

regulacije. Pojedine elemente predstavljaju jedinice za oponašanje prijelaznih funkcija. Eksperimentiranjem na ovakvom modelu može se onda zaključiti o sveukupnom ponašanju sistema, to jest o njegovoj stabilnosti i brzini djelovanja, te otkriti slučajne nedostatke koji bi se inače uočili možda tek na gotovom uređaju.

Mjerila (omjeri) su veličine kojima se vrijeme i amplituda prevode u opseg koji dozvoljavaju radni uvjeti računala; općenito se primjenjuju mjerila vremena i mjerila amplitude.

Pri izboru odgovarajućeg *mjerila vremena* uzimaju se u obzir ove okolnosti: 1. dugi rad računala unosi veće pogreške pri integriranju; 2. više frekvencije pridonose faznom pomaku u radnom pojačalu i djeluju kao prigušenje; 3. slijedna množila rade zadovoljavajući samo na nižim frekvencijama; 4. uvjeti rada uređaja za bilježenje mogu biti različiti.

Promjena vremenskog opsega ne utječe na odnos varijabla računala i odgovarajućih varijabla promatranog sistema.

Dobar izbor *mjerila amplitude* neobično je važan i vrši se u okviru ovih uvjeta: 1. sistem namještanja mjerila mora biti što jednostavniji, da ne bi unosio zabune pri upotrebi; 2. visina napona na računalu u toku operacija se mora držati na odgovarajućoj razini: normalno je radno područje na izlazu ± 100 V, ali pri određivanju mjerila najpovoljnije je držati vrijednosti napona u granicama ± 50 V; 3. izbor mjerila mora biti takav da odnos fizikalnog sistema i modela postavljenog na računalu bude sačuvan; način prevođenja vrijednosti napona sa računala u odgovarajuće jedinice promatranog sistema: dužinu, silu, vrijeme itd. mora biti tačan i spretan.

Povijesni podaci. Kao prva sprava za računanje analognog tipa može se smatrati izum Edmunda Guntera 1620, sprava slična današnjem *logaritamskom računalu*, ali bez pomične skale. «Astrolobes», računalo s pomičnom skalom, izumio je 1632 William Oughtered. — Dalji napredak na tom području je izum *planimetar*, uređaja za mjerenje površina ograničenih nepravilnim krivuljama, koji je konstruirao 1819 J. S. Hermann, a nekoliko decenija kasnije *polarni planimetar*, konstrukcija J. Amslera. No možda najznačajniji pronalazak na području analognog računanja je *integrator*, izum Jamesa Thomsona, brata Lorda Kelvina (1876). Taj integrator je Lord Kelvin upotrijebio u svom uređaju za harmonijsku analizu. Treba spomenuti još i *integral*, spravu za crtanje integralne krivulje zadane funkcije, izum B. Abdank-Abakanowicza (1852—1900), i C. V. Boysa 1881.

God. 1925 sagrađen je u USA prvi uređaj za analiziranje istosmjernih naponskih mreža s otporničkim elementima. Izradile su ga General Electric Co. i Westinghouse Co. To je prvi električni analogno-računski uređaj, i od tada slijedi usporedo s razvojem mehaničkih i razvoj električkih računala.

Istih godina na Massachusetts Institute of Technology u Bostonu, USA, počeo je Vannevar Bush konstrukciju mehaničkog računala za rješavanje običnih diferencijalnih jednadžbi. Ideja modeliranja mehaničkih sistema pomoću električkih krugova također pada u to vrijeme te potiče rješenje električkih i elektroničkih slogova koji bi vršili operacije oponašanjem tih modela. Veliki prilog ovom razvoju je pronalazak istosmjernog pojačala, pa je oko 1938 u laboratorijima George A. Philbrick Researches Inc. razvijen prvi analogno-računski električki slog. Nešto kasnije konstruirali su Lovell i Parkinson u Bell Telephone Laboratories u USA specijalno računalo za ratne svrhe (usmjeravanje protuavionske vatre), a u Njemačkoj slično računalo H. Haelzer.

Danas je u svijetu razvijen čitav niz računala pod raznim komercijalnim nazivima, a njihova upotreba je tako svestrana, da se današnje stanje tehnike i znanosti ne može zamisliti bez njih.

U našoj zemlji je izrađeno nekoliko analognih računala. U institutu «Boris Kidrič» u Vinici izrađen je *Rektorski analogni simulator*, a razvijeno repetitivno računalo, čija je izrada povjerena poduzeću RR zavodi Niš. U institutu «Jožef Stefan» u Ljubljani također je izrađeno univerzalno električno analogno računalo; ima 44 radna pojačala, od kojih 28 služe kao integratorske je-

dinice, i niz drugih električnih i elektromehaničkih jedinica U Zagrebu je u Institutu za elektroprivredu sagrađen mrežni analizator, a u Zavodu za regulacione i signalne uređaje Elektrotehničkog fakulteta su u toku razvojni radovi električnog analognog računala stolne izvedbe.

LIT.: G. A. Korn i T. A. Korn, *Electronic analog computers*, New York 1952. — C. A. Wass, *Introduction to electronic analog computers*, London 1955. — B. Ю. Козан, *Электронные моделирующие устройства*, Москва 1959. — M. Pelegrin, *Machines à calculer électroniques, arithmétiques et analogiques*, Paris 1959. — E. Dietrich, *Elektronische Analogrechner*, München 1960. — A. S. Jackson: *Analog computation*, New York 1960. — A. E. Rogers i T. W. Connolly, *Analog computation in engineering design*, New York, 1960. — R. M. Howe, *Design of fundamentals of analog computer components*, Princeton 1961. J. Bc.

ANTIBIOTICI, kemijski spojevi dobiveni iz živih organizama koji imaju svojstvo da u minimalnim koncentracijama sprečavaju rast mikroorganizama ili da ih i unište.

Opšte je poznato da izvesni mikrobi zemljišta i vode žive u simbiozi, ali se isto tako susrećemo i sa pojavom antagonizma među njima, antibiozom (Vuillemin 1889). Smatra se da je takozvano «samočišćenje» zemljišta i vode bazirano na antibiozi mikroorganizama. Otkrića antibiotika se takođe zasnivaju na pojavi antagonizma među mikrobima.

