



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ  
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

ASFENDIYAROV KAZAKH NATIONAL  
MEDICAL UNIVERSITY

# Получение хлортетрациклина



Приготовила: Жанисбекова М.

Проверила: Мухаметовна Г.

# План:

---

I. Введение

II. Основная часть тетрациклина

III. Получение тетрациклина

IV. Заключение

V. Использованная литература



В 1948 г. из почв штата Миссури Б. Дуггаром был выделен новый вид стрептомицета - *Streptomyces aureofaciens*, образующий антибиотик ауреомицин. Свое наименование ауреомицин получил по видовому названию продуцента этого антибиотика и золотистой окраске кристаллического продукта. Затем этому антибиотику, исходя из его химического строения, было дано общепринятое название - хлортетрациклин. В промышленности хлортетрациклин выпускается под названиями «биомицин», «ауреомицин» и «дуомицин».

# Streptomyces aureofaciens



*S. aureofaciens* - аэробный организм, хорошо развивающийся при температуре 26-28 °С как на твердых агаризованных, так и в ЖИДКИХ средах. Кроме хлортетрациклина этот организм в значительном количестве (до 0,5-0,7 мкг/мл) образует витамин B<sub>12</sub>, тетрациклин, а также некоторые другие антибиотические вещества.

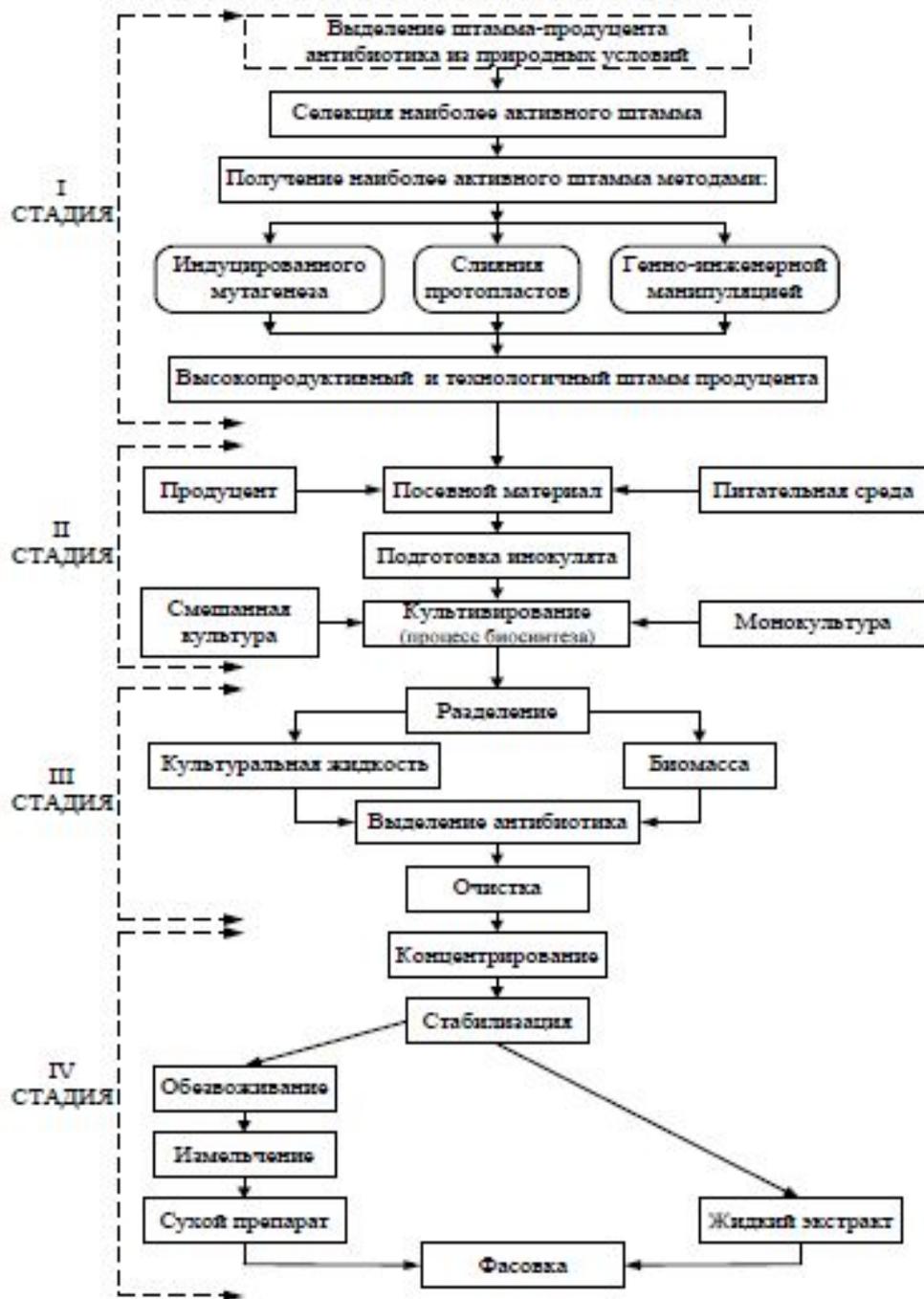
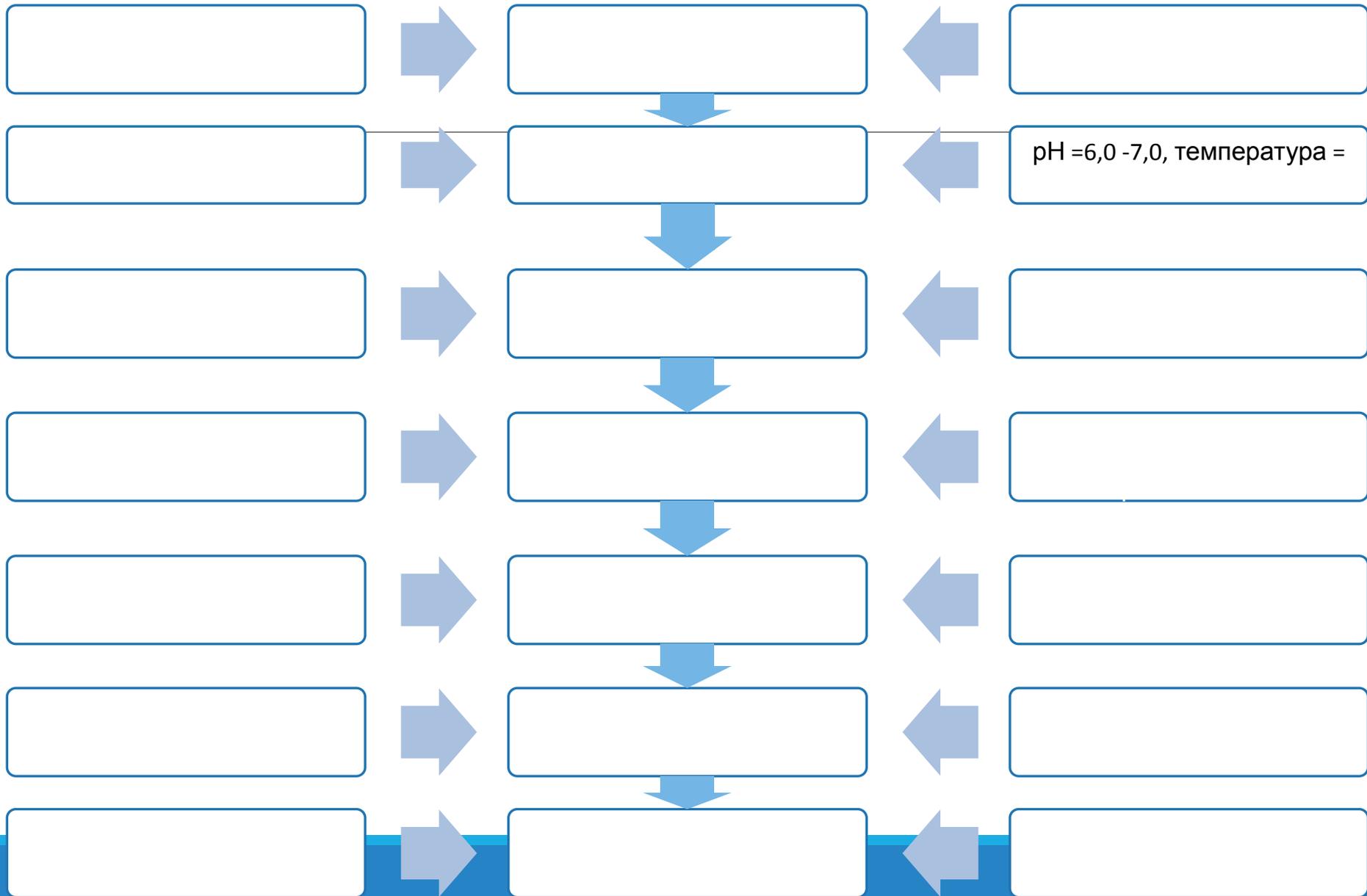


Схема получения антибиотиков в процессе микробного биосинтеза (по Н.Е. Егорову, 1994)

---

Хлортетрациклин был первым из выделенных тетрациклинов. В зависимости от свойств штамма в качестве источника энергии могут быть использованы различные углеводы, однако для промышленного производства представляют интерес лишь сахароза, крахмал и глюкоза. Максимальные выходы антибиотика достигаются в результате ограничения содержания неорганического азота в среде и заменой его сложными веществами биологического происхождения (мукой масличных семян, арахисом, копррой - ядром кокосового ореха).

