

Колонии штамма Str. fradiae выращивают в течение 8-10 сут. на агаризованной среде. Культуру на косяках выращивают при 29°C в течение 10-12 сут. Культурой с косяков засевают колбы объемом 750 мл. Инокулят выращивают при t =29°C в течение 48 ч на качалке, имеющей 220 об./мин. 5% инокулята переносят в колбы с ферментационной средой состава, мас. %:

- рыбная мука 2,0;
- меласса 2,0;
- крахмал 1,5;
- однозамещенный фосфорнокислый аммоний 0,02;
- хлористый натрий 0,2;
- сернокислый магний 0,2;
- мел 0,3;
- соевое масло по 2 мл в каждую колбу,
- водопроводная вода до 100 мл.

- Ферментацию проводят при аэрации  
 $1\text{ м}^3/\text{м}^3$  \*мин. и  $t = 29^\circ\text{C}$ .
- Количество тилозина определяют микробиологическим методом диффузии в агар с использованием в качестве тест-культуры  
*Bac. subtilis*.
- Через 160 ч ферментации в среде накапливается антибиотик тилозин.

# Технология получения препаратов тетрациклина

- Для с/х выпускают препараты на основе 7-хлортетрациклина ( $C_{22}H_{23}ClN_2O_8$ ) и 8-окситетрациклина ( $C_{22}H_{24}N_2O_9$ ).

Это амфотерные соединения, способные образовывать соли с кислотами и основаниями, плохо растворимы в водных р-рах в интервале рН от 4,5 до 7,5, но хорошо растворимы при рН 2,0 и выше 8,0.

Неустойчивы к воздействию окислителей, в т. ч. и кислорода воздуха.

Промышленные продуценты

хлортетрациклина штаммы *Actinomyces*

*aureofaciens*, а окситетрациклина – *Actinomyces*

- Выпускают кормовые препараты хлортетрациклина в виде:

- биовита-20, биовита-40, биовита-80,

содержание соответственно чистого антибиотика 20,40, 80 г в 1 кг препарата и одновременно 3,5,8 мкг витамина В<sub>12</sub> в 1г препарата.

По внешнему виду - однородный порошок от светло-коричневого до коричневого цвета.

Препараты содержат микроэлементы, белок, жиры и минеральные соли.

При введении биовита в рационы в количестве 15-20г антибиотика на 1 т корма прирост в массе животных увеличивается на 30%, а расход кормов в среднем снижается на 5-10%.

- Окситетрациклин для животных выпускается в форме терравита Р (растворимый) и терравита К (кормовой).

Препараты терравит-5, терравит-10, терравит-50 представляют собой однородный порошок светло-коричневого цвета с горьким вкусом и плесневым запахом, содержащий соответственно 5, 10, 50 г чистого антибиотика в 1 кг препарата.

Препарат терравит Р-20 – обладает активностью 20 ед./мг; терравит Р-40 – обладает активностью 40 ед./мг; терравит К-40 – содержащий антибиотика до 40 ед./мг.

Помимо антибиотика в состав препаратов входит витамин В<sub>12</sub>, однако содержание его не

- При введении 15-20 г антибиотика на 1т корма привес животных увеличивается на 10-15%, одновременно в такой же степени снижаются затраты корма.
- Терравит -5, -10, -50 и К-40 применяется совместно с концентрированными кормами для тех же целей, что и биовит.
- Телятам и поросятам терравит-Р дают в виде водных р-ров или растворенным в молоке.

## Биосинтез окситетрациклина

Посевной материал – в виде спор со сроком хранения до 3 мес. при  $t=4-6$  °С. Его размножают при  $t=26-28$  °С в три генерации.,  $t = 2-3$  сут.

Культуру продуцента *Actinomyces rimosus* дважды размножают в колбах на  $750 \text{ см}^3$  с  $200 \text{ см}^3$  питательной среды на качалке (160-180 об./мин.), затем в посевном аппарате.

Засев посевных аппаратов -  $700 \text{ см}^3$  на  $1 \text{ м}^3$  аэрируемой питательной среды (расход воздуха  $1 \text{ м}^3 / \text{ м}^3 \cdot \text{мин.}$ )

- Питательная среда для выращивания продуцента, %:

- Кукурузная мука – 6,0
- Кукурузный экстракт – 1,5
- Сульфат аммония - 0,6
- Хлорид натрия - 0,4
- Мел - 0,8
- Вода - остальное
- Для основной ферментации среда того же состава с внесением



- Для основной ферментации среда того же состава с внесением  $Co$   $1г/м^3$  среды.
- Доза посевного материала 10-15% от объема среды. Параметры те же, что при выращивании пос.материала.
- Строгое соблюдение асептических условий.
- Коэффициент заполнения ферментера 0,5, т.к. сильное пенообразование. Подается стерильный синтетический пеногаситель.
- Контроль процесса по рН, температуре и аэрации. Полное время биосинтеза  $t=100-120ч.$ , при  $t=26-28\text{ }^{\circ}C$ .

• К.ж., содержащую до 4,5% АСВ, направляют на вакуум-выпаривание при  $t=50-60^{\circ}\text{C}$  до содержания АСВ 12-15%. Затем на распылительную сушилку и высушиваются при  $t_{\text{вх.}}=160-200^{\circ}\text{C}$  и  $t_{\text{вых.}}=70-80^{\circ}\text{C}$ .

• В некоторых случаях сушку к.ж. проводят с наполнителем (свекловичный жом  $250 \text{ кг/м}^3$  к.ж.), но при этом сушка на вальцово-ленточной сушилке или на сушилке с псевдокипящим слоем.