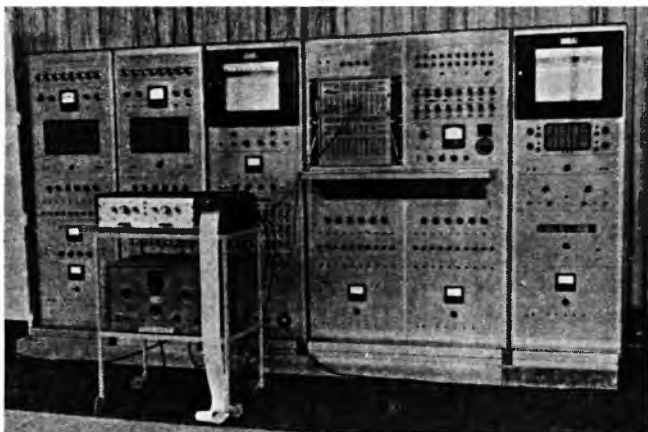
Izraz «antibiotik» prvi je uveo Waksman 1941 za označavanje supstancija mikrobnog porekla koje imaju svojstvo da u minimalnim koncentracijama sprečavaju rast drugih mikroorganizama ali čak da ih i unište. Budući da neke tvari izolirane iz nižih i viših biljaka, pa i životinja, pokazuju takođe antibiotsku aktivnost, Langlyke i Benedict predložili su da se u definiciji koju je dao Waksman mesto «mikrobnog porekla» stavi »dobivene ili izlučene iz živog organizma». To je u najnovije vreme prihvaćeno od većine autora.

Kao i mnoga druga otkrića u mikrobiologiji tako i antibiotici duguju velikom Pasteuru. Naime, Pasteur i Joubert su 1877 prvi opazili da grupa ovaca zaražena smrtonosnim antrakom ne pokazuje znakove oboljenja jer je kultura bacila antraksa bila kontaminirana nekom bakterijom iz uzduha koja je sprečavala rast uzročnika crnog prista. Pasteur je još onda preokao »da će doći vreme kada će nezgodljive mikrobe upotrebljavati za suzbijanje štetnih». Posle njih, kronološki gledano, poivajuju se Emmerich i Löw sa svojom «poyocyanozom», ekstraktom koji su izolirali iz kulture *Pseudomonas aeruginosa* 1900 godine. Ovaj preparat je bio u upotrebi na mnogim klinikama sve do 1930 za lečenje difterije, ali je bio toksičan i kasnije je odbačen. Nicolle 1907 je prvi opisao antibakterijsko dejstvo *B. subtilisa*. Gratia i Dath su 1924 prvi pokazali litičko delovanje jedne plesni na stafilokoke. Fleming 1929 otkriva penicilin, a 1938 godine oksfordska grupa na čelu sa Floreyem i Chainom započinje svoj epochalni rad na rehabilitaciji Flemingova penicilina. God. 1939 Dubos otkriva antibiotik tirotricin iz kulture *B. brevis*, a 1940 Waksman i Woodruff otkrivaju aktinomycin. Četiri godine donje Waksman i saradnici pronalaze čuveni streptomycin, a 1945 Johnson i saradnici otkrivaju bacitracin. Benedict i saradnici 1947 pronalaze polimicin, a iste godine Ehrlich i saradnici kloramfenikol. Zatim, 1948 Duggar otkriva klortetracilin a 1949 Waksman pronalazi neomicin. Finlay i saradnici 1950 pronalaze oksitetracilin, 1952 McGuire otkriva eritromycin, a Boothe i Conover simultano otkrivaju tetraciklin.

Potruga za novim antibioticima je sve intenzivnija i gotovo svake godine se u proseku otkrije 10...20 novih antibiotika (Tabela 1).

Tabela 1
NOVOOTKRIVENI ANTIBIOTICI

Antibiot. Ann.		J. Antibiot. (Japan)
1953—4		1953
Hygromycin	Azomycin	Pyridomycin
Methylmycin	Flavacid	Sarcidin
Ruticin	Flaveolin	Sarkomycin
Streptocardin	Griseoflavin	Achromoviromycin
Streptogramin	Leucomycin	
Tetracycline	Pthiomycin	
1954—5		1954
Actinomycin III	Actinoleukin	Fermicidin
Celesticetin	Albomycetin	Mediocidin
Etamycin	Angustmycin	Nocardorubin
Oleandomycin	Aureothin	Seligoedin
Pleandomycin	Brevolin	Zaomycin
Spiramycin	Eumycetin	Carzinophilin
1955—6		1955
Amphotericin A and B	Amaromycin	Grasseromycin
Cathomycin	Cereviocidin	
Eulicin	Grisamine	
Synergistin	Mesenterin	
Rubidin	Ractinomycen	
Streptolydigin	Tertiomycin	
Thiostrepton	Thiomycin	
Vancomycin	Violacetin	
1956—7		1956
Alazopeptin	Garzinocidin	Mitomycin
Nusleocidin	Pluramycin	Phagomycin
Ristocetin A and B	Ganicidin	Phagocidin
	Mykamycin	Phleomycin
		Toyocamycin



Sl. 17. Analogno računalo izrađeno u institutu «Jožef Stefan» u Ljubljani

Iz: H. B. Woodruff, *Strategy of Chemotherapy*, Cambridge Univ. Press 1958.

Danas se mnogo radi na traženju antibiotika koji bi delovali na rezistentne sojeve bakterija; dalje, porastao je interes za fungistaticima i citostaticima u cilju lečenja raka.

Primena antibiotika. U početku su antibiotici bili upotrebljavani samo kao lekovi u humanoj i veterinarskoj medicini, i to je još i danas glavno područje njihove primene. Međutim, u poslednjih deset godina antibiotici počinju da se primenjuju i na drugim područjima:

1. U ishrani domaćih životinja dodatak od 10...20 g antibiotika na tonu krmiva dovoljan je da ubrza rast mladih životinja, osobito peradi i mladih svinja, za 10...20%; smanjuje se smrtnost i povećava ušteda hrane.

2. U fitopatologiji danas se već uspešno suzbijaju bakterioze biljaka pomoću streptomcina, a cikloheksimid i grizeofulvin su se pokazali kao izvanredna antifungalna sredstva.

3. Primena u mesnoj i ribljoj industriji.

4. U industriji vrenja se dodatkom antibiotika suzbijaju pogonske kontaminacije.

Da bi se antibiotik mogao upotrebiti kao lek, on treba da ispunja niz uslova, kako u odnosu na njegovu proizvodnju tako i u odnosu na njegovu primenu. Mora biti moguća njegova proizvodnja u industrijskom merilu, bilo da se proizvodi biosintezom ili kemijskom sintezom; ako se proizvodi biosintezom, fermentacija se mora provoditi pod submerznim uslovima i njezino trajanje ne sme biti dugo. Antibiotik treba da bude topljiv u vodi, da bude relativno stabilan i da se da izolirati sa dobrim iskorištenjem.

Da bi se antibiotik mogao smatrati dobrim lekom, on mora imati nekoliko bitnih osobina:

a) Antibiotik mora delovati na patogene mikroorganizme u vrlo niskim koncentracijama (10...50 µg/ml). — b) Specifično delovanje antibiotika ne sme biti umanjeno u prisustvu tkivnih tečnosti, krvi, limfe, gnoja i enzima u organizmu. — c) Delovanje antibiotika mora biti brzo, kako mikrobi ne bi ubrzo postali rezistentni. — d) Antibiotik mora brzo da se resorbuje u organizmu i ne sme biti toksičan. — e) Prisustvo antibiotika u organizmu ne sme narušavati normalni imunobiološki proces, tj. ne sme sprečavati stvaranje antitela i fagocitozu. Sem toga, poželjno je da oni ne izazivaju alergične i druge nuspojave.

