

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет агротехнологій та природокористування
Кафедра біотехнології та хімії

До захисту допускається
Завідувач кафедри

Владислав КОВАЛЕНКО

" ____ " _____ р.

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за першим (бакалаврським) рівнем вищої освіти

на тему: «Оптимізація технології виробництва стрептоміцину»

Виконав (-ла):

Анатолій МУРАШКО

Ім'я ПРИЗВИЩЕ

Група:

БІО 2101

Науковий керівник

Ольга ДУБОВИК

Ім'я ПРИЗВИЩЕ

Рецензент

Володимир ВЛАСЕНКО

Ім'я ПРИЗВИЩЕ

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ п/п	Назви етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
1.	Вибір теми і об'єкта досліджень	5-й семестр	
2.	Розробка завдання до кваліфікаційної роботи; складання календарного плану; формування змісту розрахунково-пояснювальної записки (формування переліку питань, які необхідно опрацювати в роботі). Підбір методик для проведення досліджень	5-й семестр	
3.	Виконання кваліфікаційної роботи	8-й семестр	
3.1.	Підбір та аналіз літературних джерел з теми кваліфікаційної роботи	5-й семестр	
3.2.	Збір вихідних даних (проведення польових досліджень) для написання експериментальної частини кваліфікаційної роботи	6-й семестр	
3.3.	Підготовка загального варіанту кваліфікаційної роботи (розділ 1-3, висновки)	7-й семестр	
3.4.	Апробація результатів дослідження	За 40 днів до дати захисту	
4.	Перевірка роботи науковим керівником і допуск до попереднього захисту	За 35 днів до дати захисту	
5.	Перевірка кваліфікаційної роботи на унікальність	За 30 днів до захисту	
6.	Рецензування	За 15 днів до захисту	
7.	Попередній захист кваліфікаційної роботи	За 10 днів до захисту	
8.	Прилюдний захист кваліфікаційної роботи перед екзаменаційною комісією	Відповідно наказу ректора	

Керівник кваліфікаційної роботи _____ / Ольга ДУБОВИК
підпис *Ім'я, ПРІЗВИЩЕ*

Здобувач _____ / Анатолій МУРАШКО
підпис *Ім'я, ПРІЗВИЩЕ*

АНОТАЦІЯ

Мурашко Анатолій Олексійович

ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА СТРЕПТОМІЦИНУ

162 Біотехнології та біоінженерія

СУМСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Суми – 2025

Стрептоміцин є аміноглікозидним антибіотиком з широким спектром дії, який пригнічує синтез білків на рибосомах мікробних клітин. Він є класичним протитуберкульозним засобом та ефективний проти багатьох грамнегативних бактерій, таких як стафілококи, стрептококи та дифтерії, але не має дії на анаеробні бактерії.

У кваліфікаційній роботі, присвяченій удосконаленню виробництва антибіотика стрептоміцину, запропоновано встановити ферментер об'ємом 3,2 м³, конструкція якого дозволить проводити ферментацію з високим ступенем асептики, з барботером, який дозволяє подавати до поживного середовища більше кисню за одиницю часу, що позитивно вплине на процесі життєдіяльності продуцента антибіотика. Для контролю якості продукції важливе застосування методів кількісного визначення антибіотичної активності – хімічних, фізичних і біологічних.

Наведене обґрунтування підтвердило доцільність обраного біотехнологічного підходу та перспективність виробництва антибіотика стрептоміцину промисловим методом.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, десяти розділів, графічних матеріалів, висновку, списку використаної літератури із 22 найменувань та додатків. Загальний обсяг роботи - 51 сторінок, 12 рисунків.

Ключові слова: антибіотик, продуцент, біосинтез, ферментер, технологія.

ABSTRACT

Murashko Anatoliy Oleksiyovich

OPTIMIZATION OF STREPTOMYCIN PRODUCTION TECHNOLOGY

162 Biotechnology and bioengineering

SUMY NATIONAL AGRARIAN UNIVERSITY

Sumy - 2025

Streptomycin is a broad-spectrum aminoglycoside antibiotic that inhibits protein synthesis on the ribosomes of microbial cells. It is a classical anti-tuberculosis drug and is effective against many gram-negative bacteria such as staphylococci, streptococci and diphtheria, but has no effect on anaerobic bacteria.

In the qualification work on improving the production of the antibiotic streptomycin, it is proposed to install a 3.2 m³ fermenter, the design of which will allow for fermentation with a high degree of asepsis, with a bubbler that allows for more oxygen to be supplied to the culture medium per unit time, which will have a positive impact on the life processes of the antibiotic producer. To control product quality, it is important to use methods for quantifying antibiotic activity - chemical, physical and biological.

The above justification confirmed the feasibility of the chosen biotechnological approach and the prospects for the production of the antibiotic streptomycin by industrial method.

The qualification work consists of an introduction, ten chapters, graphic materials, a conclusion, a list of 22 references and appendices. The total volume of the work is 51 pages, 12 figures.

Keywords: antibiotic, producer, biosynthesis, fermenter, technology.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ВИРОБНИЦТВО АНТИБІОТИКІВ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ (Огляд літератури)	9
1.1. Аналіз виготовлення антибіотиків	9
1.2 Виробництво антибіотиків в Україні	11
1.3. Загальноприйнята характеристика антибіотиків	12
РОЗДІЛ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА СТРЕПТОМІЦИНУ	24
2.1. Характеристика готового продукту	24
2.2. Властивості <i>Streptomyces griseus</i>	24
РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОТРИМАННЯ СТРЕПТОМІЦИНУ	28
3.1. Склад поживного середовища	28
3.2. Обґрунтування вибору обладнання	29
3.3. Розрахунок основного апарату	32
3.4. Виготовлення стрептоміцину	44
3.5. Контроль якості виробничого процесу	45
ВИСНОВКИ ТА ПРОПОЗИЦІЇ	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	48
ДОДАТКИ	50

ВСТУП

Близько 70% широко вживаних у різних галузях антибіотиків належать до сполук, що утворюються актиноміцетами (порядок Actinomycetales). До цього порядку входять такі роди, як *Streptomyces*, *Nocardia*, *Actinomadura*, *Micromonospora*, *Saccharopolyspora* тощо. Основним продуцентом більшості відомих антибіотиків, синтезованих актиноміцетами, є рід *Streptomyces*.

Антибіотики, синтезовані актиноміцетами, вирізняються багатогранністю хімічної будови та знаходять широке застосування завдяки своїй антибактеріальній, антигрибковій та протипухлинній активності. Особливий інтерес до дослідження антибіотиків актиноміцетного походження викликало відкриття стрептоміцину в 1944 році Зельманом Ваксманом, за яке було вручено Нобелівську премію. На той час вже було ізольовано кілька антибіотичних речовин актиноміцетного походження, однак через їх високу токсичність вони не набули значного поширення.

Роботи Ваксмана почалися ще у 1941 році, коли в його лабораторії (Рутгерський університет, Нью-Джерсі, США) було виділено актиноміцин – антибіотик, утворений *Streptomyces antibioticus*. У 1943 році спільно з Альбертом Шатцем було отримано стрептотрицин від культури *Streptomyces lavendulae*. Однак через токсичність ці речовини не стали основою для практичного застосування. Значним проривом стало виділення того ж 1943 року препарату стрептоміцину, який продукується *Streptomyces griseus*. Це відкриття заклало основу для глибокого дослідження актиноміцетів і пошуку нових антибіотичних речовин.

Результати цієї роботи привели до виявлення цінних антибіотиків, таких як хлорамфенікол (хлороміцетин), неоміцин, хлортетрациклін, тетрациклін та інших важливих для медицини сполук. Важливість стрептоміцину полягає в тому, що це був перший препарат, здатний ефективно боротися з туберкульозом.

Актуальність теми. Основним методом отримання антибіотиків є мікробіологічний синтез на основі спеціальних продуцентів – мікроорганізмів, які синтезують ці речовини в природних умовах для конкуренції з іншими організмами. В Україні більшість антибіотичних препаратів виготовляють із субстанцій закордонного

виробництва. Тому тема виробництва стрептоміцину за допомогою біотехнологічного методу з використанням штаму *Streptomyces griseus* є надзвичайно актуальною.

Мета і завдання дослідження. Аналіз технологічного процесу виробництва стрептоміцину методом мікробного синтезу та вдосконалення цього процесу завдяки впровадженню сучасних технологій.

Завдання під час досягнення мети:

- обґрунтувати вибір мікроорганізму-продуценту антибіотика та описати його морфологічні й фізіолого-біохімічні ознаки;
- розглянути методи отримання стрептоміцину та обґрунтувати оптимальну технологію за ефективністю, економічністю, безпекою та простотою реалізації;
- навести технологічну а також апаратурну схему виробництва стрептоміцину;
- обґрунтувати вибір ферментера та здійснити основні технічні й теплові розрахунки;
- виконати техніко-економічний аналіз запропонованого проєкту.

Об'єкт дослідження: антибіотик групи аміноглікозидів, що виробляється на підприємстві АТ «Київмедпрепарат».

Предмет роботи: присвячена дослідженню технології виробництва стрептоміцину із використанням повного біотехнологічного циклу, оснований на культивуванні *Streptomyces griseus*, а також удосконаленню цього процесу через впровадження нового технологічного рішення.

Методи досліджень. літературно-аналітичний, математичний, порівняльний та графічний.

Наукова новизна отриманих результатів. Запропоновані удосконалені заходи технічного переоснащення ключової стадії виробництва — ферментації.

Практичне значення отриманого результату зроблені розрахунки можуть бути швидко реалізовані на підприємстві. Їх впровадження дозволить значно скоротити затрати сировини і тривалість проведення ферментаційного етапу.

Особистий внесок здобувача. Безпосередня участь автора в проведенні досліджень, в зборі та обробці результатів дослідження.

РОЗДІЛ 1

ВИРОБНИЦТВО АНТИБІОТИКІВ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

1.1 Аналіз виготовлення антибіотиків

В біотехнологічних продуктах найбільшу частку на ринку стабільно займають антибіотики. Продажі цих препаратів у світі демонструють зростання, що включає як збільшення асортименту, так і розширення ринкової пропозиції останніх років.

За статистичними дослідженнями, до 2030 року об'єм світового ринку антибіотиків сягне 63,99 мільярдів доларів. Середньорічний темп зростання від 3 до 3,5% у період 2020-2030 років. Це пояснюється підвищеним рівнем розповсюдження захворюваності бактеріальними інфекціями, більше обізнаності про антибіотики, а також підвищеним попитом на нові препарати та сучасні методи лікування. Прогнози ринку базуються на оптимістичних, збалансованих та консервативних сценаріях [8].

Предметом дослідження цієї роботи є антибіотик з класу аміноглікозидів. Він є історично другим відкритий антибіотик після пеніциліну, який став першим ефективним засобом против туберкульозу і чуми. Він утворюється під час життєдіяльності грибів *Streptomyces globisporus streptomycini* або споріднених інших мікроорганізмів.