• Препараты терравит -5, -10, -50 представляют собой высушенную к.ж., полученную в результате выращивания продуцента *Actinomyces rimosus* и стандартизованную по

- Препарат терравит Р – это высушенный на распылительной сушилке фильтрат к.ж., а высушенный осадок после фильтрации является основой для производства препарата терравит К.
- Стандартизацию препаратов терравит проводят свекловичным жомом или кукурузной мукой.
- Готовые препараты расфасовывают в бумажные мешки по 20 кг, хранят в темных помещениях при температуре не выше 20 °С и относительной влажности не более 75%. Срок годности препаратов до 6

- При производстве биовита споровый материал выращивают на пшене. Его активность не должна быть менее 3000 ед./см<sup>3</sup>.
- Посевной материал размножают в колбах (1-2 генерации) при t=26-28 °С в течение 24-30ч. на среде%:
  - Зерно-картофельная барда - 40,0
  - Кукурузный экстракт - 3,0
  - Мука - 3,0
- Доводят pH среды до 6,7-6,9 30%-ным раствором едкого натра.
- Для засева посевного аппарата 0,7 дм<sup>3</sup> посевного материала.

Культивирование при t=27-28 °C в течение 30-40ч. при перемешивании, аэрации и добавлении пеногасителя.

Биосинтез хлортетрациклина в ферментерах на среде, %:

- Зерно-картофельная барда - 10,0
- Мука (крахмальность 51%) - 5,0
- Аммония нитрат - 0,7
- Мел - 0,5
- Натрия хлорид - 0,3
- Кобальта хлорид - 0,0001
- Пеногаситель - до 0,2

В качестве предшественника 0,0001% роданистого бензила.

Перед началом культивирования значение рН на уровне 6,6-6,7. Культивирование при перемешивании

- Переработку к.ж. проводят одним из 2-х способов:

1. К.Ж. с АСВ около 3,0% направляют на вакуум-выпаривание до АСВ 10-12%.

К концентрату добавляют консервант-пиросульфат натрия 2-3 кг/м<sup>3</sup> к.ж. и высушивают на распылительной сушилке.

Если содержание антибиотика более, чем в ТУ (обычно 90-150 г/кг), то продукт стандартизируют наполнителем (тонкоизмельченные отруби, муку обезжиренную - кукурузную или соевую, либо свекловичный жом).

2. К.ж. в сборнике обрабатывают р-ром гашеной извести с целью перевода растворимого хлортетрациклина в осадок в виде соли кальция.

- Осадок – на фильтр-пресс и выгружают в бункер и с помощью шнекоразгрузочного механизма – на грануляцию, а затем – на сушку.

- высушенные гранулы по трубопроводу пневмотранспортом собирают в сборник, а затем на стадию дробления и измельчения.

Продукт стандартизуют и расфасовывают по 10-20 кг в двухслойные бумажные мешки, помещенные в бязевые.

- Хранят в затемненных помещениях при температуре не выше 25 °С.
- Срок хранения биовита-20 до 6 мес., биовита-40 и -80 – год со дня выработки.

## Технология получения препаратов бацитрацина

- Кормовые препараты антибиотика бацитрацина, имеющие название бацилихины, представляют собой высушенную к.ж., полученную в результате глубинного выращивания продуцента *Bac. licheniformis*, содержащую цинкбацитрацины и различные биологически активные вещества.
- Бацитрацины – полипептидные антибиотики, среди которых выделено 10 индивидуальных форм: А, А<sub>1</sub>, В, С, D, Е, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub> и G.
- Готовый препарат на основе бацитрацина на 37% представлен бацитрацином А, суммарная формула C<sub>66</sub>H<sub>108</sub>N<sub>17</sub>O<sub>16</sub>. Полипептид бацитрацин А состоит из 10 остатков аминокислот.



- Кормовые препараты бацитрацина выпускаются под названиями: бацилихин-10, бацилихин-20, бацилихин-30 и содержат соответственно 10, 20, 30 г чистой цинковой соли антибиотика в 1 г препарата.
- Готовый продукт – гигроскопичный порошок от серовато-белого до светло-коричневого цвета, горький на вкус. Обладает высокой антибиоти-ческой активностью от 45 до 74 ед./мг (1 мг должен содержать не менее 42 ед.) против грамположительных аэробных и анаэробных бактерий.
- Проявляет синергические действия с другими антибиотиками (с хлортетрациклином).

- Добавка от 5 до 15г чистого антибиотика на 1т корма для животных и птицы повышает привесы на 15-17% и снижает затраты корма и падеж молодняка на 5-10%.
- Бацитрацины получают при глубинном или поверхностном росте бактерий на средах, содержащих глюкозу, лактат аммония и неорганические соли или соевую муку и глюкозу.
- Исходная культура продуцента в виде спор поступает на размножение в колбы, а затем в посевной аппарат на среде состава, %:
  - Крахмал -1,8
  - Мука соевая - 7,5
  - Карбонд оксид кальция – 0,02
  - Сульфат аммония - 0,2.
- Длительность получения посевного материала 16-18ч. на стадии.

- Ферментация при температуре 37 °С в течение 30-32ч на среде, %:

- Крахмал -2,0

- Сульфат магния - 0,33

- Мука соевая - 7,5

- Карбонд оксид кальция – 1,0

- Процесс получения посевного материала и основной ферментации в условиях аэрации 1м<sup>3</sup>/м<sup>3</sup>\*мин. И перемешивания при внесении пеногасителя 0,2%. Активность в к.ж. 4000 ед./см<sup>3</sup>. Образующийся бацитрацин на 85% локализуется в растворе, а оставшиеся 15% находятся в спорах продуцента.

- При температуре 18-20 °С сохраняют свою активность до 2-х лет препараты.

- Гарантийный срок хранения препаратов бацилихина – 1год.