Na osnovu iznetih zahteva teško bi se našao idealni antibiotik. Isto tako, navedeni kriteriji nam objašnjavaju zašto na svetskom tržištu lekova ima relativno mali broj antibiotika prema broju otkrivenih. Do kraja 1957 opisano je oko 300 antibiotika i oko 600 je još pronađeno, ali se još nalaze u fazi ispitivanja. Danas na tržištu u USA ima tridesetak antibiotika, a svi ostali su odbačeni, bilo zbog male antimikrobne aktivnosti in vivo, bilo zbog visoke toksičnosti, ili nestabilnosti, ili nekih drugih razloga.

Danas, posle dvadeset godina masovne upotrebe antibiotika i kada je njihov broj u stalnom porastu, mogu se razlikovati tri razdoblja u njihovoj primeni kao lekova: na razdoblje antibiotika uskog spektra, kao penicilina i streptomcina, sledilo je razdoblje antibiotika širokog spektra, kao kloramfenikola, tetraciklina itd.; danas smo u razdoblju koje karakteriziraju kombinacije više antibiotika, kao penicilinâ i streptomcinâ, ili tetraciklinâ i fungi-

statika (npr. nistatina), u cilju proširenja i intenziviranja antimikrobne aktivnosti.

Podela antibiotika. Antibiotici bi se mogli grupisati prema poreklu producenta antibiotika, kemijskoj građi i prema antimikrobnom spektru i upotrebi.

Prva grupacija prema poreklu odakle su izolirani je interesantna, jer nam govori gde je najveći izvor antibiotika i kuda treba da usmerimo svoja istraživanja. Tako je rod *Streptomyces* zastupljen sa 5%, *Eubacteriales* sa 11%, *Fungi imperfecti* sa 12% *Basidiomycetes* sa 6%, alge sa 2%, više biljke sa 14% i životinje sa 2%. Poslednjih godina 75% svih novootkrivenih antibiotika potiče iz kultura *Streptomyces*.

Druga grupacija prema spektru delovanja i upotrebi je praktična, ali ne daje pravi pregled (Tabela 2). Ova podela nam govori da li je neki antibiotik uskog ili širokog antimikrobnog spektra, da li je fungistatik odnosno citostatik ili tuberkulostatik i ništa više.

Nama se pak čini da će podela prema kemijskoj građi biti budućnost, jer ona najbolje sistematizira antibiotike; prema najnovijim podacima, ona izgleda ovako:

1. Jednostavne aminokiseline i derivati oligopeptida, npr. *cikloserin* i *azaserin*. (Strukturu sličnu azaserinu ima DON, 6-diazo-5-okso-L-norleucin).

2. Oligopeptidi, npr. *benzilpenicilin* i *netropsin*. (Sličnu strukturu kao benzilpenicilin imaju drugi penicilini, takođe cefalosporini).

Tabela 2
SPEKTAR DELOVANJA ANTIBIOTIKA

		Aktinomicin	Anisomicin	Bactracin	Karbomicin	Kloramfenikol	Kikloserin	Eritromicin	Framicin	Fungicidin S	Gramicidin	Neomicin	Novobiocin	Oleandomicin	Penicilin	Pollimicin	Spiromicin	Streptolidigin	Streptomycin	Klorotetraciklin	Oksitetraciklin	Tetraciklin	Tiomicetin	Tirotricin	Vankomicin	Viomicin	Ksantocilin	Sulfonamidi	
Protozoa:	<i>Endamoeba histolytica</i> <i>Plasmodium malariae</i> etc.																												
Actinomycetes:	<i>A. bovis</i> et <i>A. izraehii</i>																												
Mycobacterium:	<i>Mycobact. tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i>																												
Treponemataceae:	<i>Treponema pallidum</i> <i>Borrelia recurrentis</i> <i>Leptospira</i> spp.																												
Gram-pozit. bakterije:	<i>Bacterium anthracis</i> <i>Clostridium</i> spp. <i>Corynebact. diphtheriae</i>																												
Gram-pozitivni koki:	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Diplococcus pneumoniae</i>																												
Gram-negativni koki:	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>																												
Gram-negat. bakterije:	<i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Brucella</i> spp.																												
Rickettsiae:	<i>Rickettsia prowazekii</i> <i>Rickettsia rickettsii</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Rickettsia conorii</i> <i>Rickettsia akari</i>																												
Veliki virusi, uzročnici	ingvinalnog limfogranul. psitakoze																												
Mali virusi, uzročnici	virusne upale pluća gripe A + B infekt. mononukleoze herpesa zoster zarazne žutice dečje paralize velikih boginja malih boginja besnila																												

Crno polje označuje puno delovanje, šrafirano nepotpuno delovanje antibiotika.

3. Polipeptidi, kao valinomicin, *gramicidini*, tirocidini, *bactracini*, aktinomycin, grizeoviridin i ehinomicin. (Valinomicin ima strukturu prstena sa 24 člana, a sastavljen je od 4 ostatka aminokiseline valina i po dva ostatka dviju hidroksikarbonskih kiselina: mliječne i D-hidroksiizovalerijanske, koje se izmje-