Ринок аміноглікозидів поділяється залежно від продукту (неоміцин, гентаміцин, тобраміцин, канаміцин, стрептоміцин, амікацин, паромоміцин, вердаміцин, гігроміцин В, астроміцин), способу введення (внутрішньом'язове, парентеральне, місцеве чи пероральне), сфери застосування (ветеринарія, шкірні інфекції, респіраторні захворювання, профілактика інфекцій і т. д.) та географічного положення (Європа, Північна Америка, Азіатсько-Тихоокеанські регіони, Африка, Близький Схід та Америка Південна).

У 2023 році ринок аміноглікозидів оцінювався в 1673,79 мільйона доларів. Є очікування, що до 2029 року його обсяг зросте до 2125,20 мільйона доларів із середньорічним темпом приросту в 4,11% протягом 2023-2029 років.

Аміноглікозиди визнані ефективними у боротьбі з респіраторними інфекціями і можуть слугувати імуностимуляторами в терапії COVID-19 [15]. Їх використання для

лікування бактеріальних інфекцій як у людей, так і у тварин постійно збільшується завдяки їхній бактерицидній активності стосовно стафілококів та деяких мікобактерій. Це позитивно впливає на розвиток ринку. Цей клас антибіотиків також показує ефективність навіть при великій кількості бактеріального інокуляту та часто застосовується як друга лінія лікування у випадках стійкості інфекцій до інших антибактеріальних препаратів.

Однак існують фактори, які обмежують їх призначення. Основними з них є побічні ефекти: тяжка нефротоксичність, ототоксичність та нервово-м'язова блокада.

Серед аміноглікозидів найпоширенішим є гентаміцин. Він застосовується для лікування серйозних інфекцій кісток, крові, легень, суглобів, шкіри та сечовивідних шляхів, включаючи менінгіт. У ветеринарії особливо популярні гентаміцин та амікацин. Гентаміцин рекомендується для терапії сепсису, пієлонефриту та інших захворювань нирок, при ускладненнях під час пологів або в неонатальному періоді

У 2018 році компанія Achaogen Inc. отримала схвалення FDA на аміноглікозид ZEMDRI (плазмоміцин), призначений для лікування пацієнтів старших 18 років із ускладненням інфекції сечовивідних шляхів, зокрема пієлонефритом.

Світовий ринок аміноглікозидів характеризується помірним рівнем фрагментації та високою конкуренцією. Його формують численні учасники, серед яких як малі, так і великі фармацевтичні компанії. Зростання стійкості до антибіотиків стимулює вихід на ринок нових біотехнологічних підприємств. Разом із цим завершення терміну патентного захисту сприяє активному виробництву дженериків аміноглікозидів, особливо в економіках, що розвиваються, Азійсько-Тихоокеанського регіону. Серед провідних компаній виділяються AbbVie Inc. (Allergan PLC), Cipla Limited, Pfizer Inc., Teva Pharmaceutical Industries Ltd і Zoetis Inc.

1.2 Виробництво антибіотиків в Україні

Фармацевтичний ринок України характеризується обмеженим асортиментом антибіотичних препаратів, що випускаються як для людської медицини, так і для ветеринарії.

До числа вітчизняних виробників ліків, які займаються виготовленням продукції, що містить антибіотики, належать наступні підприємства:

1. ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» спеціалізується на випуску ін'єкційних та пероральних антибіотиків. Завод має лінії для виробництва стерильних антибіотиків у флаконах та нестерильних препаратів у капсулах. Продуктовий портфель підприємства включає понад 100 найменувань лікарських засобів, ветеринарні препарати, біологічно активні добавки (БАДи) та дезінфікуючі засоби.

2. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» виготовляє ін'єкційні антибіотики в стерильній порошковій формі. Асортимент компанії включає 180 найменувань лікарських засобів, які акцентуються на кардіології, неврології та подоланні болю. На додачу до цього понад 60 препаратів перебувають у стадії розробки.

3. АТ «Київмедпрепарат» пропонує антибіотики у формі порошків для ін'єкцій та мазей. У продуктивний портфель входять як генеричні, так і оригінальні препарати у вигляді ін'єкційних порошків, таблеток, капсул, гранул для оральних розчинів та м'яких лікарських форм. З 2006 року підприємство займається також випуском ветеринарної продукції.

Варто зазначити, що в Україні антибіотик стрептоміцин (група аміноглікозидів) виробляється у порошкоподібній формі для ін'єкцій та розчинів для застосування як у людській медицині, так і у ветеринарії. Його виробником виступає Корпорація «Артеріум», заснована у 2005 році. Продукція під брендом «Артеріум» виготовляється на базі двох підприємств: «Київмедпрепарат» і «Галичфарм».

«Київмедпрепарат», який функціонує з 1847 року, є визнаним лідером на національному ринку антибактеріальних препаратів. До асортименту входять ін'єкційні порошки, таблетки, капсули, гранули та м'які лікарські форми. З 2006 року підприємство також випускає препарати для ветеринарного використання.

Корпорація «Артеріум» об'єднує також АТ «Галичфарм», провідного виробника фітопрепаратів в Україні, і «АРТЕРІУМ ЛТД», компанію-експерта з регуляторних питань фармацевтичного ринку.

Продукція компанії активно експортується до країн Балтії, Болгарії, В'єтнаму, Польщі та Португалії, охоплюючи такі напрямки, як кардіологія, ендокринологія, ревматологія, отоларингологія та алергологія.

1.3. Загальноприйнята характеристика антибіотиків

Антибіотик – це речовини напівсинтетичного або синтетичного природного походження. Вони мають вибіркочу дію та пригнічують ріст і розмноження мікроорганізмів.

Існують різні підходи до класифікацій антибіотику. Наприклад за типом дії, спектром активності проти мікробів та хімічною будовою. Більш поширеною вважається хімічна класифікація. Згідно з нею антибіотики поділяються на такі групи:

1. β -лактами (рис. 1.1), що мають бета-лактамане кільце. До них належить пеніциліни, карбапенеми, цефалоспорини й монобактами.
2. У макролідів наявне макроциклічне лактоні кільця.
3. Тетрацикліни, молекули яких включають 4-ри конденсовані шестичленні цикли.
4. Амфеніколи, що містять у своїй структурі фенільну групу.
5. Аміноглікозиди, у молекулах яких присутні аміносахариди, з'єднані вони глікозидними зв'язками із агліконовими фрагментами.
6. Лінкозаміди, складаються з амінокислот і моносахаридів, які між собою з'єднані амідним зв'язком.
7. Полієни – це ціла група антибіотиків, у молекулах яких наявні 4-ри або навіть і більше спряжених подвійних зв'язків між собою.
8. Поліміксини, структура яких включає циклічний пептид і гідрофобний хвіст.
9. Хінолони, синтетичні антибіотики, похідні 4-хінолону, що містять цикл піперазиновий [10].

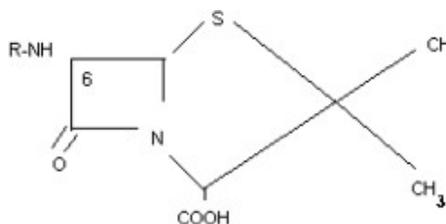


Рис. 1.1. Фрагмент структури β -лактаму

Антибіотики β -лактамі, відповідно мають β -лактамною структурного фрагмента, що є чотиричленним азотовмісним гетероциклом із карбонільною групою в альфа-положеннях до атому азоту. Основними різновидами цієї групи є пеніциліни та цефалоспорини.

Пеніцилін синтезуються пліснявим грибом роду *Penicillium*, і деякими від роду *Aspergillus*. В разі нестачі специфічних попередників для побудови бічного ланцюга, ці гриби продукують значну кількість пеніцилінів, у яких R представлений карбоною кислотами. До цього часу синтезовано понад 20 тисяч з'єднань, є серед них і напівсинтетичні. В медичній практиці використовуються лише кілька десятків, такі як амоксицилін, ампіцилін, бензилпеніцилін, оксацилін та ленампіцилін.

Причинами значної різноманітності антибіотиків 1 групи :

1. Легке виникнення резистентності у мікроорганізмах патогенів.
2. Необхідність створення селективного препарату.
3. Нестабільність багатьох пеніцилінів під впливом ферментів.

Властивість пеніциліну визначається їх функціональними групами та замісниками, які впроваджуються під час отримання напівсинтетичних похідних. Важлива ознака цієї групи є гідролітичний розпад β -лактамною фрагмента до пеніцилінової кислоти, а також під впливом ферментів гідроліз амідного зв'язку. Більшість пеніцилінів мають вільну карбоксильну групу, що зумовлює їх кислотні властивості й дозволяє одержувати водорозчинні форми шляхом утворення натрієвих або калієвих солей.

За своєю біоактивністю пеніцилін виступає як антибактеріальні засоби. Здебільшого вони діють проти грампозитивних бактерій (G^+), хоча деякі з них, зокрема пеніцилін N (карбеніцилін) та амоксицилін, демонструють активність і проти грамнегативних бактерій (G^-). Антибактеріальна дія пеніцилінів базується на блокуванні фінальної стадії синтезу бактеріальної стінки.

Ампіцилін відзначається широким спектром дії й може застосовуватися перорально, оскільки не піддається гідролізу в шлунково-кишковому тракті. Його складні ефіри, наприклад декампіцилін чи ленампіцилін, легше всмоктуються в кишковому тракті і, потрапляючи у кровообіг, поступово вивільняють діючу речовину,

що робить їх своєрідними проліками.

Цефалоспорини – інша важлива група бета-лактамних антибіотиків. Перший представник цієї групи, цефалоспорин С, був виявлений разом із пеніциліном N у ході досліджень антибактеріальної активності гриба *Cephalosporium acremonium*. Хоча порівняно з пеніцилінами цефалоспорини виявилися менш активними, вони мають важливу перевагу – стійкість до ферментативного розщеплення пеніциліназами. Практично всі цефалоспорини демонструють широкий спектр дії проти Г⁺ та Г⁻ бактерій.

У структурі молекули природного цефалоспорину С β-лактамний фрагмент з'єднаний зі шестивуглецевим тіазиновим циклом (див. рисунок 1.2). Єдиним мікробіологічно доступним представником серед природних цефалоспоринів є цефалоспорин С, який синтезується грибами роду **Cephalosporium**, як на натуральних, так і на штучно створених середовищах. Станом на сьогодні було отримано понад 30 тис. сполук у цефалоспориновому ряді, проте тільки 30 із них знайшли практичне застосування в медицині.

