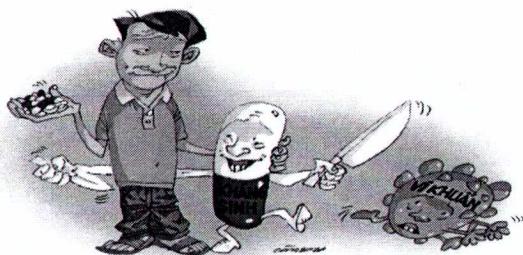


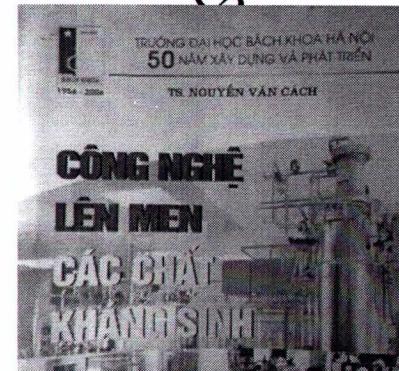
CÔNG NGHỆ LÊN MEN SẢN XUẤT CHẤT KHÁNG SINH



Nội dung chương trình

1. Đại cương về chất kháng sinh
2. Chất kháng sinh kháng vi khuẩn
 - Họ beta-lactam: penicillin, cephalosporin, axit clavulanic
 - Họ aminoglycosid
 - Tetracycline
 - Cloramphenicol
3. Chất kháng sinh kháng nấm
4. Chất kháng sinh điều trị ung thư
5. Kháng sinh peptid
6. Xu thế phát triển của CN SX CKS

Tài liệu



Kiểm tra

- 01 Kiểm tra giữa kỳ: trọng số 03
- 01 Kiểm tra cuối kỳ: trọng số 0.7
- Làm tiểu luận: cộng 1-2 điểm, có thể miễn thi nếu đạt chất lượng tốt
- Thi sử dụng tài liệu hoặc không sử dụng tài liệu? (sinh viên biểu quyết)

CÔNG NGHỆ LÊN MEN SẢN XUẤT CHẤT KHÁNG SINH

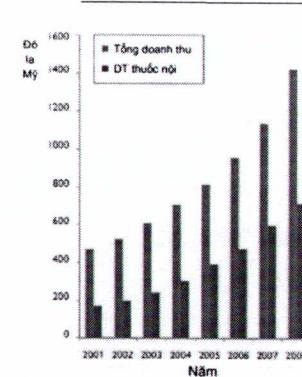
Nội dung (01)

1. Đại cương về chất kháng sinh
 - a. Sản xuất kháng sinh tại Việt Nam
 - b. Định nghĩa CKS
 - c. Lịch sử ra đời và phát triển
 - d. Phân loại CKS
 - e. Đặc tính CKS
2. Đặc tính sinh học
3. Hiện tượng kháng thuốc
 - a. Hiện tượng kháng thuốc
 - b. Hội chứng loạn khuẩn điều trị
2. Chất kháng sinh kháng vi khuẩn

Nội dung (02)

3. Hiện tượng kháng thuốc
 - a. Hiện tượng kháng thuốc
 - b. Hội chứng loạn khuẩn điều trị
4. Điều chỉnh sinh tổng hợp chất KS
 - a. Tuyển chọn chủng
 - b. Tối ưu hóa TP môi trường, điều kiện lên men
5. Ứng dụng của CKS

SX CKS tại Việt Nam



có 93 doanh nghiệp trong nước sản xuất dược phẩm.
 - 53 cơ sở đạt tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc của Tổ chức Y tế thế giới (GMP – WHO)
 - 24 cơ sở đạt tiêu chuẩn GMP – ASEAN

SX CKS tại Việt Nam



- ☞ Mekophar sản xuất Amoxillin và Ampicillin với công suất 450 tấn/năm (năm 2009 sx 100 tấn Amoxillin - nhu cầu trong nước là 490 tấn)
<http://www.baomoi.com/San-xuat-nguyen-lieu-thuoc-khang-sinh-Phap-phu-tim-dau-ra/45/470532>
- ☞ ICA pharmaceutical SX CKS Caricin điều trị tai mũi họng <http://vietbao.vn/Suc-khoe/San-xuat-thanh-cong-khang-sinh-the-he-moi/20036135/24>
- ☞ Chương trình KHCN QG phát triển CN hóa dược - cefaclo

Chất kháng sinh



- ☞ Thuật ngữ CKS đưa ra năm 1877 bởi Paster và Joubert



Bệnh than

Bacillus anthracis

CHẤT KHÁNG SINH ?