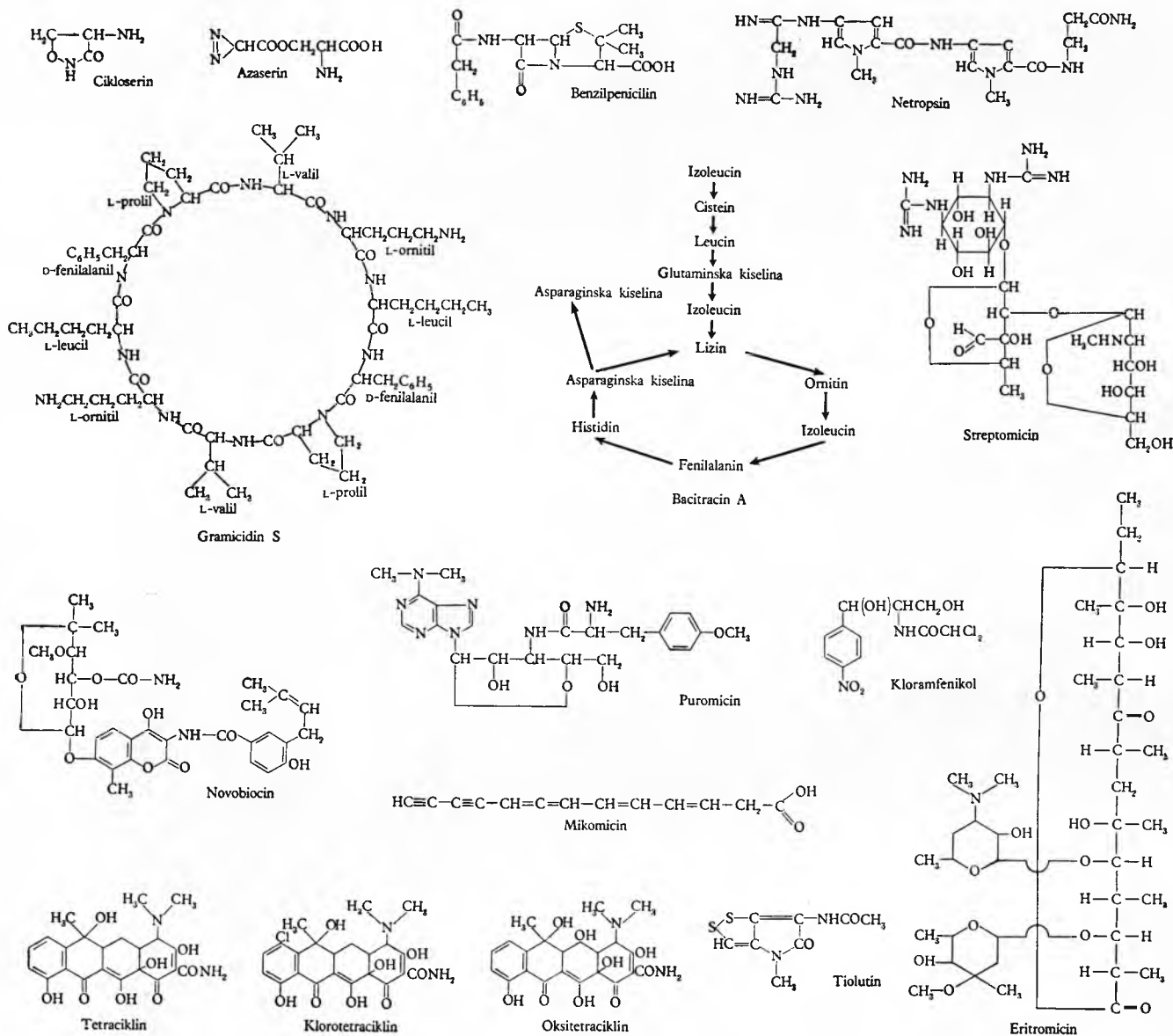
njuju u sekvenciji. Gramicidini i tirocidini tvore polipeptidne prstene sa 10 aminokiselinskih ostataka, bacitracin A ima prsten od 6 ostataka i polipeptidni lanac od 5 ostataka, aktinomycin C₃ ima dva polipeptidna lanca sa po 5 ostataka, spojena na jednom kraju monoamino-dikarbonskom kiselinom sa trostrukim [fenoksazinskim] prstenom).

cetini), tetraciklini i dva antibiotika slična sastava koji sadržavaju sumpor: aureotricin (proprio-pirotin) i tiolutin (aceto-pirotin).

(Strukturne formule antibiotika kojima su imena u gornjem spisku složena *kursivom* nalaze se u tabeli 3.)

Značaj antibiotika. Pre Drugoga svetskog rata primena mikroorganizama u industriji lekova bila je neznatna. Mikrobiolo-

Tabela 3
STRUKTURNE FORMULE NEKIH ANTIBIOTIKA



4. Oligosaharidi, npr. *streptomycin*.

5. Glikozidi kao *novobiocin*, amcetin i higromicin.

6. Nukleozidi kao *puromicin*, kordicepin i nukleocidin.

7. Tzv. makrolidi (nova klasa prirodnih spojeva koji stoje između šećera i masnih kiselina s dugim lancima), kao *eritromicin*, magnamicin, oleandomicin, spiramicini, pikromicin, metimicin, neometimicin i narbomicin.

8. Polieni, kao amfotericini, tetraen nistatin i heptaen trihomycin.

9. Poliacetileni kao *mikomicin*, nemotin i nemotinska kiselina, odisin i odisinska kiselina i diatretini.

Osim tih antibiotika, kojima je položaj u općoj shemi metabolizma više ili manje očit, ima i antibiotika — neki od njih vrlo važni u terapijskom pogledu — kojima se pravi položaj u toj shemi još nije mogao otkriti. Takvi su a. *kloramfenikol* (kloromi-

skim putem su se proizvodili samo serumi, vakcine i neki vitamini. Posle otkrića penicilina i drugih antibiotika započinje preokret u strukturi industrije lekova i tvornice počinju da menjaju svoj profil.

Struktura potroška lekova u USA 1958, izražena u milionima dolara, bila je ovakva: antibiotici 431, vitamini 250, steroidni hormoni 140, sulfa-lekovi 42. U FNRJ, prema neslužbenim podacima, ~ 30% svih deviza koje se daju na uvoz lekova troši se na uvoz antibiotika. Otkako su antibiotici po vrednosti postali glavni lekovi na tržištu lekova, porastao je interes za mikrobiologiju i danas se slobodno može reći da su antibiotici dali silan impuls naglom razvoju ne samo mikrobiologije nego i drugih srodnih naučnih disciplina.

Nagli razvoj proizvodnje ovih «čudotvornih lekova» najbolje ilustrira tabela 4 o proizvodnji antibiotika u USA za period od 12 godina. Prema slobodnoj proceni nekih autora, računa

se da se danas u čitavom svetu proizvodi preko 2000 tona antibiotika.

Tabela 4
PROIZVODNJA ANTIBIOTIKA U SJEDINJENIM AMERIČKIM
DRŽAVAMA 1943—1954

Godina	Antibiotik	Proizvedena količina u funtama	Vrednost u milionima dolara
1943	Penicilin	29	3
1946	Streptomycin	3 800	11
1951	Penicilin	636 000	137
1951	Antibiotici kao dodaci za krmiva	236 000	17
1952	Antibiotici kao dodaci za krmiva	258 000	17
1953	Penicilin	756 000	58
1953	Antibiotici širokog spektra	417 000	137
1953	Streptomycin	375 000	35
1953	Antibiotici kao dodaci za krmiva	434 000	19
1954	Penicilin	860 000	63
1954	Streptomycin	494 000	40
1954	Antibiotici širokog spektra	440 000	150
1954	Antibiotici kao dodaci za krmiva	479 000	25
1954	Svi antibiotici	2 284 000	272

(Iz knjige H. S. Goldberg, Antibiotics, New York 1959).