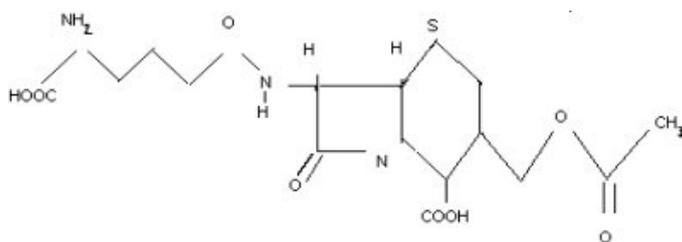


Рис. 1.2. Цефалоспорин С у вигляді структурної формули

Цефалоспорини класифікуються за поколіннями, у яких поступово розширюється спектр антимікробної активності. Особливо до Г⁻ бактерій, включаючи паличку синьогнійну (**Pseudomonas aeruginosa**). З найбільш активних препаратів цієї групи виділяються цефоперазон, цефтазидим, цефенім і цефелідін.

Карбапенеми є найближчими структурними аналогами пеніцилінів, але їхня структура не містить гетероциклічного атома сірки (див. рисунок 1.3). Ці антибіотики характеризуються широким спектром антибактеріальної дії та здатністю ефективно інгібувати β-лактамази. Продукують карбапенеми різні види мікроорганізмів з роду

Streptomyces.

Найвища активність проти Г⁺ і Г⁻ бактерій спостерігається у представника групи - меропенем. Щодо препарату імепенему, він стійкий до дегідропептидази-1. Для підвищення стабільності антибіотика до дії розщеплювальних ферментів застосовується введення в організм інгібіторів цих ферментів (так званих стабілізаторів). Зокрема, комбінація з циластатином значно підвищує ефективність антибіотика.

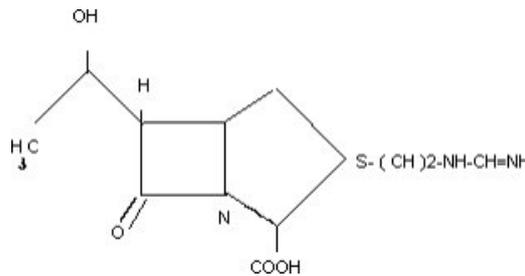


Рис. 1.3. Імепенем у вигляді структурної формули

Пеніцилін та цефалоспорин мають кисневі похідні: оксапенами та оксацефалоспорини, такі як моксалактам і клавуланові кислоти. Є також група моноциклічні β-лактамі антибіотики, що містять лише чотиричленний азетидиновий цикл, до них належать мазтреонам, сульфазедин та тігемонам. Виробником цих антибіотиків виступає мікроорганізм роду *Acetobacterium*, *Chromobacterium*, *Glucanobacterium* і деякі види *Pseudomonas*. Частина цих антибіотиків виробляється хімічним синтезом.

Антибіотики тетраценові включають препарати з тетрациклічним вуглеводневим скелетом: тетрацикліни й антрацикліни. Їх хімічні структури можна описати як похідні ароматичного конденсованого вуглеводню тетрацену (рис. 1. 4.). Зазначені ці дві групи значно відрізняються за типом і спектром біологічної активності.

Тетрацикліни є антибактеріальними засобами. Їх продукують мікроорганізми *Str. Rimosus*, *Str. Aureofaciens* і *Nocardia sulfurea*. Вже знаємо про 40 природніх і 3000 синтетичних тетрациклінів.

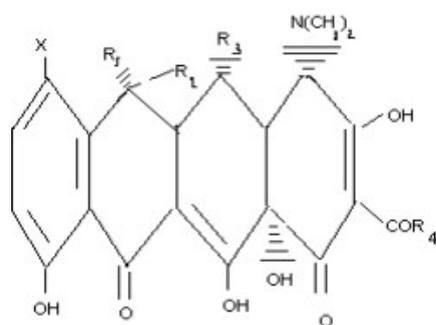


Рис. 1.4. Скелет вуглеводний тетрациклічний

Природня сполука, яка ефективно формується в умовах культивування на штучно створеному середовищі, має найбільше практичне значення. Наприклад, хлортетрациклін утворюється в культуральній рідині за умови присутності хлориду амонію, а бромтетрациклін – при наявності калій броміду (KBr). Окситетрациклін утворюється на стандартному рідкому середовищі за умов підсиленої аерації. Тетрацикліни – це антибіотики із широким спектром дії, які ефективні проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, великих вірусів, рикетсій та найпростіших. Вони стійкі до дії різних гідролаз, а розвиток резистентності мікроорганізмів відбувається повільніше. Проте ці препарати мають деяку побічну реакцію. Механізм їх антимікробної дії заснований на інгібуванні біосинтезу білка у клітині мікроорганізму.

Антрацикліни є продуктами актиноміцетів, таких як *Streptomyces coeruleorubidus*, *Streptomyces peuceticus* та *Actinomadura carminata*. Окрім антибактеріальної активності, вони проявляють антинеопластичну дію (протипухлинну активність) і застосовуються в хіміотерапії ракових захворювань – лімфосаркоми, саркоми м'яких тканин, гострих лейкозів та раку молочної залози. До найбільш важливих представників належать рубоміцин (дауноміцин) та карміноміцин. Структурна особливість антрациклінових антибіотиків дозволяє їм формувати комплекси з парами Уотсона-Крика в структурах ДНК, що інгібує її біосинтез. Саме це лежить в основі їх протипухлинної дії. Попри численні спроби синтезу цих сполук, природні варіанти залишаються більш ефективними.

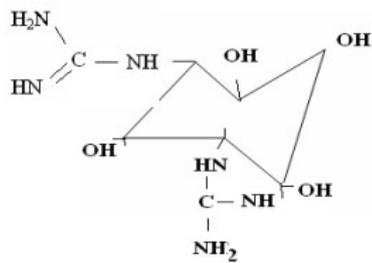


Рис. 1.5. Стрептинин формула структурна

Аміноглікозидні антибіотики відрізняються наявністю аміноцукрів у своїй структурі, а ключовими компонентами є поліфункціональні аміноциклогексаноли, такі як стрептинин та 2-дезоксистрептамін (рис. 1.6). Стрептинин, який містить два гуанідинові угруповання, є значно сильнішою основою порівняно з 2-дезоксистрептаміном. Ці речовини виступають агліконами о-глікозидів різних аміноцукрів, що утворюють α -глікозидний зв'язок. У їхній структурі часто зустрічаються фрагменти аміноцукрів L-конфігурації, такі як L-глюкоза чи L-арабіноза. Це забезпечує стабільність молекул в умовах їхнього середовища перебування. При використанні людьми ці препарати мають пролонговану дію, залишаючись у крові досить тривалий час.

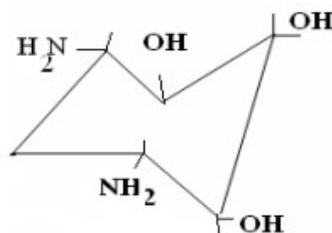


Рис. 1.6. 2-дезоксистрептамін формула структурна

Основним представником групи стрептининів є стрептоміцин (рис. 1.7). Його продукують бактерії виду *Streptomyces griseus*. Стрептоміцин застосовується для лікування туберкульозу, а його механізм дії базується на пригніченні синтезу білків у мікроорганізмів. Головним недоліком препарату є нефро- та ототоксичність.

Ще одним представником цієї групи є дегідрострептоміцин, у якому альдегідна група перетворена на спиртову (-CH₂OH). Його продукує культура *Streptomyces*

humidus або отримують методом хімічного відновлення стрептоміцину. Препарат також використовується для терапії туберкульозу.

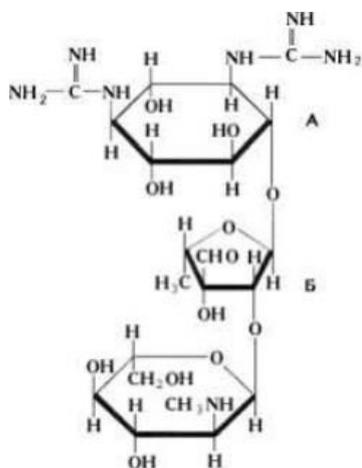


Рис. 1.7. Стрептоміцин формула структурна

Представники групи 2-дезоксистрептаміну широко поширені у природі та характеризуються різноманітністю структур. Прикладами таких сполук є канаміцини, амікацини, гентаміцини, неоміцини та гігроміцини. Канаміцини продукуються *Streptomyces kanamyceticus*. Вони є більш активними та менш токсичними порівняно зі стрептоміцином і застосовуються у лікуванні сибірської виразки, туберкульозу та гонореї.

Амікацини – це напівсинтетичні похідні канаміцину А, які ефективно пригнічують ріст патогенбактерій, які є до канаміцину стійкі.

Гентаміцини утворюються за участю культури *Micromonospora purpurea*. Вони діють проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, включаючи представників родів *Proteus* і *Pseudomonas*.

Неоміцини синтезуються *Streptomyces fradiae* як комплекс антибіотичних сполук. Вони відзначаються високою стабільністю при зберіганні (до двох років у розчиненому або твердому стані) і більшою ефективністю у терапії туберкульозу, порівняно зі стрептоміцином.

Гігроміцини виробляються *Streptomyces hygroscopicus*, володіють антигельмінтною активністю та активно застосовуються у ветеринарній медицині.

Пептидні антибіотики теж включаються до цієї групи. Вони розповсюджені у

навколишньому середовищі, продукуються актиноміцетами, бактеріями та грибами і вирізняються значною хімічною різноманітністю. Їх структура обов'язково включає амінокислоти, а кількість залишків амінокислот може коливатися від одиниць до сотень. Наприклад, циклосерин складається із лише однієї амінокислоти, тоді як неокарциностатин має в собі 109 амінокислот.

Циклосерин є прикладом мінімальної структури пептидного антибіотика. Він не містить звичайних пептидних зв'язків, та створений на основі D-серину. Ця сполука демонструє протитуберкульозну активність і продукується такими видами, як *Streptomyces gariphalus* та *Streptomyces Orchidaceus*, хоча сьогодні її отримують переважно синтетичним методом.

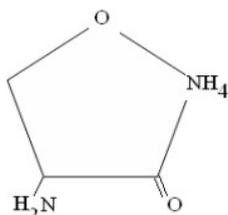


Рис. 1.8. Циклосерин формула структурна

Представники поліпептидних антибіотиків, наприклад граміцидини А, В, С, D (лінійні) та S (циклічні), виробляються бактеріями *Bacillus brevis*. Ці сполуки складаються з протеїногенних амінокислот, деякі з яких мають D-конфігурацію. Ці антибіотики активні проти Г⁺ бактерій, а також проти декількох мікроорганізмів кислотостійких, зокрема спороутворюючих. Застосовуються як харчові консерванти для сирів, овочів та фруктів.

Серед біологічно активних депсипептидів виділяють валіноміцин і енніатини. Валіноміцин демонструє специфічну дію щодо іонів калію, завдяки чому значно підвищується проникність мембран у чутливої бактеріальної клітини — аж у тисячу разів, що призводить до їх неминучої гибелі.

