8-10 сут. на агаризованной среде. <u>Культуру на косяках</u> выращивают при 29°С в течение 10-12 сут. Культурой с косяков засевают колбы объемом 750 мл. <u>Инокулят</u>

Колонии штамма Str. fradiae выращивают в течение

косяков засевают колоы объемом 750 мл. <u>инокулят</u> выращивают <u>при t =29°C в течение 48 ч на качалке, имеющей 220 об./мин. 5%</u> 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;
- cehuo
- мел 0,3; - соевое масло по 2 мл в каждую колбу
- соевое масло по 2 мл в каждую колбу, - водопроводная вода до 100 мл.

- Ферментацию проводят при аэрации
 1м³/м³ *мин. и t = 29°С.
- Количество тилозина определяют микробиологическим методом диффузии в агар с использованием в качестве тест-культуры
 - <u>Bac. subtilis</u> .
- Через <u>160 ч</u> ферментации в среде накапливается антибиотик <u>тилозин.</u>

<u>Технология получения препаратов</u> <u>тетрациклина</u>

• Для с/х выпускают препараты на основе 7-хлортетрациклина ($C_{22}H_{23}CIN_2O_8$) и 8-окситетрациклина ($C_{22}H_{24}N_2O_9$).

Это амфотерные соединения, способные образовывать соли с кислотами и основаниями, плохо растворимы в водных ррах 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 <u>Actinomyces</u> aurefasiens, 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 B_{12} в 1г препарата.
- <u>По внешнему виду</u> однородный порошок от светло-коричневого до коричневого цвета.
- Препараты содержат микроэлементы, белок, жиры и минеральные соли.
- При введении биовита в рационы в количестве <u>15-20г антибиотика на 1 т корма</u> прирост в массе животных увеличивается <u>на 30%</u>, а расход кормов в среднем снижается <u>на 5-10%</u>.

• Окситетрациклин для животных выпускается в форме <u>терравита Р</u> (растворимый) и <u>терравита К</u> (кормовой).

Препараты <u>терравит-5, терравит-10,</u> <u>терравит-50</u> 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 <u>витамин В</u>₁₂, однако содержание его не

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

Биосинтез окситетрациклина

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

Культуру продуцента <u>Actinomyces rimosus</u> дважды размножают в колбах на 750 см³ с 200 см³ питательной среды на качалке (160-180 об./мин.), затем в посевном аппарате.

Засев посевных аппаратов -700 см³ на 1 м³ аэрируемой питательной среды (расход воздуха 1м³/ м³*мин.)

- <u>Питательная среда для выращивания</u> <u>продуцента, %:</u>
- 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 Со 1г/ м³ среды.
- <u>Доза посевного материала 10-15%</u> от объема среды. Параметры те же, что при выращивании пос.материала.
- Строгое соблюдение асептических условий.
- <u>Коэффициент заполнения ферментера 0,5,</u> т.к. сильное пенообразование. Подается стерильный синтетический пеногаситель.
- Контроль процесса по pH, температуре и аэрации. Полное время биосинтеза т=100-120ч., при t=26-28 ^oC.

- •К.ж., содержащую до 4,5% ACB, направляют на вакуум-выпаривание при t=50-60 до содержания ACB 12-15%. Затем на распылительную сушилку и высушиватся при t=160-200 °C и t=10-80 °C.
- •В некоторых случаях сушку к.ж. проводят с наполнителем (свекловичный жом 250 кг/м³ к.ж., но при этом сушка на вальцово-ленточной сушилке или на сушилке с псевдокипящим слоем.
- •Препараты <u>терравит -5, -10, -50</u> 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.
- <u>Стандартизацию</u> препаратов терравит проводят <u>свекловичным жомом или кукурузной мукой</u>.
- 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 <u>биовита</u> споровый материал выращивают <u>на пшене</u>. Его активность не должна быть менее <u>3000 ед./см³.</u>
- Посевной материал размножают в колбах (1-2 генерации) при t=26-28

 ²C

 в течение
 24-30ч. на среде%:
- Зерно-картофельная барда 40,0
- Кукурузный экстракт 3,0
- Мука 3,0
- Доводят <u>pH среды до 6,7-6,9</u> 30%-ным раствором едкого натра.
- Для засева <u>посевного аппарата 0,7 дм³</u> посевного материала.