Iz tabele 4 vidi se da je uspeh antibiotika bez presedana u proizvodnom, komercijalnom i ekonomskom pogledu, ali je njihov uspeh na medicinskom polju izazvao pravu revoluciju. Oni su izmenili sva tri aspekta medicine, kako kliniku tako terapiju i prognostiku. Sem toga, tok bolesti je skraćen, mnoge komplikacije se otklanjaju, smanjuju se patnje i bolovi bolesnika i znatno su sniženi troškovi lečenja. Dalje, otkriveni su novi prirodni spojevi i time se, da tako rečemo, razvilo plemenito takmičenje između biosinteze i kemijske sinteze. Rezultat tog je da se neki antibiotici, koji su se u početku proizvodili samo biosintetskim putem, danas proizvode i sintetski (kloramfenikol, cikloserin i dr.).

Opšti principi proizvodnje antibiotika. Antibiotici se mogu proizvoditi putem biosinteze i putem kemijske sinteze. Od komercijalnih antibiotika samo se kloramfenikol i cikloserin proizvode kemijskom sintezom a svi ostali se dobijaju putem biosinteze. Između te dve metode postoje još i polusinteze, kao na primer dobijanje tetraciklina hidrogenacijom iz klorotetraciklina ili dihidrostreptomocina iz streptomocina. Svi ostali antibiotici se proizvode fermentativnim putem. Čitav proces proizvodnje može se podeliti na nekoliko faza: a) fermentacija, b) filtracija, c) izolacija i d) finalna obrada antibiotika do farmaceutskih oblika leka.

Ključna faza proizvodnje je fermentacioni proces. Sojevi (aktinomicete bakterije ili gljive), otkriveni specijalnim metodama i izolirani u čistoj kulturi, inokuliraju se (cepe) na hranjive podloge i inkubiraju određeni period vremena na optimalnoj temperaturi u laboratoriji. Tako se radni mikroorganizam namnoži preko nekoliko generacija i dobija se inokulum (cepivo) za pogonski propagator odnosno prefermentor. U pogonskim uslovima submerznog uzgoja kulture rast mikroorganizma je stimuliran hranjivim sastojcima podloge, koja se aerira i meša. Tako se dobije pogonski inokulum za fermentor, u kojemu se odvija glavni proces, tj. biosinteza antibiotika. Posle završene fermentacije komina se filtrira i iz dobijenog filtrata, ili u nekim slučajevima iz biomase, pristupa se izolaciji antibiotika. Dobivena čista supstancija prevodi se na kraju u farmaceutske oblike i tako se dobija lek. Čitav proces proizvodnje odvija se pod određenim kontroliranim uslovima uz analitičko praćenje.

Ovo su bili osnovni principi, a sada će se opisati ponaosob svaka od faza koje su opšte za sve antibiotike.

Fermentacija. U početku ere penicilina fermentacija se provodila u površinskim uslovima uzgoja radnog organizma. Ova metoda je dala pozitivne rezultate, ali se sa vremenom pokazala neekonomičnom, jer je zahtevala veliki radni prostor, velik broj ljudi, a prinos i proizvedena količina antibiotika bili su mali. Od 1945 nju je zamenila submerzna metoda (dubinska), i to je bila prekretnica u industrijskoj proizvodnji antibiotika.

Fermentacija je najkompleksnija faza proizvodnje. Ona obuhvata mikrobiološke probleme (selekciju i čuvanje sojeva producenata antibiotika, studiju hranjivih podloga, njihovu sterilizaciju, pripremu inokuluma, mikrobiološku kontrolu procesa itd.), pro-

bleme konstrukcije fermentora, aeracije, merenja i regulacije procesa, dobijanja sterilnog uzduha i same biosinteze antibiotika. Biološki uslovi fermentacije zavisi su u prvom redu o soju-producentu antibiotika. Radni mikroorganizmi-producenti potiču najčešće iz rodova *Streptomyces*, *Eubacteriales* i *Fungi imperfecti*. Visoko aktivni sojevi su mahom prirodne ili veštački inducirane mutacije dobijene zračenjem ultraljubičastim, rendgenskim i gama-zracima ili pomoću kemijskih mutagenih agensa. Ovi sojevi su veoma varijabilni, jer su mahom heterogene prirode, kako po svojoj morfologiji tako i po svojim fiziološkim i biokemijskim osobinama. Obično jedna monokultura skriva u sebi nekoliko tipova kolonija i njihov međusobni odnos u procentima zavisan je o datim ekološkim uslovima uzgoja. Gotovo je pravilo da što je soj aktivniji utoliko je genetski nestabilniji.

Zbog pomenutih osobina, u proizvodnji antibiotika je naročito posvećena pažnja tehnici čuvanja kultura, kako bi se obezbedio kontinuitet proizvodnje i stalni prinos. Razrađen je čitav niz metoda za čuvanje kultura, a njihova primena je ovisna o vrsti radnog organizma. Ovde će se nabrojati samo nekoliko: a) uzgoj na kosom agaru i čuvanje na niskoj temperaturi do upotrebe; b) kultura prelivena sterilnim parafinskim uljem; c) čuvanje spora na sterilnoj zemlji ili pesku; d) čuvanje na prirodnim supstratima; e) metoda liofilizacije kultura.

Izborom jedne od navedenih metoda, čuvanjem soja sprečava se njegova degeneracija i obezbeđuje sigurnost u proizvodnji.

Sastav i priprema hranjivih podloga. Prema svojoj nameni, podloge se mogu podeliti na nekoliko tipova: podloge za selekciju i čuvanje soja, podloge za sporulaciju i umnažanje u cilju dobijanja inokuluma, kako u laboratoriji tako i u pogonu, i na kraju podloge za samu fermentaciju. Prve dve su većinom čvrste sa agarom, a druge dve su tekuće. U proizvodnji nekih antibiotika mogu se za sporulaciju koristiti i prirodni supstrati, kao zrna prosa, riže, raži itd. Uz izvore ugljika i dušika u podloge se obično dodaju razne anorganske soli, a u podlogama za fermentaciju tzv. prekursori (supstancije koje se inkorporiraju u molekulu pri biosintezi određenog antibiotika, kao fenilacetna kiselina pri biosintezi penicilina), zatim stimulatori i inhibitori. U nekim slučajevima, kad se mogu pojaviti fagi koji liziraju stanice naših radnih organizama, dodaju se u cilju predohrane protiv faga pojedine soli, kao natrijev citrat (u slučaju streptomocina). U većinu hranjivih podloga za fermentaciju antibiotika dodaje se u određenom postotku kalcijev karbonat radi puferovanja komine.

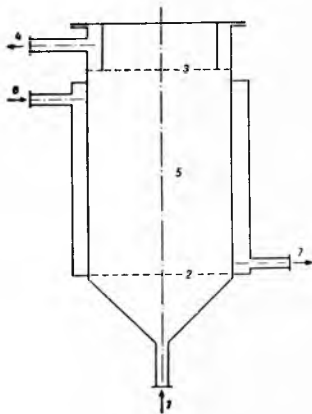
Najčešći izvori dušika u podlogama za fermentaciju jesu: corn steep liquor (tekućina od močenja kukuruza), sačma od soje i kikirikija i amonijevi spojevi u vidu anorganskih soli. Izvori ugljika su poli-, di- i monosaharidi. Uz ove glavne sirovine uvek se dodaju i elementi u mikro-količinama u cilju stimulacije rasta.