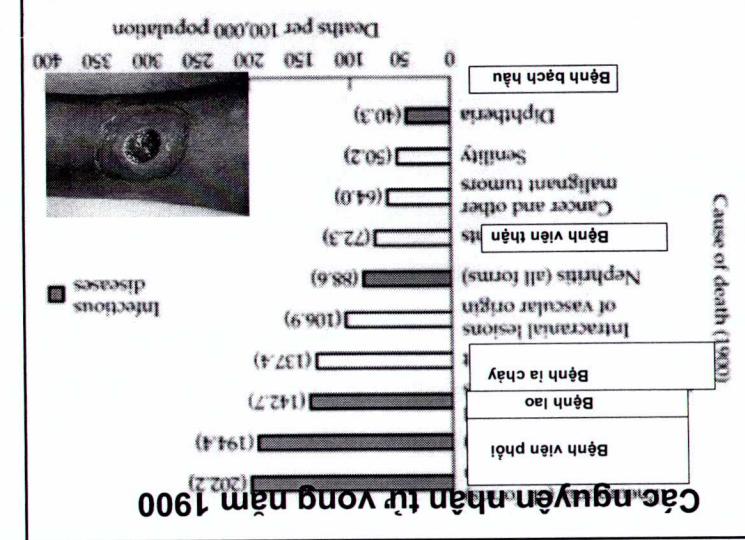
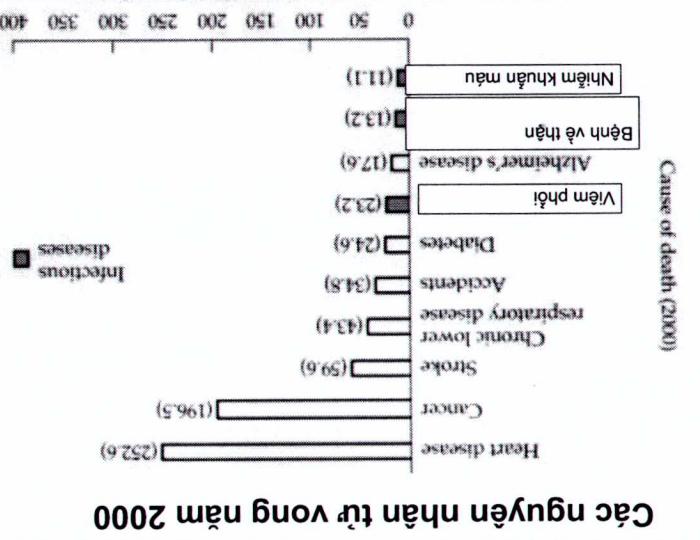
☞ “A chemical substance derived from microorganisms which has the capacity of inhibiting growth, and even destroying, other organisms in dilute solution”,
Selma Waskman, 1942

- Chất hoá học có bản chất xác định, không có bản chất enzyme, có nguồn gốc sinh học (trong đó phổ biến nhất từ vi sinh vật),
- với đặc tính là ngay ở nồng độ thấp (hoặc rất thấp) đã có khả năng ức chế mạnh mẽ hoặc tiêu diệt được các vi sinh vật gây bệnh mà vẫn đảm bảo an toàn cho người hoặc động vật được điều trị

Nguyễn Văn Cánh, 2004.