Макролідні антибіотики є сполуки природні з макроциклічною структурою, яка обов'язково включає складноєфірний фрагмент. Вони є макроциклічними лактонами, хоча серед них зустрічаються також макроцикли з амідними зв'язками. Величина циклу у представників вказаної групи може коливатися в межах 8 - 38 атомів. Характерними

для них є олефінові зв'язки, а також моно- й дисахаридні залишки у бокових ланцюгах.

Продуцентами макролідних антибіотиків переважно використовують актиноміцети та стрептоміцети. Видобувають їх екстракцією з культуральних середовищ за допомогою органічних розчинників із подальшим очищенням хроматографічними методами. Через складність структури синтетичний шлях їхнього отримання майже не використовується, але природні сполуки можуть піддаватися хімічним модифікаціям. Макроліди гальмують ріст грамнегативних бактерій, включаючи пеніцилінрезистентні штами стафілококів, мікоплазм, спірохет, коків, найпростіших і великих вірусів.

Полієнові макроліди мають антигрибкову активність і є інертними до бактерій. Їхня дія базується на інгібуванні синтезу білку в мікроорганізмах та характеризуються низькою токсичністю. Класифікація цих антибіотиків здійснюється за розміром їх циклу.

Еритроміцин має цикл із 14 вуглецевих атомів та виділяються з природного джерела *Streptomyces erythreus*. До них належать еритроміцин А, В і С. Крім цього, існує ряд їхніх напівсинтетичних похідних, таких як диритроміцин та кларитроміцин. Їз морських безхребетних — асцидій — виділений 14-членний хлорований макролід гатерумалід, який проявляє сильну цитотоксичну активність навіть у концентраціях 0,01 мг/мл.

Група макролідів має 16 атомів вуглецю в своєму циклі і включає сполуки з кон'югованою дієною системою, альдегідною групою та аміносахаридними остатками у бокових ланцюгах. Серед них — лейкоміцини, спіраміцини та мідекаміцини. Іншу групу макролідних антибіотиків із таким самим циклом представляють мільбеміцини. У їхній структурі є три подвійні зв'язки та кілька кисневих гетероциклів. Однією з ключових характеристик їхньої біологічної активності є антипаразитарна дія. Наприклад, елаїолід, отриманий з культури *Streptomyces melanosporus*, є активним проти гельмінтів.

Рифаміцини є природними продуктами, що синтезуються *Streptomyces mediterranei*. У результаті їхнього продукування утворюється кілька антибіотиків, зокрема А, В, С, D та Е. У присутності кисню рифаміцин В трансформується в S, який

проявляє вищу біологічну активність проти багатьох грампозитивних бактерій, включно зі стафілококами (пригнічення починається за концентрацією 0,0025 мкг/мл). Рифаміцини також демонструють високу активність проти мікобактерій – збудників туберкульозу та лепри. Серед відомих представників виділяються рифампін (напівсинтетичний рифаміцин), теданолід (отриманий із губки морської), форбоксазол А (пригнічує ріст пухлин у низьких концентраціях – 10^{-9} М) і віценістатин (дієвий для лікування лейкемії й карциному кишечника людини) .

Виявлено перспективний антибіотик з макроциклічною структурою (розмір циклу 18 - 26 атомів) – макролактони та макролактами, які характеризуються дуже високою цитотоксичністю. Остання група макролідів – макролактони з 38 атомами в циклі та сполученою системою поліенів. До типових представників належать периміцин, патріцин і ністатин. Ці сполуки мають виражену антигрибкову активність із селективною інертністю щодо бактерій. Їх дія обумовлена вибірковою гідрофобною взаємодією макролідів зі стеринами у мембранах грибкових клітин, що порушує транспорт низькомолекулярних активних речовин до клітини.

Поліефірні антибіотики представляють нову групу, молекула яких складається з фрагментів циклічних простих ефірів, тетрагідрофуранів або α -тетрагідропіранів, з'єднаних між собою різноманітними зв'язками, включно зі спіросполуками. Основна сфера їх застосування – ветеринарія, де вони використовуються як стимулятори росту та кокцидіостатики для лікування кокцидіозу (хвороба, спричинена паразитами кокцидіями, які вражають кишковий епітелій багатьох видів тварин). Серед представників групи відомі ревероміцин А, лономіцин А й наразин.

Металовмісні антибіотики – це сполуки, у складі яких присутні залізо (Fe) або мідь (Cu). Наприклад, гризеїн і альбоміцин містять Fe (III), що входить до органічної частини молекули (поліпептиду). Хімічна обробка цих сполук за допомогою HCl або KBr сприяє видаленню заліза з молекули, однак при цьому їхня біологічна активність знижується у 12-14 разів (рис. 1. 9).

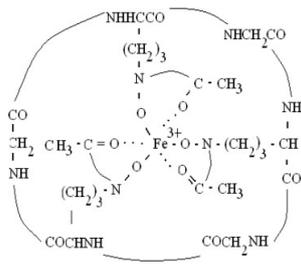


Рис. 1.9. Металовмісні антибіотики будова схематична

Флеоміцин є одним із представників антибіотиків, що містять мідь. З молекули цього антибіотика мідь можна видалити за допомогою обробки 8-оксихіноліном, при цьому його біологічна активність зберігається. Основу молекули флеоміцину, що синтезується актиноміцетом, утворюють вуглеводна та пептидна компоненти. Ці антибіотики характеризуються високою стійкістю у рН-діапазоні від 2 до 7 і не втрачають своїх властивостей навіть при нагріванні (за межами цього діапазону вони можуть інактивуватися навіть при кімнатній температурі). До того ж ці сполуки стійкі до дії протеолітичних ферментів, таких як пепсин, трипсин і панкреатин.

Аналіз різних груп антибіотиків свідчить, що, попри значну кількість відомих сьогодні сполук із антибіотичною активністю, не всі з них знаходять застосування в лікуванні через токсичність та поширення антибіотикорезистентності. У зв'язку з цим пошук нових антибіотиків або вдосконалення існуючих технологій їх створення залишається актуальним завданням сучасної біотехнології.

РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА СТРЕПТОМІЦИНУ

2.1. Характеристика готового продукту

Стрептоміцин — перший відкритий аміноглікозидний антибіотик, отриманий із бактерій *Streptomyces griseus*. Сьогодні його переважно застосовують у складі комплексної терапії для лікування туберкульозу легень. Додатково стрептоміцин ефективний проти деяких аеробних грамнегативних бактерій.

Цей антибіотик належить до аміноглікозидів широкого спектра дії та має бактерицидний ефект. Його дія ґрунтується на здатності зв'язуватися з 30S-субодиницею рибосом бактерій, що призводить до пригнічення білкового синтезу. Як і інші аміноглікозиди, стрептоміцин має ототоксичні властивості, які можуть викликати нейросенсорну приглухуватість внаслідок ураження нейронів внутрішнього вуха та слухового нерва. Клінічними проявами таких ефектів є шум чи дзвін у вухах, відчуття закладеності, погіршення слуху, аж до повної глухоти.

Вимоги до якості сировини, матеріалів та напівпродуктів, що використовуються для виробництва стрептоміцину, наведені в додатку А.

2.2. Властивості *Streptomyces griseus*

Першу інформацію про виділення стрептоміцину представили Шатц, Буги та Ваксман у січні 1944 року. Цей антибіотик отримав назву завдяки родовій назві актиноміцетів *Streptomyces*, а його продуцентом визначено *Streptomyces griseus*.

Окрім штамів *S. griseus*, стрептоміцин можуть продукувати також інші штами стрептоміцетів, зокрема *S. bikiniensis*, *S. raneus* і *S. reticuli*. Проте основним джерелом для виробництва залишається *S. griseus*. З сучасних високопродуктивних штамів можна отримувати до 10–20 тисяч мкг антибіотика на 1 мл середовища.

Промислове виготовлення стрептоміцину розпочалося у 1946 році. Нині щорічний об'єм його виробництва перевищує 300 тонн.

Стрептоміцети (*Streptomyces*) належать до роду грампозитивних бактерій типу актинобактерій із високим вмістом гуаніну і цитозину в ДНК. Ці мікроорганізми

зустрічаються переважно у ґрунті та органічних рослинних залишках, хоча наразі їхній ареал охоплює всі екологічні ніші. Більшість видів утворюють ендоспори, а характерний «земляний» запах ґрунту пов'язаний із виробленням ними геозміну — леткого метаболіту [9].

Streptomyces відзначаються складним вторинним метаболізмом і мають розвинений цикл морфологічної диференціації. Їхні хромосоми є одними з найбільших серед бактерій, маючи від 7000 до 8000 генів, значна частина яких відповідає за синтез вторинних метаболітів — антибіотиків, гормоноподібних сполук, сидерофорів тощо [11]. *Streptomyces* є виробниками великої кількості антибіотиків, багато з яких використовуються у медичній практиці.

Геном *Streptomyces griseus* складається з 8,545,929 пар основ, і організм характеризується наявністю великої кількості лінійних хромосом. Цей вид має надзвичайно високий вміст GC—приблизно 70–74% у складі ДНК. Завдяки генетичній нестабільності побудова карт хромосом *Streptomyces griseus* є складним завданням. Представники роду *Streptomyces* схильні до перетворень ДНК, таких як ампліфікації та делеції, особливо на кінцевих ділянках.

Геном *Streptomyces griseus* секвеновано в Університеті місто Токіо. Плазмиди цього виду є дуже ефективним інструментом для різних метаболічних процесів та генетичних маніпуляцій, оскільки мають значний потенціал для використання як вектори клонування. Один з таких плазмід, PSG1, має довжину 16,6 кб і функціонує у двох станах: як вільна плазміда або у вигляді інтегрованої послідовності. Однак призначення PSG1 залишається незрозумілим.

Streptomyces griseus відзначається товстим шаром пептидоглікану та ліпідів у клітинній стінці, що підвищує її проникність. Незважаючи на шестигодинну обробку лізоцимом, клітини цього виду не гинуть і здатні продовжувати ріст, що свідчить про недосяжність муреїну для лізоциму. LL-діамінопімелінова кислота є ключовим компонентом, ймовірно, відіграє вирішальну роль у конкурентних перевагах над іншими бактеріями. В їхній клітинній стінці виявлено широкий водозаповнений канал. Щільність клітинної стінки нижча за щільність цитоплазматичної мембрани.

Цикл життя *Streptomyces griseus* передбачає формування субстратного та

повітряного міцелію. Повітряний міцелій складається з розгалужених гіфів, які в свою чергу формують ланцюжки артроспор (рис. 2.1.–2.2). А-фактор є важливим у вторинному метаболізмі та морфологічній диференціації, а також сприяє розвитку повітряного міцелію. Для продукції стрептоміцину та росту цінними джерелами вуглецю є маноза, глюкоза, крохмаль, маніт і декстрин. L-аспарагін і L-гістидин вважаються гарними джерелами азоту для продукування антибіотиків. *Streptomyces griseus* має здатність засвоювати азот із джерел як органічних та неорганічних.