U pogonskim uslovima rada podloga se priprema i sterilizira ili u samim fermentorima ili posebno u specijalnoj aparaturi za kontinualnu (munjevitu) sterilizaciju podloge. Ova druga metoda je bolja jer manje oštećuje biokemijska svojstva sirovina i ekonomičnija je u odnosu na prvu sterilizaciju.

Postrojenje za fermentaciju. Oprema se sastoji iz nekoliko odvojenih sekcija. Najprije ima stanicu sa kompresorima za uzduh, dalje uređaj za dobivanje sterilnog uzduha i konačno posude u kojima se odvija prefermentacija i sama fermentacija (prefermentori i fermentori). Kako se radi o aerobnim fermentacijama, snabdevanje komine dovoljnom količinom uzduha, odnosno kisika, neobično je važan faktor za sam tok i uspeh fermentacije. Zavisno od kapaciteta, tj. volumena fermentora, upotrebljavaju se rotacioni, recipročni ili centrifugalni kompresori. Za velike kapacitete najčešće se upotrebljavaju centrifugalni kompresori. Oni su ekonomičniji, zauzimaju manje mesta i daju uzduh bez ulja.

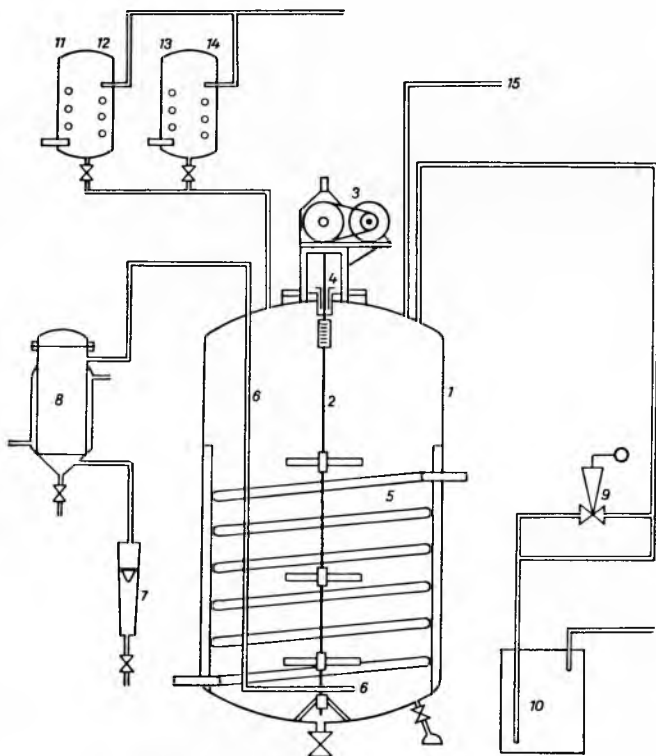
Proizvodnja sterilnog uzduha u fermentaciji antibiotika je operacija bitna za uspeh i ekonomičnost proizvodnje. Opisan je čitav niz metoda za dobijanje sterilnog uzduha, npr. putem elektrostatičke precipitacije čestica iz njega, sterilizacijom pomoću vodene pare, zračenjem ultraljubičastim zrakama, vođenjem uzduha preko usijanih kanala, filtracijom uzduha preko uglja i vlaknastih materija, kao vate, pamučne i staklene vune i vune od troske. U najnovije vreme opisana je i adiabatna metoda sterilizacije toplotom dobijenom od komprimiranja uzduha. U

praksi se najčešće primenjuju dve metode, i to filtracija uzduha preko granuliranog uglja i preko staklene vune ili vune od troske (sl. 1). Obično postoje dva glavna filtra i pored svakog pretfermentora, odnosno fermentora,



Sl. 1. Uzdušni filtar. 1 dovod komprimiranog uzduha, 2 i 3 perforirane ploče, 4 izlaz sterilnog uzduha, 5 prostor za staklenu vunu, 6 dovod vodene pare u plašt, 7 ispušćaj pare iz plašta

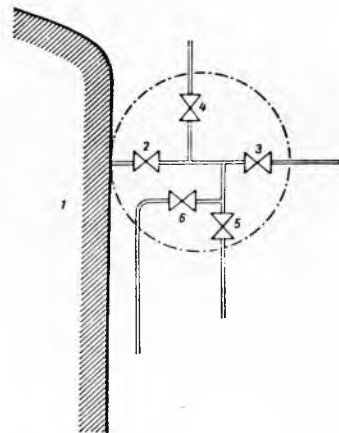
nom zmijačom za grejanje ili fermentacije. Zatim imaju cev sa raspršivačem za dovod sterilnog uzduha. Uz to sa strane postoje 2...4 razbijača, a svaki fermentor je opremljen nizom kontrolnih naprava kao što su: manometri za merenje pritiska, uređaj za merenje pH, naprava za dodavanje sredstva protiv pene, rotametri za merenje protoka uzduha, uređaj za automatsku regulaciju temperature sa pisačem itd. U nekim uređajima za fermentaciju nad fermentorima su montirane posebne posude iz kojih se u porcijama dodaje tokom fermentacije prekursor ili kiselina i alkalije radi regulisanja pH.



Sl. 2. Shema fermentora sa priključnim delovima. 1 fermentor, 2 mešalica, 3 elektromotor, 4 brtva, 5 zmija, 6 dovod uzduha sa raspršivačem, 7 rotametar za merenje protoka uzduha, 8 uzdušni filtar, 9 sigurnosni ventil za održavanje natpritiska uzduha u tanku, 10 posuda sa fenolnom otopinom, 11...14 posude za ulje, prekursor, kiselinu ili alkaliju za doterivanje pH u komini, 15 vod za inokulaciju

Volumen fermentora se kreće od 10 do 100 m³, a zapremina pretfermentora je obično 10...20 puta manja od zapremine fermentora.

Inokulacija kulture pretfermentora u fermentor vrši se razlikom pritiska u posudama preko transfer-voda koji je prethodno steriliziran. Sva armatura u fermentaciji postavlja se na sledećim principima: sterilni i nesterilni segmenti u dodiru sa kominom moraju biti snabdeveni izolacionom sekcijom (sl. 3), kako bi se sprečila kontaminacija; armature i veze moraju biti postavljene tako da se mogu nezavisno sterilizirati. Izbor ventila je od neobičnog značaja. Treba izbegavati izolirane džepove; posle sterilizacije svi delovi aparature kao i fermentori moraju biti pod pozitivnim pritiskom bilo sterilnog uzduha, bilo vodene pare ili komine.



Sl. 3. Izolaciona sekcija na fermentoru. 1 fermentor, 2 ispušćaj iz fermentora, 3 ispušćaj iz sekcije, 4 dovod vodene pare, 5 ispušćaj pare iz sekcije, 6 ventil za ispušćaj u kanal

Priprema inokuluma i fermentacija.