Một trong những tháng tuy lòn của năm
học kỳ 20

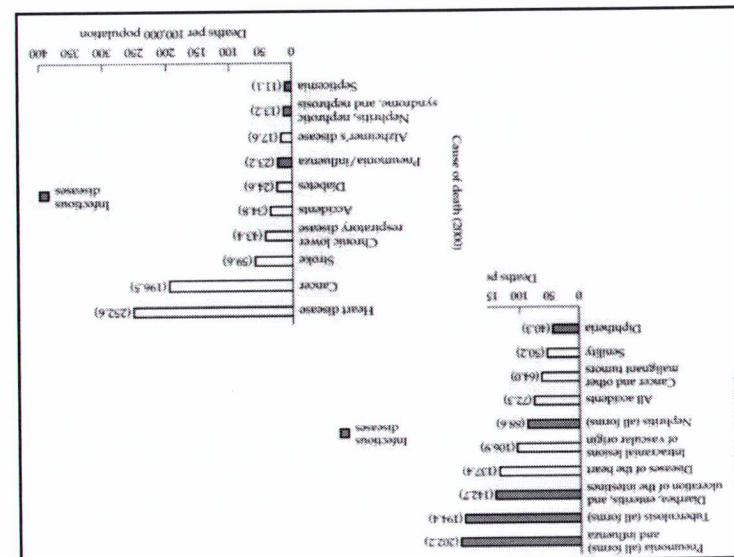
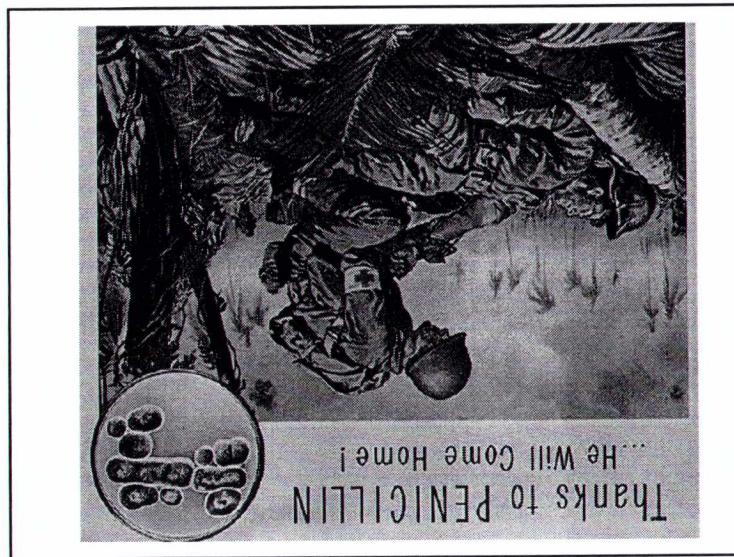
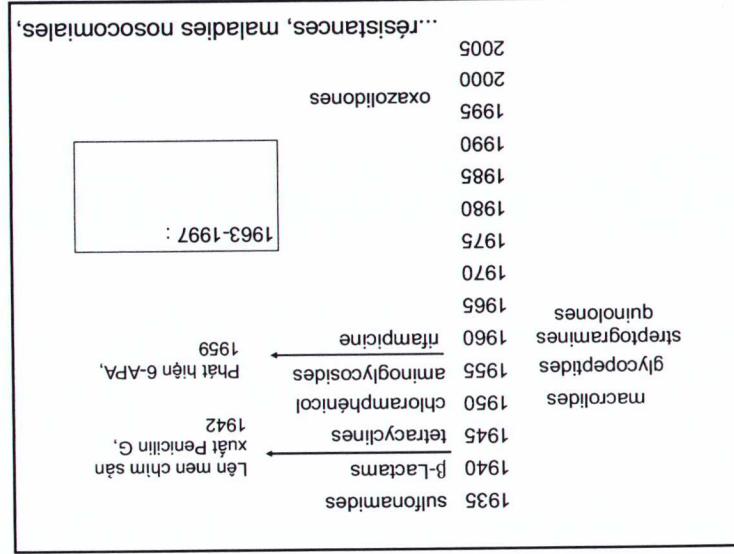
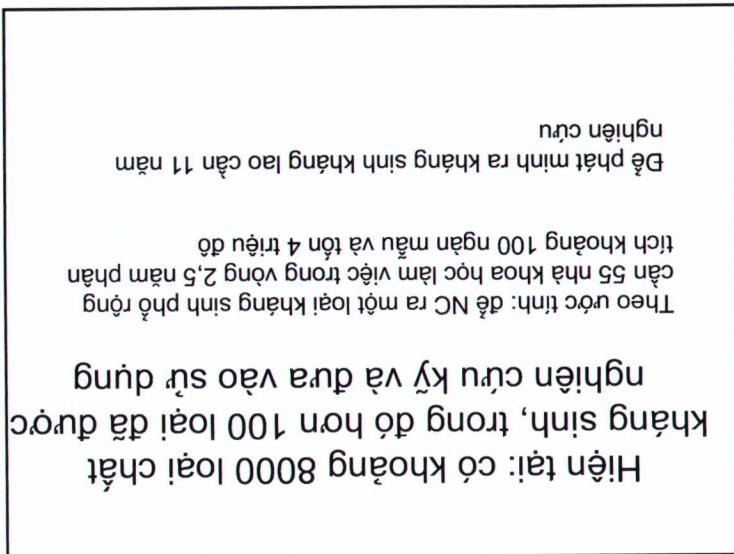
Chất khang sinh



Chất khang sinh hoặc kháng nam

Chất khang sinh

Phản biêt



Phân loại chất kháng sinh

☞ Nguồn gốc sinh học

☞ Phổ tác dụng

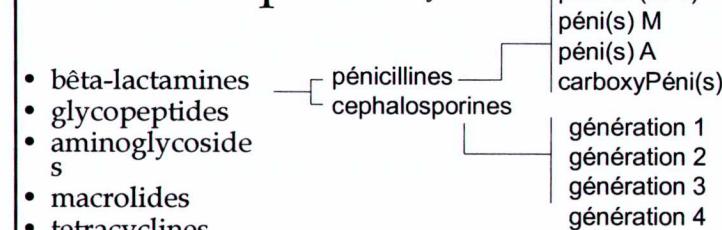
☞ Cơ chế sinh tổng hợp

☞ Cấu trúc

☞ Cơ chế tác dụng

Antibiotiques analyse

- bêta-lactamines
- glycopeptides
- aminoglycosides
- macrolides
- tetracyclines
- fluoroquinolones
- phénicolés
- polymyxines
- lincosamides
- synergistines
- sulfamides
- antituberculeux



risque d'aplasie mortelle imprévisible
toxicité rénale, peu maniables
entérocolite fréquente, grave
usage limité, voie orale seule