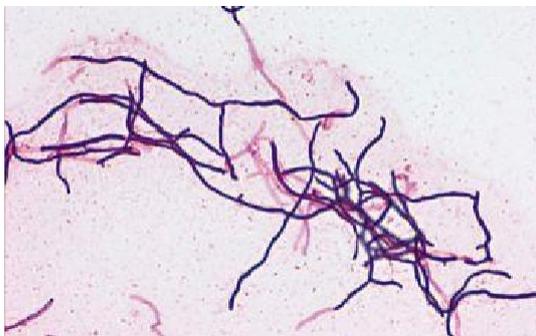


Рис. 2.1. Міцелій *Streptomyces griseus*, мікроскопія



Рис. 2.2. Колонії *Streptomyces griseus*

Життєвий цикл завершується етапом спороутворення. *Streptomyces griseus* активно спорулює в культуральному середовищі, де можуть формуватися ендоспори..

РОЗДІЛ 3

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОТРИМАННЯ СТРЕПТОМІЦИНУ

3.1 Склад поживного середовища

Розрахуємо вміст вуглецю у джерелі живлення. При синтезі стрептоміцину як джерело вуглецю використовують глюкозу.

Визначимо, скільки вуглецю міститься в 75 г стрептоміцину. Молекулярна маса стрептоміцину складає 160 г/моль. Так, у 75 г стрептоміцину знаходиться 29 г вуглецю. Тоді, у 160 г стрептоміцину обчислення виглядає так: $(29 \times 75) / 160 = 31$ г вуглецю.

За умови, якщо маса глюкози становить 56 г з вмістом вуглецю – 29 г, кількість вуглецю в 46 г глюкози визначається як $(29 \times 75) / 46 = 39,1$ г.

Розрахунок для синтезу біомаси. Біомаса на 50 % складається з вуглецю. Вміст вуглецю у 4,5 г біомаси складатиме $4,5 \times 0,5 = 2,25$ г. Ця кількість вуглецю відповідає наступній кількості глюкози: $(2,25 \times 100) / 39,1 = 5,66$ г та стрептоміцину: $(2,25 \times 100) / 29 = 7,14$ г.

З огляду на втрати субстрату на «холосте окислення», що складають 40 %, для виробництва 4,5 г/л біомаси необхідно внести до середовища $(5,6 \times 0,4) + 5,6 = 7,84$ г/л глюкози та $(7,14 \times 0,4) + 7,14 = 9,18$ г/л стрептоміцину.

Таким чином, для отримання біомаси (4,5 г/л) та стрептоміцину (75 г/л), загальний вміст необхідної кількості глюкози і стрептоміцину складе $(29 + 7,84 + 32,94 + 9,18) / 2 = 44,1$ г/л.

Розрахунок вмісту азоту у джерелі живлення. Для синтезу біомаси припускаємо, що у її складі міститься 10 % азоту. Відповідно, у 3,5 г біомаси кількість азоту складе 0,35 г.

У процесі асиміляції стрептоміцину використовуються як мінеральні (амонійні), так і органічні джерела азотного живлення. Промислове виробництво стрептоміцину базується на середовищах із мінеральним джерелом азоту – фосфатом амонію $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$.

Обрахуємо потрібну кількість фосфату амонію для отримання 4,5 г/л біомаси. Молекулярна маса фосфату амонію становить 132 г. У цій кількості солі міститься 28 г

азоту (N). Отже, для забезпечення необхідних 3 г азоту кількість фосфату амонію складе $(132 \times 3) / 28 = 14,14$ г.

Для отримання 3,5 г/л біомаси, концентрація $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ в середовищі культивування має бути 14,14 г/л. Якщо джерелом мінерального азоту є лише фосфат амонію, то для забезпечення потреб у азоті ця сіль повинна мати концентрацію $(132 \times 14,14) / 28 = 66,66$ г/л.

Щодо кількості фосфору: у біомасі приблизно 3% фосфору. Тому для синтезу 4,5 г/л біологічної маси кількість фосфору має бути $4,5 \times 0,03 = 0,12$ г/л. У виробництві стрептоміцину джерела фосфору — це ортофосфат калію й фосфат амонію (KH_2PO_4 і $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$), які у співвідношенні 1:1 вносяться.

Вміст фосфору в KH_2PO_4 становить 23%, а у $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ — 23,5%. Значить, у $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ вміст фосфору на 1,02 рази більший, ніж у KH_2PO_4 . Якщо прийняти вміст фосфору в KH_2PO_4 за одиницю, то в $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ він буде 1,02 одиниці. Виходячи з цього, маємо $2,02 \times x = 0,1$, тому $x \approx 0,05$.

Тому кількість P у вигляді KH_2PO_4 та $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ становить приблизно по 0,05 г/л. це нам говорить, про те, що, концентрації цих солей становлять $(174 \times 0,05) / 31 = 0,3$ г/л для KH_2PO_4 та $(132 \times 0,05) / 31 = 0,22$ г/л для $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. Проте, враховуючи використання $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ як джерела азоту, необхідна менша його кількість.

3.2. Обґрунтування вибору обладнання

Під час обрання загальнозаводського обладнання слід включати насоси, калорифери, дозатори, ресивери та фільтри.

Вибір насосів. Щоб забезпечити подачу води та інших рідин використано електронасоси. Згідно з ГОСТ 20791-88 було обрано центробіжний герметичний електронасос ЦГ 6,3/12,5. Перевагою цього насоса в асептичному виробництві є конструкція, що запобігає можливості інфікування рідинного середовища.

Характеристики насоса:

- Продуктивність насоса – 6,3 м³/години
- Напір – 12,5 м
- Рідини з густотою не повинна перевищувати 1000 кг/м³

- Температурний режим рідини – до 25 °С
- Барометричний тиск – до 0,1 МПа

При роботі з рідинами різної в'язкості і температур обрано відцентровий багатосекційний насос. Марка якого ЦНСк 10/20.

Головні технічні параметри:

- Допустимі механічні домішки – не повинні перевищувати 0.2% за об'ємом
- Температурний діапазон – від -40 °С до +140 °С
- В'язкість рідин – до 10^{-4} м²/с
- Щільність середовища –500 - 1500 кг/м³
- Продуктивна робота – 10 м³/годину
- Напір робочий– 20 м
- Потужності електродвигуна – 2,2 кВт
- Матеріал для проточної частини є нержавіюча сталь

Вибір калориферу. При нагріванні повітря, призначеного для сушіння, вибрано паровий калорифер - тип його ПНП-211-210-01УХЛЗ. Він може функціонувати як повітрянагрівач за температури теплоносія не більше 300 °С, використовуючи схему перехресно-точкового руху теплових середовищ.

Повітря повинно відповідати вимогам ГОСТ 12.1.005-88, а категорія розташування калорифера – нормам ГОСТ 15150-69. Якість водяної пари має бути відповідно до норм ГОСТ 20995-75 та СНіП 11-36-76.

Теплоносієм - пар сухий або перегрітий, який має характеристики:

- Робочий тиск – не більше 1,2 МПа
- Температура – до 300 °С

Калорифер виготовлено за ТУ У 29.2-25185354-004-2003 із наступними параметрами:

- Площа теплообміну дорівнює 74 м²
- Повітряна продуктивність– 16 000 м³/год
- Потужність тепа – 271 кВт

Вибір дозатору. Рідкі компоненти та інші речовини, які дозуються об'ємним способом у тару, обробляються масовим дозатором моделі ДЖМ-1. Це

напівавтоматичне обладнання з такими характеристиками:

- Електроживлення – 220 В, частота – 50 Гц
- Потужність – 0,5 кВт/год
- Продуктивність – 2 500 л/год
- Діапазон дозування в дозаторі – необмежений

Для сипучих матеріалів використовується ваговий дозатор FOYER FZ-1000 з вібрлотковою прямою дією.

Характеристики обладнання:

- Матеріал корпусу: нержавіюча сталь
- Діапазон зважування: 10–1000 г
- Продуктивність зважувань: 3–10 зважувань на хвилину
- Робочий температурний діапазон: від 10 до 40 °С
- Потужності 0,2 кВт

Ресивер потрібен для збереження стисненого повітря. Використовують вертикальний ресивер об'єм якого 500 літрів (тип 500 Р). Ресивер дозволяє створити запас повітря під тиском 10 бар. Ресивер виготовлено зі сталі СТ09Г2С, а робочий температурний діапазон становить від -20 до +50 °С. Комплект поставки містить запобіжний клапан, манометр і кран для зливу конденсату.

Фільтри необхідні для очищення повітря, яке подається на виробництво, застосовуються фільтри різні, зазвичай грубої та тонкої очистки. В приміщеннях класів В, С, D використовують НЕРА-фільтри (EN 779-2019 Н13) їх ефективність на рівні 99,99%. Вони здатні утримувати частини розмір яких не більше 0,5 мкм. Цей захід гарантує асептичність виробничих процесів. Фільтри виконані зі скловолокна та працюють у температурному діапазоні від 5 до 110 °С.

Вентилятори забезпечують вентиляцію підприємства. Обрано центробіжний вентилятор ВЦ 14-46/ВР 287-46, який забезпечує переміщення повітряних мас. Обладнання розраховане на переміщення повітря, що не містить більше ніж 0,1 г/м³ пилу або інших твердих домішок. Технічні характеристики вентилятора:

- Робоча температура повітря: до 80 °С
- Потужність: 0,55 кВт

- Швидкість обертання: 1500 об/хв
- Продуктивність: 0,9–1,28 тис. м³/год
- Повний тиск: від 395 до 450 Па

Системи підготовки води. Для підготовки чистої води використовується обладнання Milli-RX із продуктивністю 20–75 л/год. Очищена вода застосовується для приготування поживних середовищ у мікробіології, буферів та хімічних реагентів, а також як очищена вода для фармацевтичного виробництва.

3.3 Розрахунок основного апарату

Вивчення загальної технології виробництва стрептоміцину дозволило визначити ключові фактори, які впливають на отримання кінцевого продукту. Серед них: склад і якість поживного середовища, ефективність аерації (яка залежить від обсягів та якості подаваного повітря), а також наявність засобів для зменшення піноутворення. Особливість промислового виробництва біосинтетичного антибіотика полягає в необхідності забезпечення повної герметичності обладнання, щоб уникнути контамінації середовища сторонніми мікроорганізмами. Для цього передбачено такі заходи:

- Стерилізація олії, що додається у ферментатори, в спеціально призначених ємностях.

- Постійна підтримка стерильності трубопроводів, через які подається посівний матеріал із інокуляторів і поживне середовище зі стерилізаторів, а також забезпечення чистоти пробних кранів. Це досягається створенням парових заслонів у трубопроводах і фурнітурі.