Za svaki pojedini antibiotik postoji specifičan način pripreme inokuluma, zavisno od radnog organizma i drugih varijabla. Obično se polazi od kulture koja se čuva prema opisanim metodama i najpre se cepi na krute hranjive podloge, tzv. kose agare, čiji sastav je ovisan od vrsti organizma. Cilj ovih kultura je da se namnože spore, odnosno stanice ako su posredi asporogene bakterije, da bi se posle određene vremenske inkubacije na optimalnoj temperaturi moglo preći na drugi stepen umnažanja kulture na tekućim podlogama. Tako nacepljene tekuće podloge u staklenim tikvicama tresu se na mučkalici rotacionog ili recipročnog tipa određeno vreme na optimalnoj temperaturi da bi se dobio vegetativni inokulum za pogonski propagator ili pretfermentor. Sve ove operacije izvode se pod aseptičnim uslovima rada kako ne bi došlo do kontaminacije u samom početku. Kada je konstatovano od strane mikrobiologa da je inokulum u redu, inokulira se propagator odnosno pretfermentor. Pretfermentacija traje 24...48 sati, zavisno od tehnologije dotičnog antibiotika. U nekim proizvodnjama antibiotika ima dva vegetativna rasta, kako u laboratoriju tako i u pogonu. Volumen inokuluma za fermentor iznosi 1...10%.

U fermentoru se odvija glavni proces. Do tada golim okom jedva vidljiva biomasa postaje vidljiva, a za nekoliko dana može da iznosi nekoliko tona ako se radi o velikim kapacitetima fermentora (100 m³).

Razlika između kemijske sinteze i biosinteze je priroda katalizatora. U biosintezi se radi o biološkim katalizatorima koji su vrlo kompleksni po svojoj prirodi i načinu delovanja. To su enzimi koje stvaraju mikroorganizmi tokom svog rasta na određenom hranjivom supstratu u prisustvu kisika. Zbog toga je neophodno ostvariti idealne uslove aeracije komine, jer mikroorganizmima može da koristi samo kisik otopljen u vodi.

U tim uslovima radni organizam stvara enormnu energiju potrebnu za oksidaciju ugljenih hidrata ili drugih organskih spojeva. Pomoću te energije mikroorganizam se razmnožava, sintetizira potrebne enzime, uklanja ekskrate i izaziva promene u komini. Analitičkom kontrolom prate se tokom fermentacije kemijske promene u komini u cilju praćenja procesa biosinteze antibiotika i radi određivanja momenta prekida same fermentacije. Iako je danas mnogo poznato o tome šta se zbiva u komini, u suštini još uvek ne mogu da se objasne mnoge biosinteze antibiotika. Vreme trajanja fermentacije varira od antibiotika do antibiotika i kreće se od 1½ do 6 dana. Do danas gotovo sve fermentacije antibiotika komercijalnih industrijskih procesa teku diskontinuirano, iako se u raznim institutima mnogo radi na savlađivanju semikontinualne i kontinualne fermentacije, što je san svih biotehnologa.

se mogu često i kombinovati. Tako se prvobitno antibiotik može ekstrahirati iz vodene faze u neko otapalo, a potom dalje taložiti i ponovo ekstrahirati itd., sve do same kristalizacije. Pri ekstrakciji se istovremeno i koncentrira antibiotik, jer se obično ekstrahira 3...5 delova filtrata kulture jednim delom otapala. Metoda za izolaciju odabire se prema kemijskim i fizikalnim svojstvima samog antibiotika i prema aparativnim mogućnostima, stepenu iskorištenja i ekonomičnosti samog postupka. Prva metoda, adsorpcija na aktivnom uglju, obično je prva laboratorijska i polupogonska metoda pri uvođenju nekog antibiotika. Ali ona se u pogonu većinom ne upotrebljava jer su iskorištenja slaba. Naime, često se događa da se antibiotik vrlo dobro adsorbira, ali se teško eluira i stoga je postotak iskorištenja vrlo malen.

Druga metoda se najčešće primenjuje u izolaciji antibiotika. Sama ekstrakcija se provodi centrifugama tipa Sharples, De Laval ili ekstraktorima tipa Podbielniak ili Luwesta. Ova se metoda npr. primenjuje u proizvodnji penicilina.

Metoda taloženja (precipitacije) temelji se na tome da pojedini antibiotici stvaraju soli ili kompleksne soli koje su u vodi netopljive. Ova metoda je aparativno vrlo jednostavna i primenjuje se naročito za tetraciklinske antibiotike.

Primena jonskih izmenjivača je novijeg datuma. Ova metoda je naročito dala lepe rezultate u proizvodnji streptomocina.

Finalna obrada antibiotika do farmaceutskih oblika. Kada je dobivena čista supstancija, ona se prevodi u odgovarajuće soli ili derivate antibiotika i posle tehničke kontrole obrađuje se u lekovite forme, te tako antibiotik postaje lek. Uobičajeno je da se za injekcije sterilni antibiotik puni u sterilne bočice pod sterilnim uslovima i tako daje na tržište. Preparati antibiotika za peroralnu upotrebu proizvode se u vidu tableta, dražeja ili se njima pune želatinozne kapsule. Oblici za lokalnu upotrebu su: masti, prašak za posipanje, supozitorija, konusi itd.

Osim za medicinske svrhe, antibiotik se priprema, zavisno od namene, u vidu koncentrata u pakovanjima po 1...5 kg i više. Ovi preparati su mahom smese antibiotika i izvesnih punila kao sojine sačme, glutena itd. Ako se radi o krmnim smesama, antibiotik se i ne mora izolirati, već se posle fermentacije upari cela komina i osuši zajedno sa micelijem, odnosno biomassom, i tako primenjuje kao dodatak krmnim smesama.

Analitičke metode u proizvodnji antibiotika. U cilju obezbeđenja kontinuiteta u proizvodnji antibiotika, radi izračunavanja procesa i obezbeđenja dobrog kvaliteta konačnog produkta, analitička kontrola mora biti striktno provedena u svim fazama procesa. U ovoj proizvodnji provodi se: a) kontrola sirovina, b) međufazna kontrola kako u fermentaciji tako i pri filtraciji i kemijskoj izolaciji, c) kontrola gotovog proizvoda.

a) *Kontrola sirovina.* Kako su sirovine vrlo raznolike, u mnogo slučajeva nisu dovoljne samo kemijske i fizikalne analize, nego se moraju provesti i biološke kontrole. Osobito to važi za sirovine koje se upotrebljavaju u fermentaciji. Od kvaliteta i ujednačenosti sirovina zavisi normativ proizvodnje i njen rentabilitet.

b) *Kontrola po fazama proizvodnje.* Ovde se razlikuju dve kontrole: tehnička kontrola aparature i analitičko praćenje pojedinih faza u samom procesu proizvodnje.

