1. Patobulintas didelės CRM197 išeigos gamybos būdas, panaudojant genų inžinerijos būdu sukurtą *Corynebacterium diphtheriae* padermę, turinčią padidintą CRM197 geno kopijų skaičių, kur būdas apima padermės auginimą fermentacijos terpėje, iš kurios geležis nebuvo pašalinta, apimančioje daugiau nei 10 aminorūgščių, išskyrus tiroziną ir asparaginą, ir kurioje nėra gyvūninės kilmės komponentų, kur kaip anglies šaltinis nenaudojama maltozė.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur būdas apima terpės papildymą maistinėmis medžiagomis.

3. Būdas pagal 2 punktą, kur papildas su maistinėmis medžiagomis yra pagrįstas metabolinio srauto modeliu.

4. Būdas pagal 1 punktą, kur aminorūgštys yra pasirinktos iš alanino, arginino, asparto rūgšties, cisteino, glutamo rūgšties, glutamino, glicino, histidino, izoleucino, leucino, lizino, metionino, fenilalanino, prolino, serino, treonino, triptofano, valino ir jų druskų.

5. Būdas pagal 4 punktą, kur kiekviena aminorūgštis yra naudojama kiekiu nuo 0,05 iki 2 g/l.

6. Būdas pagal 1 punktą, kur fermentacijos terpėje yra fenilalanino, arginino ir kitų aminorūgščių derinys, kur fenilalanino ir arginino kiekis yra mažesnis nei 1 g/l.

7. Būdas pagal 2 punktą, kur maistinės medžiagos yra pasirinktos iš vitaminų, tokių kaip nikotino rūgštis, tiaminas, pantoteno rūgštis, biotinas, riboflavinas, folio rūgštis; pimelo rūgštis; fosfatas, azoto šaltinis ir metalų mikroelementai.

8. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur fermentacijos terpėje visiškai nėra gyvūninės kilmės komponentų.

9. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur fermentacijos terpė apima bazinę fermentacijos terpę, apimančią mielių ekstraktą, augalinės kilmės peptoną, kalio dihidrogenfosfatą (KH2PO4), triptofaną, gliukozę, *YC* pėdsakų druskos tirpalą.

10. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur būdas apima terpės papildymą gliukoze viso fermentacijos proceso metu.

11. Patobulintas CRM197 gamybos būdas, kur būdas apima:

i) genų inžinerijos būdu sukonstruotos *Corynebacterium diphtheriae* padermės, turinčios padidintą CRM197 geno kopijų skaičių, kultivavimą fermentacijos terpėje, iš kurios geležis nebuvo pašalinta, kurioje nėra gyvūninės kilmės komponentų, ir kuri apima bazinę terpę ir daugiau nei 10 aminorūgščių, pasirinktų iš alanino, arginino, asparto rūgšties, cisteino, glutamo rūgšties, glutamino, glicino, histidino, izoleucino, leucino, lizino, metionino, fenilalanino, prolino, serino, treonino, triptofano, valino ir jų druskų, ir

ii) terpės papildymą gliukoze ir maistinėmis medžiagomis, pagrįstą metabolinio srauto modeliu, kur kaip anglies šaltinis nenaudojama maltozė.

12. Patobulintas CRM197 gamybos būdas, kur būdas apima genų inžinerijos būdu sukonstruotos *Corynebacterium diphtheriae* padermės, turinčios padidintą CRM197 geno kopijų skaičių, kultivavimą fermentacijos terpėje, iš kurios geležis nebuvo pašalinta, kurioje nėra gyvūninės kilmės komponentų, ir kuri apima daugiau nei 10 aminorūgščių, išskyrus tiroziną ir asparaginą, ir terpės papildymą maistinėmis medžiagomis, pagrįstą metabolinio srauto modeliu, kur kiekviena aminorūgštis yra naudojama kiekiu nuo 0,05 iki 2 g/l, kur kaip anglies šaltinis nenaudojama maltozė.

13. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur fermentacija yra vykdoma temperatūroje tarp 30 ir 40 °C, ir pH vertei esant intervale nuo 7,0 iki 8,0, pageidautina nuo 7,4 iki 7,6.

14. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur gauta CRM197 išeiga yra didesnė negu 150 mg/l, 200 mg/l, 300 mg/l, 500 mg/l.

15. Konjuguotos vakcinos gamybos būdas, kuris apima polisacharidų iš *Salmonella typhi*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* konjugavimą su CRM197, paruoštu pagal bet kurį iš ankstesnių punktų.