Процес ферментації здійснюється за умов інтенсивної аерації та перемішування середовища, що реалізується у спеціальному обладнанні — ферментері. Ферментер є закритою циліндричною посудиною зі сферичним дном і верхньою кришкою. Він оснащений мішалкою, повітряним бульбашковим блоком, пристроями для нагрівання та охолодження, а також запірною арматурою і контрольно-вимірювальною апаратурою. Використання ферментера диктує додаткові вимоги до нього: міцність, антикорозійна стійкість, герметичність і надійність в експлуатації.

Для забезпечення процесу пристрій обладнаний сорочкою (для циркуляції пари чи холодоагенту), повітряним бульбашковим блоком (для подачі повітря), мішалкою (з електроенергоспоживанням) та контрольно-вимірною апаратурою.

До контуру ферментера входять:

- резервуар для подачі поживного середовища,
- ємність для стерильного піногасника,
- резервуари для кислоти й лугу (для регулювання кислотності середовища),
- повітряний фільтр,
- теплообмінник,
- перистальтичні насоси,
- трубопроводи зі запірними та регулюючими клапанами.

Процес нагрівання ферментера здійснюється гарячою парою до температури 90 °С через трубопроводи, що оснащені тепловими клапанами та глухою арматурою. Раз на три тижні проводять стерилізацію повітряного фільтра парою при температурі 130 °С з витримкою упродовж 30 хвилин. Після нагрівання ферментера до 90 °С (визначається за температурою конденсату на виході) подачу пари припиняють за допомогою терморегуляторів та глухої арматури й починають завантаження поживного середовища із резервуара за допомогою насосів.

Для уникнення засмічення отворів бульбашкового блоку під час подачі середовища з резервуара забезпечують мінімальну подачу пари через цей блок. Для доведення поживного середовища у ферментері до необхідного об'єму додають питну воду.

Після завантаження живильного середовища та виконання допоміжних процедур, ферментер нагрівають до температури стерилізації 121 °С за допомогою наступних етапів. Спочатку подається насичена пара через термоклапани, герметичну арматуру і барботер зі значним споживанням пари. Далі пара подається до зовнішньої оболонки (куртки) ферментера.

Механічне ущільнення ферментера стерилізується одночасно із живильним середовищем. Коли температура у ферментері досягає 121 °С, подачу гарячої пари через термоклапани до трубопроводів і герметичної арматури припиняють, однак низькішою

інтенсивністю пара продовжує поступати через барботер. Протягом наступних 30 хвилин ферментер утримується в умовах $t = 121\text{ }^{\circ}\text{C}$ та $P = 0,2\text{ МПа}$. Температуру підтримують за рахунок контрольованої подачі пари в куртку пристрою. Після завершення періоду витримки подачу пари в кожух і через барботер зупиняють. З метою пониження температури з $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $28\text{ }^{\circ}\text{C}$ через кожух ферментатора починають подавати охолоджуючу воду, а компенсацію тиска роблять шляхом подачі стерильного стисненого повітря.

Після охолодження ферментера здійснюється посів культури в спеціальний люк. Далі задаються оптимальні параметри для процесу ферментації. У ході культивування проводяться такі операції: постійне надходження стерильного повітря з повітряного фільтра, рівень рН регулюють за допомогою дозування кислот або лугу, контроль рівня піни шляхом додавання піногасника, підтримка заданої температури здійснюється за рахунок водопостачання, а необхідний тиск у ферментері регулюється потоком відпрацьованих газів.

Тривалість біосинтезу стрептоміцину складає приблизно 140 годин. Після завершення процесу готову культуральну рідину вивантажують і передають на наступні стадії технологічного процесу.

З огляду на ці чинники, нами запропоновано використовувати для виробництва стрептоміцину ферментер марки WF. Цей тип обладнання забезпечує високий рівень асептики під час проведення ферментації. Окрім того, завдяки конструктивним особливостям барботера можна ефективніше насичувати живильне середовище киснем в одиницю часу, це сприятиме активнішій життєдіяльності продуцента антибіотика.

Корисний об'єм ферментеру ми визначаємо за формулою

$$V_{\text{кор}} = \frac{G_i}{\rho_i};$$

де G_i — загальна маса речовин (кг), внесених до ферментера; ρ_i — густина рідини, $\text{кг}/\text{м}^3$.

Відповідно до математичного розрахунку, вага рідини виробленої за один технологічний цикл, дорівнює 1533,92 кг.

Отже:

$$V_{\text{кор}} = 1533,92 / 1020 = 1,5 \text{ м}^3.$$

Повний об'єм ($V_{\text{пов}}$) розраховуємо за формулою, але слід при цьому враховувати коефіцієнт заповнення (γ):

$$V_{\text{пов}} = \frac{V_{\text{кор}}}{\gamma}.$$

$$V_{\text{пов}} = 1,5 / 0,5 = 3 \text{ м}^3$$

$$V_{\text{пов}} = 1,5 / 0,7 = 2,1 \text{ м}^3$$

Отже, за коефіцієнта заповнення в межах 0,5–0,7 загальний об'єм ферментера має складати від 2,1 до 3 м³. У зв'язку з цим обирається ферментер обсягом 3,2 м³.

Розрахунок обертів. Мішалки має такі показники потужності $3020 / 0,8 = 3775$ Вт/м³. Апарат, котрий обрали оснащений мішалкою з трьома ярусами ($n = 3$). Для одного ярусу мішалки необхідна питома потужність:

$$N_{\text{м.я.б/а}} = 3775 / 3^{0,5} = 2182 \text{ Вт/м}^3.$$

Потужність системи перемішування для об'єму культуральної рідини 1,5 м³ дорівнює $2182 \times 1,5 = 3273$ Вт. Для визначення потужності кожного ярусу, що передається рідині, використовуємо формулу:

$$N_{\text{м}} = K_{\text{N}} \rho n^3 d_{\text{м}}^5.$$

де:

$N_{\text{м}}$ – потужності мішалки, що передається на культуральну рідину, Вт;

K_{N} – коефіцієнт потужності, в середньому турбінна мішалка має $K_{\text{N}} = 6 \dots 7$;

ρ – густина рідини, кг/м³;

n – оберти мішалки, с⁻¹;

$d_{\text{м}}$ – діаметральний розмір мішалки, м. Обираємо значення 1 м.

Вставивши відповідні значення, виконуємо потрібні розрахунки.

$$3273 = 6 \times 1020 \times n \times 0,8^5.$$

В результаті яких маємо –

$$n = 1,16 \text{ c}^{-1}.$$

Розрахунок коефіцієнту теплопередачі, площі охолоджувальної поверхні та втрати води для охолодження.

Діаметр ферментеру в середині дорівнює 150 см. Розмір довжини теплообмінної поверхні в секції визначається як $3,14 \times 1,5 = 4,71$ м. Теплообмінник обладнаний спіралевими вставками, які втричі підвищують коефіцієнт тепловіддачі. Діаметр мішалки становить 80 см, густина культурального середовища – $1,1 \times 10^{-3}$ Па·с, число оборотів мішалки складає $1,16 \text{ c}^{-1}$, загальна висота апарата – 4 м.

Розрахунок коефіцієнту віддачі тепла α_1 .

Коефіцієнт Рейнольдса:

$$Re_z = \frac{1020 \times 1,16 \times 0,8^2}{1,1 \cdot 10^{-3}} = 688407.$$

Коефіцієнт Прандля:

$$Pr = \frac{4190 \times 1,1 \cdot 10^{-3}}{0,62} = 7,43.$$

Коефіцієнт Нуссельта:

$$Nu = 0,36 \times 688407^{0,67} (7,43)^{0,33} = 5689,64.$$

Значення коефіцієнта віддачі тепла:

$$\alpha_1 = (5689,64 \times 0,62) / 1,5 = 2351,7 \text{ Вт}/(\text{м}^2 \text{ К}).$$

Ферментер має в собі перетинки, що відбивають тепло, тому коефіцієнт, який ми отримали, потрібно збільшити на 40 %. Отримуємо:

$$\alpha_{1\text{дійсне}} = 2351,7 \times 1,4 = 3292,38 \text{ Вт}/(\text{м}^2 \text{ К}).$$

Розрахуємо α_2 для змійовика.

Для визначення швидкості руху рідини в сорочці використовують наступні вихідні дані:

1. Температура охолоджувальної води: на вході 18°C , на виході 20°C .
2. Об'єм культуральної рідини у ферментері дорівнює $1,5 \text{ м}^3$.
3. Теплова потужність, яку необхідно відвести від загального об'єму культуральної рідини.

$$42,82 \times 1,5 = 64,23 \text{ кВт.}$$

4. Витрата охолоджувальної води.

$$64,23 / (4,19(20 - 18)) = 7,66 \text{ кг/с} = 0,00766 \text{ м}^3/\text{с.}$$

5. Товщина оболонки складає 50 мм. Площа перерізу потоку розрахована.

$$0,05 \times 4 = 0,2 \text{ м}^2.$$

6. Швидкість руху води в оболонці визначена на основі наведених параметрів.

$$\omega = 0,00766 / 0,2 = 0,0383 \text{ м/с.}$$

Основою для розрахунків є довжина стінки апарата вздовж напрямку руху охолоджувальної води, яка становить 3,96 м. Очікувані результати розрахунків сприяють визначенню необхідних умов ефективного тепловідведення та забезпечення стабільної роботи ферментера.