# Технологическая схема производства хлортетрациклина



# Стадии получения хлортетрациклина

- 1 Подготовка проращенных спор *Streptomyces aureofaciens*.
- 2 Подготовка питательной среды и ее стерилизация
- 3 Стерилизация воздуха для аэрации
- 4 Процесс ферментации
- 5 Специальная обработка ферментационной массы, облегчающая отделение мицелия
- 6 Процесс отделения мицелия (фильтрование с фильтр-прессом)
- 7 Перекристаллизация
- 8 Упаковка (I, II), Маркировка

# Состав питательной среды

Компоненты	Состав, %
Крахмал	2-5
Сахароза	1-3
Мука из масличного семени	1-3
Мясные отходы	0.2-0.5
Кукурузный экстракт	0.2-1.0
Аммониевые соли	0.1-0.5
Известь	0.5
Поваренная соль	0.1-0.5

Также в среде необходимо присутствие катионов микроэлементов (Co, Si, Zn, Mn, Fe).

# Состав пассивного материала

---

## В процессе развития продуцента антибиотика в среде изменяется содержание аминокислот:

примерно к 15-му часу явно уменьшается масса основных аминокислот,

концентрация глутаминовой кислоты понижается незначительно

к 20-му часу наблюдается падение количества аспарагиновой кислоты

Интенсивный биосинтез антибиотика происходит после заметного падения содержания в среде основных аминокислот.

# Культивирование

---

При культивировании *S. aureofaciens* в среде с соевой мукой, кукурузным экстрактом и углеводами стимулирующее влияние 290 на выход хлортетрациклина оказывают отдельные аминокислоты. Наибольшее стимулирующее действие на биосинтез антибиотика оказывают валин, оксипролин и тирозин.

# Процесс ферментации

Ферментатор из нержавеющей стали

---

Среда должна аэрироваться в течении 4 дней

Препарат осаждают с добавлением извести до рН 8,8

Отфильтровывается на фильтр-прессе

Экстрагируется разбавленной кислотой и очищается посредством фракционного осаждения

После перекристаллизации можно получить продукт, достигающий 98 % чистоты

# Заключение

---

Тетрациклины были открыты в ходе поиска вырабатывающих антибиотики микроорганизмов в образцах почвы, взятых в ратных частях света. Первый препарат этой группы, хлортетрациклин появился в 1948 г. Тетрациклины оказались активными в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий, риккетсий и хламидий. Они быстро завоевали популярность как антибиотики широкого спектра действия, и после соответствующих исследований, в которых были определены их антимикробная активность *in vitro* эффективность в экспериментах на животных и фармакологические свойства, тетрациклины стали широко применять в клинической практике.

Хотя отдельные тетрациклины, применяемые в настоящее время в США, различаются по своим свойствам, сходство этих препаратов позволяет рассматривать их как единую группу.

# Материальный баланс

---

Выход стрептомицина при извлечения стрептомицина из культуральной жидкости 5,0 %

Выход стрептомицина при извлечения стрептомицина из мицелия 4,0 %

Потеря массы при высушивании 4,5-7,0%

Потеря массы при бактериальной фильтрации 3,3-7,2%

Потеря массы при измельчении 5,8-8,2%  $V(\text{к.ж.}) = 240 \text{ л.}$   
 $m(\text{мицелии}) = 24\text{кг.}$   $m_{\text{стр ж.}} = 240 \times 5 \frac{100}{100} = 12\text{кг}$   $m(\text{стр т.}) = 24 \times 4 \frac{100}{100} = 0,96\text{кг}$   
 $m_{\text{стр1}} = 12 + 0,96 = 12,96\text{кг}$   $m(\text{потеря при бак фильтр}) = 12,96 \times 7 \frac{100}{100} = 0,9072\text{кг}$   
 $m(\text{потеря при высушивании}) = (12,96 - 0,9072) \times 5 \frac{100}{100} = 0,6026\text{кг}$   
 $m(\text{потеря при измельчении}) = 12,96 - 0,9072 - 0,6026 \times 8 \frac{100}{100} = 0,9160\text{кг}$   
 $m_{\text{стр2}} = 12,96 - 0,9072 - 0,6026 - 0,916 = 10,5342\text{кг}$   
 $12 + 0,96 = 10,5342 + 0,9072 + 0,6026 + 0,9160$

# Использованная литература

---

1) <http://www.likar.info/lekarstva/Tetratsiklina-gidrohlorid/>

2)

<http://chem21.info/page/109070243027015207195039071130204014058181178204/>

3) Ю.М. Краснопольский, Н.Ф. Клещев «Фармацевтическая биотехнология: производство биологически активных веществ», часть 1, Харьков, НТУ «ХПИ», 2012 г.

4) И.В. Тихонов Биотехнология – М.: Гиорд, 2008.

5) Катлинский А.В., Сазыкин Ю.О., Орехов С.Н., Чакалева И.И. «Биотехнология» Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова 2005 г