Культивирование при <u>t=27-28 ºC</u> в течение <u>30-40ч</u>. при перемешивании, аэрации и <u>добавлении</u> <u>пеногасителя</u>.

<u>Биосинтез хлортетрациклина в ферментерах на</u> <u>среде, %:</u>

- Зерно-картофельная барда 10,0
- Мука (крахмальность 51%) 5,0
 - $\Delta_{MMODIAG} = 0.7$
- Аммония нитрат 0,7 - Мел - 0,5

бензила.

- Натрия хлорид 0,3
- Кобальта хлорид 0,0001
- Пеногаситель до 0,2 В качестве предшественника 0,0001% роданистого

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

- Переработку к.ж. проводят одним из 2-х способов:
- 1. <u>К.Ж. с АСВ около 3,0%</u> направляют на вакуум-выпаривание до АСВ 10-12%.
- К концентрату добавляют консервантпиросульфат натрия 2-3 кг/м³ к.ж. и высушивают на распыли-тельной сушилке.
- Если содержание антибиотика более, чем в ТУ (обычно 90-150 г/кг), то продукт стандартизируют наполнителем (тонкоизмельчен-ные 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.
- <u>Осадок</u> на фильтр-пресс и выгружают в бункер и с помощью шнекоразгрузочного механизма на грануляцию, а затем на сушку.
- высушенные <u>гранулы</u> по трубопроводу пневмотранспортом собирают в сборник, а затем на стадию дробления и измельчения.

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

- <u>Хранят</u> в затемненных помещениях при температуре <u>не выше 25 °C</u>.
- Срок хранения биовита-20 до <u>6 мес.,</u>
 <u>биовита-40 и -80 год со дня выработки.</u>

Технология получения препаратов бацитрацина

- Кормовые препараты антибиотика бацитрацина, имеющие <u>название бацилихины</u>, представляют собой высушенную к.ж., полученную в результате <u>глубинного выращивания</u> продуцента <u>Вас. licheniformis</u>, содержащую <u>цинкбацитрацины</u> и различные биологически активные вещества.
- <u>Бацитрацины</u> полипептидные антибиотики, среди которых выделено 10 индивидуальных форм: A, A₁, B, C, D, E, F₁, F₂, F₃ и G.
- Готовый препарат на основе бацитрацина на <u>37%</u> представлен <u>бацитрацином А</u>, суммарная формула С₆₆Н₁₀₈N₁₇О₁₆. Полипептид бацитрацин A состоит из <u>10</u> остатков аминокислот.

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

- Добавка от <u>5 до 15г</u> чистого антибиотика на 1т корма для животных и птицы повышает привесы <u>на 15-17%</u> и снижает затраты корма и падеж молодняка на 5-10%.
- <u>Бацитрацины</u> 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
- Карбоксид кальция 0,02
- Сульфат аммония 0,2.
- Длительность получения посевного материала <u>16-18ч.</u> на стадии.

- Ферментация при температуре <u>37 °С</u>в течение <u>30-32ч</u> на среде, %:
- Крахмал -2,0
- Сульфат магния 0,33
- Мука соевая 7,5
- Карбоксид кальция 1,0
- •Процесс получения посевного материала и основной ферментации в условиях <u>аэрации 1м³/м³*мин</u>. И перемешивания при внесении пеногасителя <u>0,2%</u>. <u>Активность в к.ж. 4000 ед./см³</u>. Образующийся <u>бацитрацин на 85%</u> локализуется в растворе, а оставшиеся <u>15%</u> находятся <u>в спорах</u> продуцента.
- <u>При</u> температуре <u>18-20 ^оС</u> сохраняют свою активность до 2-х лет препараты.
- •Гарантийный <u>срок хранения</u> препаратов <u>бацилихина</u> 1год.