибиотика;
- способы выделения антибиотика из культуральной жидкости;
- проведение количественной оценки.

3. Определите оптимальные параметры ведения процесса биосинтеза противоопухолевого антибиотика рубомицина\* на основе анализа табличных данных (табл.), охарактеризуйте процесс биосинтеза с точки зрения его результатов и применения данной ферментационной среды, т.е. является ли ее состав оптимальным в данном случае? Если нет, то что необходимо изменить?

Оборудование: аппарат «Chemar I». Состав среды, %:

- ~ крахмал картофельный - 6,5;
- ~ соевая мука - 1,7;
- ~ глюкоза - 1,5;
- ~  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  - 0,4;
- ~  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  - 0,01;
- ~  $\text{CaCO}_3$  - 0,5;
- ~ pH перед посевом - 7,1.

Таблица. Показатели ведения процесса в аппарате «Chemar 1» с использованием крахмальной среды

№ пробы	Часы роста	Биомасса, %	pH	Углеводы общие	Глюкоза	Азот	P02	Активность, мкг/мл
1	0	-	7,1	6,55	1,56	86,8	65	50
2	11	5	6,9	6,22	1,56	86,8	60	175
3	35	10	6,9	5,98	0	84,0	57	277
4	59	38	6,5	5,36	-	81,2	52	306,6
5	83	32	7,0	4,31	-	53,2	43	297,3
6	107	30	8,2	4,31	-	89,6	43	146

**Контрольные вопросы**

- Какие основные параметры регулируют при оптимизации биосинтеза продуцентов антибиотиков?
- Какое значение имеет питательная среда для биосинтеза антибиотиков?
- Как влияет продление времени ферментации на накопление антибиотика продуцентом?
- Каким образом подбирают состав среды и чем руководствуются при выборе компонентов среды?
- Как можно повысить продуктивность (конечный выход целевого продукта) биосинтеза?
- Какие свойства биообъекта могут совершенствоваться при получении промышленных штаммов?
- Какие методы используются для контроля качества антибиотиков?