За критерієм Рейнольдса:

$$Re = \frac{0,0383 \times 3,96 \times 1000}{0,9 \cdot 10^{-3}} = 168520;$$

За критерієм Прандля

$$Pr = \frac{4190 \times 0,9 \cdot 10^{-3}}{0,62} = 6,08.$$

Оскільки Re більше за 105, то використаємо для розрахунку Nu формулу:

$$Nu = 0,037 \times Re^{0,8} \times Pr^{0,43};$$

$$Nu = 0,037 \times 168520^{0,8} \times 6,08^{0,43} = 1221.$$

Розраховуємо коефіцієнт тепловіддачі α_2 :

$$\alpha_2 = \frac{1221 \times 0,62}{3,96} = 192 \text{ Вт/(м} \cdot \text{К)}.$$

З урахуванням збільшення коефіцієнта втричі, фактичний коефіцієнт тепловіддачі становитиме.

$$3 \times 192 = 576 \text{ Вт/(м} \cdot \text{К)}.$$

За наданою формулою визначаємо коефіцієнт теплопередачі:

$$K = \frac{1}{\frac{1}{\alpha} + \frac{\delta}{\lambda} + r_3 + \frac{1}{\alpha_2}},$$

α_1 – коефіцієнти тепловіддачі від культуральної рідини до стінки теплообмінного пристрою, вимірюється у Вт/(м²·К);

δ – товщина стінки в теплообмінному пристрою, м;

λ – теплопровідність стінки у теплообмінного пристрою, Вт/(м·К), наприклад, для нержавіючої сталі;

$$\lambda = 17,5 \text{ Вт/(м К)};$$

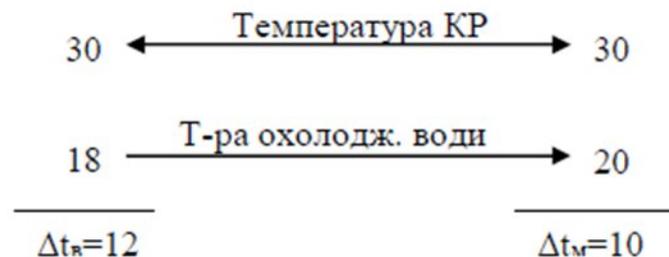
r_3 – термічний опір шару забруднень;

$$(\text{м}^2 \text{ К})/\text{Вт}; (r_3 \approx 2 \cdot 10^{-4} (\text{м}^2 \text{ К})/\text{Вт});$$

α_2 – коефіцієнт тепловіддачі стінки теплообмінного пристрою до води, яка охолоджує, Вт/(м²·К).

$$K = \frac{1}{\frac{1}{3292,38} + \frac{0,008}{17,5} + 2 \cdot 10^{-4} + \frac{1}{576}} = 371 \text{ Вт/(м}^2 \text{ К)}.$$

Під час процесу, температурна схема має такий вигляд:



Відповідно :

$$\Delta t_{\text{сер}} = (12 + 10)/2 = 11^\circ\text{C}$$

В такому випадку нам необхідна поверхня теплообміну :

$$F = \frac{64230}{371 \times 11} = 15,74 \text{ м}^2.$$

Фактична площа бокової поверхні ферментера, яка виконує функцію теплообміну, становить 37,68 м², розрахована за формулою: 3,14 × 3 × 4. Оскільки це значення перевищує вимогу в 15,74 м², можна зробити висновок, що площі для забезпечення тепловідведення під час біосинтезу достатньо.

Далі обчислюється товщина стінки ферментера з об'ємом 3,2 м³. Стерилізація здійснюється за допомогою гострої пари під тиском 0,3 МПа. Розрахунки виконуються

за стандартною формулою:

$$\delta = [(p \times D) / (2 \times \varphi \times \sigma)] + C + C_1,$$

де:

- δ – розмір товщи стінки, м;
- p – тиск розрахований, МПа;
- D – діаметральний розмір ферментера, м;
- φ – коефіцієнт стійкості зварювального шва (приймаємо $\varphi = 0,85$);
- σ – допустима напруга для матеріалу, МПа ($\sigma_{\text{доп}} = 140$ МПа якщо матеріалом є нержавіюча сталь за температури 133 °С);
- C – додаток до товщини для урахування корозії, обчислюється як $C = \Pi \times t_a$, де:
 - Π – проникнення корозії, метрів у рік ($\Pi = 10^{-4}$ м/рік),
 - t_a – строк експлуатації ферментера, р. (10 років);
- C_1 – поправка заокруглення числа до цілого, мм.

$$\delta = \frac{(0,101325 \times 3) \times 1,5}{2 \times 0,85 \times 140} + 10^{-4} \cdot 10 = 3 \text{ мм}$$

Такі кроки дозволяють отримати необхідну товщину стінки, яка забезпечить безпечну експлуатацію апарата протягом заданого терміну служби.

Число еліптичного дна розраховуємо за формулою :

$$\delta = \frac{pR}{2\varphi\sigma_{\text{дон}} - 0,5p} + C + C_1$$

де R — це радіус викривлення дна зверху (R дорівнює D , стандартно).

Попередня формула є правильною, якщо виконуються умови, де H – розмір висоти циліндра ферментера. Розмір товщини стінки на дні має бути не менше за товщу стінки ферментеру. Вводячи вихідні дані у формулу, маємо:

$$1 \geq (\delta - C) D \text{ та } H/D \geq 0,2,$$

Робимо розрахунок :

$$\delta = \frac{(0,101325 \times 3) \times 1,5}{2 \times 0,85 \times 140 - (0,101325 \times 3)} + 10^{-4} \cdot 10 = 0,0019 \text{ м} = 2 \text{ мм}$$

Згідно з наявними даними, апарат має товщину стінки 5 мм, що робить його придатним для використання в цьому виробничому процесі з виготовлення

антибіотиків.

Розрахунок діаметру вала перемішувального механізму ферментера: до ферментера подається потужність 10 кВт за швидкості обертів мішалки 190 об/хв.

Момент обертання розраховуємо :

$$M_{об} = N/\omega,$$

де N – потужність вала, Вт;

ω – швидкість кутова обертів вала, рад/с:

$$\omega = 2\pi n,$$

де n – обертова швидкість валу, об/с.

Маємо:

$$M_{об} = 10000/(2 \times 3,14 \times 3,2) = 498 \text{ Н м.}$$

Найменший діаметр перерізу вала розраховуємо за формулою:

$$d = 1,7\sqrt[3]{M_{об} / \tau_d}, \text{ м}$$

де τ_d – напруга, яку можемо допустити при скручуванні, Па (нержавіюча сталь $\tau_d = 44 \cdot 10^6$ Па).

$$d = 1,7\sqrt[3]{498 / 44 \cdot 10^6} = 0,038 \text{ м} = 38 \text{ мм}$$

Відповідно до технічних норм, діаметр вала складає 50 мм, відповідно встановленим вимогам.

Розглянемо підбір фланця для закріплення кришки люку та перевіримо його механічну надійність. Фланці обираються відповідно до стандартів, з урахуванням внутрішнього діаметра ферментера й умовного тиску. В умовах тиску в апараті 3 атм та діаметра 1500 мм, обираємо стандартний плоский приварний фланець із гладкою поверхнею для плоскої ущільнювальної прокладки, матеріал – нержавіюча сталь. Визначений фланець має наступні розміри: зовнішній діаметр $D_f = 1630$ мм, діаметр по болтовим отворах $D_B = 1590$ мм, товщина $h = 35$ мм. Для кріплення кришки до такого фланця за стандартом використовується 52 болти з діаметром M20.

Далі проводимо перевірку міцності прикріплення кришки. В робочих умовах сила розриву болтів визначається за формулою:

$$P_{\sigma} = \frac{\pi D_n^2}{4} p + P_n,$$

де D_n – діаметр (середній) ущільнення ($D_n = (1559 + 1569) / 2 = 1564 \text{ мм} = 1,56 \text{ м}$),

p – робочий тиск ($p = 0,3 \text{ МПа}$),

P_n — сила осьового стискання поверхнею, яка забезпечує герметичність в робочих умовах.

Силу стискання ущільнення прямокутного перерізу визначаємо за формулою:

$$P_n = \pi * D_n * b * k,$$

де b – розмір ефективної ширини ущільнення, який визначається залежно від її дійсної ширини b_0 . Якщо $b_0 \leq 1 \text{ см}$, то $b = b_0$; якщо $b_0 > 1 \text{ см}$, то $b = \sqrt{b_0}$. У нашому випадку $b_0 = 0,5 \text{ см}$, тому $b = b_0$.

k — коефіцієнт матеріалу ущільнення; для гуми приймаємо $k = 1$.

Підставимо значення для розрахунків та знайдемо необхідні параметри.

$$P_n = 3,14 \times 1,564 \times 0,5 \times 1 \times 0,3 = 1,04 \text{ МПа};$$

$$P_{\sigma} = (3,14 \times 1,564^2 / 4) \times 0,3 + 1,04 = 1,62 \text{ МПа}.$$

Необхідна кількість болтів визначають по формулі:

$$z = \frac{P_{\sigma}}{\sigma_d F_b},$$

де σ_d – допустима напруга (за температури $132,9^{\circ}\text{C}$ ця величина становитиме 132 МПа для сталі); F_b – розмір площі перерізу болта, він дорівнює

$$(3,14 \times 0,02^2) / 4 = 0,000314 \text{ м}^2.$$

В результаті розрахунку :

$$z = 1,62 / (132 \times 0,000314) = 40 \text{ штук}$$

Обладнання стандартного фланця складає 52 болта, вважаємо його використання в зазначених умовах є технічно виправданим.

Для розрахунку діаметра патрубків, призначеного для виведення культурального середовища, потрібно врахувати, що рідина відкачується під тиском. Швидкість виходу рідини з трубопроводу повинна залишатися в межах $0,8\text{--}2 \text{ м/с}$. Виходячи з цього, визначається розмір площі перерізу патрубків:

$$1,5/3600(0,8...2) = 0,00033...0,00083 \text{ м}^2$$

Розраховуємо діаметр патрубку:

$$D = \sqrt{\frac{4(0,00033...0,00083)}{3,14}} = 0,02...0,03 \text{ м} = 20...30 \text{ мм}$$

З технічних характеристик ясно, що діаметральний розмір патрубка складає 10,0 см, і це повністю відповідає вимогам процесу.

У рамках розрахунку опорної міцності для апарату обсягом 3,2 м³ з'ясовано, що відношення висоти ферментеру до діаметра становить 3960/1500 = 2,64. Оскільки отримали показник менше 5, доцільно застосувати опори у вигляді стійок.

Стійки для такого типу апаратів регламентуються стандартом галузевим ОСТ 26-665-72.

Маса ферментеру визначаємо за формулою:

$$G = 950V^{0,71}, \text{ кг},$$

де V – максимальний обсяг апарату, м³. Таким чином:

$$G = 950 \times 3,2^{0,71} = 2170 \text{ кг}.$$

Проводячи гідравлічні випробування ферментер заповнюється водою до країв. У результаті загальна маса ферментера складає 5370 кг.

Прийнято рішення використати три стійки. Для кожної із стійок передбачено одне ребро жорсткості, із вильотом лапи l = 0,3 м. Товщина ребра визначається за наступною формулою:

$$\delta = \frac{2,24G}{knzl\sigma_{с.д.}} + C + C_1,$$

де n – кількість опор (n = 2); z – кількість ребер (z = 1); l – виліт опори (прийнято значення 0,2); $\sigma_{с.д.}$ – допустима напруга стиснення (100 МПа); k – коефіцієнт, на початковому етапі розрахунків приймається рівним 0,6.

C і C₁ залишаються, дивись попередній розрахунок.

Отже:

$$\delta = \frac{2,24 \times 0,0527}{0,6 \times 2 \times 1 \times 0,2 \times 100} + 10^{-5} = 0,005 \text{ м} = 5 \text{ мм}.$$

Відношення $l/\delta = 0,2/0,005 = 40$. Це свідчить про необхідність повторного розрахунку товщини ребра. Приймаючи $k = 0,3$ нова товщина δ становить:

$$\delta = \frac{2,24 \times 0,0527}{0,3 \times 2 \times 1 \times 0,2 \times 100} + 10^{-5} = 0,01 \text{ м} = 10 \text{ мм.}$$

Відношення $l/\delta = 0,2/0,01 = 20$. Відповідно до таблиць визначено фактичне $k = 0,32$, що є близьким до попередньо прийнятого. Таким чином, ферментер слід розташувати на двох опорах з стійками, товщина ребер повинна становити 10 мм.