Analitičko praćenje fermentacije je neobično važno. Na temelju kemijskih promena u komini tokom fermentacije prati se tok biosinteze samog antibiotika, pH, utrošak šećera, celokupni, aminski i amonijačni dušik itd. Pored toga, mikroskopska i kulturelna kontrola komine svakih 6...12 sati putem uzoraka tokom fermentacije otkriva stanje biomase i eventualnu kontaminaciju. Na temelju tih analitičkih praćenja i prinosa antibiotika donosi se odluka o prekidu same fermentacije.

Tokom filtracije prati se postotak biomase i gubitak antibiotika pri toj operaciji.

U toku izolacije stalno se prati koncentracija antibiotika pri svim operacijama, kako bi se do finalne obrade moglo izračunati konačno iskorištenje antibiotika u odnosu na njegovu prvobitnu količinu u komini po završetku fermentacije. Prema vrsti antibiotika, iskorištenje iznosi obično 60...80 % računajući na prinos u komini.

c) *Kontrola gotovog produkta* podleže propisima farmakopeje. Ova kontrola je neobično važna i striktno se provodi u svim zemljama u specijalizovanim zavodima za kontrolu antibiotika.

Domaća proizvodnja antibiotika. U Jugoslaviji proizvodi penicilin »Galenika«, Beograd, a oksitetraciklin i klortetraciklin »Pliva«, Zagreb.

LIT.: H. W. Florey i saradn., Antibiotics, Vol. I., Oxford 1949. — A. S. Waksman, My life with the microbes, New York 1954. — A. Herold, i saradn., Antibiotika, Praha, 1957. — R. Steel, Biochemical engineering, London 1958. — Ф. Г. Гайзе, Лекции по антибиотикам, Москва 1959. — H. S. Goldberg, Antibiotics, New York 1959. — R. Brunner i G. Machek, Die Antibiotica, Bd. I/1, Bd. I/2, Nürnberg 1962. G. Tv.

ANTIMON, metal sivo-bele boje sa izrazito metalnim sjajem. Bio je poznat još alhemičarima, a njegove osobine i način dobijanja bili su opisani još u XVI v. Najviše se primenjuje u vidu raznih legura sa olovom, kalajem, bakrom i drugim metalima, — na što se troši oko 80% ukupne svetske proizvodnje antimona — a zatim u vidu hemijskih jedinjenja, dok se kao čist metal najmanje upotrebljava. Zbog primene u ratnoj industriji smatra se stratejskim metalom.

Tri hiljade godina pre naše ere mineral antimonit se upotrebljavao kao sredstvo za ulepšavanje, a u zemljama Bliskog i Srednjeg Istoka još se i danas upotrebljava u kozmetici. Metalurgiju antimona poznavali su još stari Vavilonci.

Antimona ima u celom svetu, ali industrijsko značenje ima manji broj nalazišta. U Evropi se antimon dobija u Francuskoj, Španiji, Portugaliji, Italiji, Mađarskoj, Čehoslovačkoj i Jugoslaviji. U Aziji su industrijska nalazišta antimonovih ruda u Kini, Indiji i Burmi. Najveće nalazište svetskog značaja je u Južnoj Kini, gde ruda sadrži 20...60% Sb. U Africi su nalazišta antimonovih ruda u Egiptu, Alžiru, Maroku i Južnoj Rodeziji. U Severnoj Americi nalaze se manja ležišta u Kanadi a znatna u Meksiku, gde ruda sadrži do 50% Sb. Skoro sav antimon proizveden u USA dobija se kao nusprodukat pri proizvodnji olova. U Južnoj Americi veća su nalazišta antimona u Boliviji.

Na području FNRJ otkrivene su antimonove rude u Sloveniji, Bosni, Srbiji i Makedoniji. Osim rudnog rejonu Lisa, svi ostali bili su poznati u Srednjem veku, a možda i ranije.

Prema sigurnim podacima, novo rudarstvo antimona počelo je u našoj zemlji kad i u ostaloj Evropi, tj. krajem XVIII v., a pred Drugi svetski rat Jugoslavija je proizvodila 40% od ukupne evropske proizvodnje antimona.

Najvažnija ležišta antimona u našoj zemlji nalaze se u Srbiji; Zajača kod Loznice s rudištima Kostajnik, Brasina i Stolice (danas u eksploataciji); Dobri Potok kod Krupnja (u eksploataciji do 1947); Ivanjica kod Užičke Požege, sa rudištima Lisa i Gliječ (u eksploataciji od 1935 do 1947). Sva ova rudišta imaju pretežno sulfidnu rudu sa nešto oksida. Izrazito sulfidno ležište je i Bujanovac (jugozapadno od Vranja) s bogatom rudom (~ 20% Sb), ali sa razmerno malim rezervama (bilo u eksploataciji do 1959). Pored ovih rudišta koja se eksploatišu ili su iscrpena, u novije vreme je i hromno rudište Lojane kod Kumanova (u Makedoniji) postalo proizvođač antimon-arsenove rude. U Makedoniji nekad su se eksploatisala i rudišta Nikuštak kod Kumanova i Alšar s antimonsko-arsenskom rudom koja sadržava preko 20% Sb + As, u Bosni Čemernica kod Fojnice a u Sloveniji Trojane. Sadržaj antimona u rudištima koja se danas eksploatišu relativno je nizak: kreće se od 3 do 5% Sb.

Prva peć za topljenje antimona sagrađena je u Krupnju 1898, a 1901 proradila je u Zajači topionica sa 3 peći za oksidaciju i 2 plamene peći za redukciju rude. Između dva rata sagrađena je topionica u Lisi. Topionica u Krupnju posle Drugoga svetskog rata nije nastavila rad, a topionica u Lisi obustavila je rad kad i rudnik, 1947. Danas radi jedino topionica antimona u Zajači i ona prerađuje također flotacijske koncentrate rudišta Lojane.

Proizvodnja antimona u rudi po rudištima u vremenu od 1880 do 1944 bila je ovakva:

Krupanjski rudnici 12 500 t, Zajački rudnici 8000 t, Alšar 4640 t, Trojane 4000 t, Lisa 1379 t, Bujanovac 1004 t, Čemernica 300 t. Ostala rudišta 500 t, ukupno: 32 323 t.

Od ove količine antimona u rudi, naše topionice su proizvele u obliku metala: krupanjska 8564 t, zajačka 5510 t, lisanska 1429 t, ukupno 15 503 t.

Fizičke i hemijske osobine. Specifična masa antimona iznosi 6,69 g/cm³, tačka topljenja mu je 630°C, tačka ključanja 1440°C. toplota topljenja 38,26 cal/g, specifična toplota 0,0493 cal/g°C. Koeficijent toplotnog rastezanja (linearni) iznosi 11,29 · 10⁻⁴/°C.