У результаті були підібрані технічні і технологічні показники підбраного устаткування ферментеру.

3.4. Виготовлення стрептоміцину

Стрептоміцин синтезується не тільки штамми *S. griseus*, але й іншими представниками стрептоміцетів, такими як *S. raneus*, *S. bikiniensis*, *S. reticuli*. Однак головним продуцентом цього антибіотика залишається *Streptomyces griseus*. Сучасні штамми-продуценти, що застосовуються у виробництві, можуть забезпечувати накопичення від 10 до 20 тис. мкг/мл стрептоміцину.

Середовище для біосинтезу стрептоміцину за участі штаму *Streptomyces griseus* має включати джерела вуглецю (зокрема, комбінацію глюкози з іншими вуглеводами: фруктозою, галактозою, мальтозою, лактозою, декстрином, крохмалем або гліцерином), а також борошно соєве, амонію сульфат, фосфат амонію чи калію двозаміщений, хлорид натрію, кальцію карбонат і воду.

Процес біосинтезу стрептоміцину залежить від концентрації вуглецю, азоту та мінеральних речовин у середовищі культивування.

Для виробництва антибіотика використовується стандартне ферментаційне середовище такого складу (%): глюкози – 2,0; борошно соєве – 2,0; амонію сульфат– 0,3; однозаміщений фосфат калію – 0,05; натрію хлорид– 0,25; кальцію карбонат– 0,3.

На рис. 3.1 представлено процес відновлення штаму *Streptomyces griseus* під час його масштабування та культивування у стандартному середовищі при вирощуванні антибіотиків.

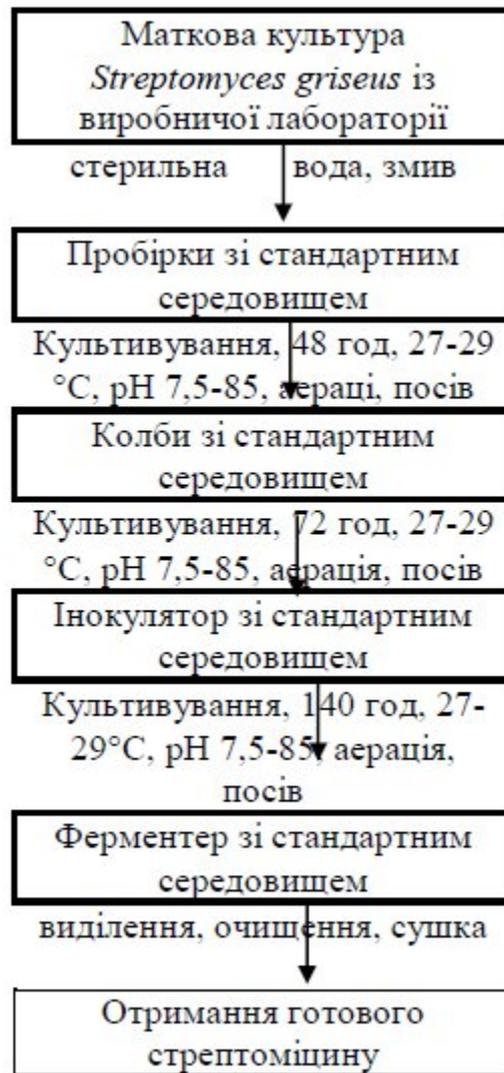


Рис. 3.1. Схема отримання стрептоміцину

Технологічна карта виробництва антибіотику (стрептоміцину) представлена у Додатку Б.

3.5. Контроль якості виробничого процесу

Забезпечення високої якості антибіотиків пов'язане з точними методами кількісного визначення антибіотичних субстанцій. Аби оцінити антибіотичну активність, застосовують хімічні, фізичні та біологічні методи. Основні етапи контролю під час виробництва стрептоміцину викладені в Додатку В.

ВИСНОВКИ ТА ПРОПОЗИЦІЇ

Стрептоміцин є аміноглікозидним антибіотиком з широким спектром дії, який пригнічує синтез білків на рибосомах мікробних клітин. Він є класичним протитуберкульозним засобом та ефективний проти багатьох грамнегативних бактерій, таких як стафілококи, стрептококи та дифтерії, але не має дії на анаеробні бактерії.

У роботі представлена детальна характеристика антибіотика стрептоміцину, сировини для його виробництва, продуцентів, технологічних і апаратних схем, а також розрахунки технологічного обладнання.

1. Проведено детальний аналіз особливостей виробництва антибіотика стрептоміцину, включаючи характеристику продуцентів, сировини та технологічного процесу.

2. Аналіз виробничого процесу виявив ряд основних факторів, що впливають на кінцевий продукт: склад і якість середовища живлення, рівень аерації та необхідність використання піногасника.

3. Для успіху промислового виробництва важливо забезпечити герметичність обладнання та виключити можливість зараження сторонньою мікрофлорою. Це досягається стерилізацією олії і підтриманням стерильності трубопроводів і клапанів за допомогою парових завіс.

4. З огляду на ці фактори, було запропоновано використовувати ферментер об'ємом 3,2 м³ для забезпечення високої асептиці й барботер для підвищення насичення киснем живильного середовища.

5. Для контролю якості продукції важливе застосування методів кількісного визначення антибіотичної активності — хімічних, фізичних і біологічних.

6. На основі проведених розрахунків технологічного обладнання було здійснено компонування виробничого цеху. Наведене обґрунтування підтвердило доцільність обраного біотехнологічного підходу та перспективність виробництва антибіотика стрептоміцину промисловим методом.

Пропозиції виробництву :

Рекомендується впровадити у виробничий процес стрептоміцину повний біотехнологічний цикл із використанням продуценту *Streptomyces griseus*. При цьому у

виробництві впровадити ферментер об'ємом 3,2 м³ з барботером для підвищення продуктивності та стабільності біосинтезу. Застосовувати автоматизовані системи стерилізації та контролю чистоти повітря для зниження ризику контамінації.

Після вибору та розрахунків основного обладнання, що буде використовуватись в цеху, було зроблено компонування всього устаткування. Подальші дослідження слід спрямувати на оптимізацію параметрів аерації та склад середовища з метою підвищення виходу діючої речовини. Рекомендуємо виробництво стрептоміцину біотехнологічним методом як перспективний напрямок з високим потенціалом

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Біотехнологія антибіотиків: Лабораторний практикум : навч. посіб. для студ. спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія», освітня програма «Біотехнології» / КПІ ім. Ігоря Сікорського ; уклад.: Л. Б. Орябінська, Л. П. Дзигун, В. Ю. Поліщук. Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського. 2020. 40 с.
2. Біотехнологія: Підручник / В.Г. Герасименко, М.О. Герасименко, М.І. Цвіліховський та ін.; Під общ. ред. В.Г. Герасименка. К.: Фірма «ІНКОС». 2006. 647 с.
3. Конспект лекцій з дисципліни «Нові технології виробництва антибіотиків та лікарських препаратів» освітньо-професійної програми другого (магістерського) рівня вищої освіти зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» усіх форм навчання / Укл.: Головей О.П. Кам'янське, ДДТУ. 2016. 188 с.
4. Конспект лекцій з дисципліни «Технологія антибіотиків та лікарських препаратів» освітньо-професійної програми першого (бакалаврського) рівня вищої освіти зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» усіх форм навчання / Укладач: Головей О.П. Кам'янське: ДДТУ. 2017. 121 с.
5. Пирог Т.П. Біохімічні основи мікробного синтезу (курс лекцій). К.: НУХТ. 2006. 162 с.
6. Технології мікробного синтезу лікарських засобів. Навчальний посібник / Л.М. Буценко, Ю.М. Пенчук, Т.П. Пирог. К. : НУХТ. 2009. 177 с.
7. Advocacy for Responsible Antibiotic Production and Use / V. Mondain, N. Retur, B. Bertrand, F. Lieutier-Colas, P. Carenco, S. Diamantis. *Antibiotics*. 2022. 11. 980.
8. Antibiotics: past, present and future / M. I. Hutchings, A. W. Truman, B. Wilkinson. *Current Opinion in Microbiology*. 2019. 51. 72–80.
9. Antimicrobial innovation: combining commitment, creativity and coherence / JWM van der Meer, R. Fears, S.C. Davies, ter V. Meulen. *Nat Rev Drug Discov* 2014. 13.709-710.

10. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics / M.J. Renwick, D.M. Brogan, E.J. Mossialos. *Antibiot.* 2016. 69. 73-88.
11. Concise encyclopedia of bioresource technology / Ashok Pandey, editor. New York. Food Products Press. 59 p.
12. Deepika L., Kannabiran K. Isolation and Characterization of Antagonistic Actinomycetes from Marine Soil. *J Microb Biochem Technol.* 2010. 2. 1-6.
13. Design, synthesis and testing of novel classes of inhibitors against metallo- β -lactamases: Towards drug leads to combat antibiotic resistance / Y. Yusof, G. Schenk, R. P. McGeary. 3rd Int Conf Med Chem, Sanfrancisco, USA. 2014
14. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals / D.G. Larsson, C. de Pedro, N. Paxeus *Journal Hazard Mater.* 2007. 148. 751–755.
15. From Discovery to Production: Biotechnology of Marine Fungi for the Production of New Antibiotics / J. Silber, A. Kramer, A. Labes, D. Tasdemir. *Mar. Drugs* 2016. 14. 137.
16. Growth Potential Assessment of Actinomycetes Isolated from Petroleum Contaminated Soil/ Shekhar S.K., Godheja J., Modi D.R., Peter J.K. *J Bioremed Biodeg.* 2014.5:259.
17. Katz L., Baltz R.H. Natural product discovery: past, present, and future. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2016. 43:155-176.
18. Magic bullet: Paul Ehrlich, Salvarsan and the birth of venereology / Gelpi A., Gilbertson A., Tucker J.D. *Sex Transm Infect* 2015. 91. 68-69.
19. Mullard A. Momentum builds around new antibiotic business models. *Nat Rev Drug Discov.* 2014. 13. 711-713.
20. Revitalizing the drug pipeline: AntibioticDB, an open access database to aid antibacterial research and development / L.J. Farrell, J.J.Wanford, A.Jenkins, A.Maxwell, L.V.J. Piddock *J Antimicrob Chemother.* 2018. 73. 2284-2297.
21. Trust: Antibiotics Currently in Global Clinical Development. 2019

<https://www.pewtrusts.org>.

22. Walsh C.T, Wencewicz T.A. Prospects for new antibiotics: a molecule-centered perspective. *J Antibiot*. 2014. 67:7-22.