Phân loại chất kháng sinh

☞ Nguồn gốc sinh học

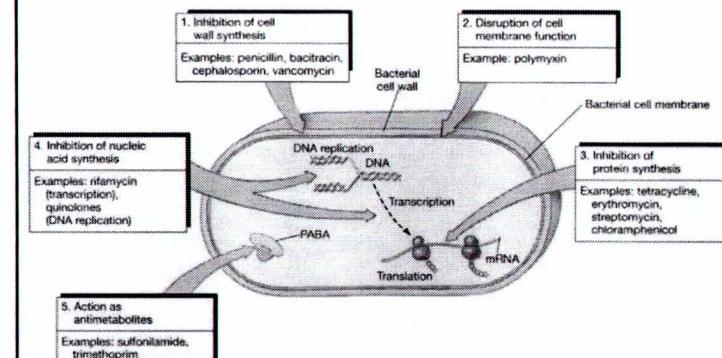
☞ Phổ tác dụng

☞ Cơ chế sinh tổng hợp

☞ Cấu trúc

☞ Cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng của CKS



Đặc tính CKS



- ☞ Nồng độ chất kháng sinh
- ☞ Hiệu quả điều trị của chất kháng sinh
- ☞ Phổ kháng khuẩn

Nồng độ chất kháng sinh

- ☞ UI/ml, UI/g (UI: international unit: lượng kháng sinh tối thiểu pha trong một thể tích quy ước dung dịch có khả năng ức chế hoàn toàn sự phát triển của chủng vi sinh vật kiểm định đã chọn)
- ☞ VD: đối với Penicillin, UI= số mg Penicillin pha trong 50 ml môi trường và vsv kiểm định *Staphylococcus aureus* 209P
- ☞ Streptomycin, UI= số mg pha trong 1 ml môi trường và kiểm định bằng *Escherichia coli*

Hiệu quả điều trị



- ☞ Hoạt tính kháng sinh đặc hiệu
- ☞ Phổ kháng sinh
- ☞ Đáp ứng phản hồi của mầm bệnh đối với kháng sinh
- ☞ Phản ứng phụ của thuốc
- ☞ Đường cấp thuốc
- ☞ Sự chuyển hóa thuốc trong cơ thể
- ☞ Đường đào thải thuốc
- ☞ Tương tác giữa các loại thuốc

Hoạt tính kháng sinh đặc hiệu



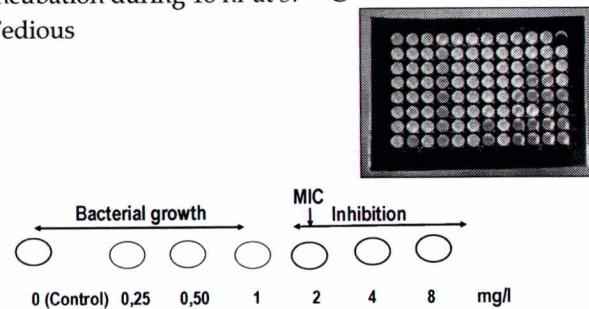
- ☞ Thể hiện năng lực kìm hãm hay tiêu diệt một cách chọn lọc các chủng vi sinh vật gây bệnh
- ☞ Không gây ra các hiệu ứng phụ quá ngưỡng cho phép trên bệnh nhân điều trị

Nồng độ kìm hãm tối thiểu: MIC (minimum inhibitory concentration)

Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu: MBC (minimum bactericidal concentration)

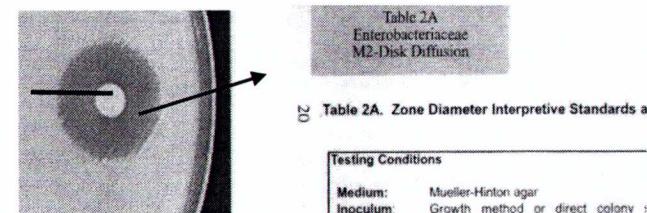
Dilution in liquid broth

- ☞ Tubes containing increasing antibiotic concentrations
- ☞ Incubation during 18 hr at 37° C
- ☞ Tedious

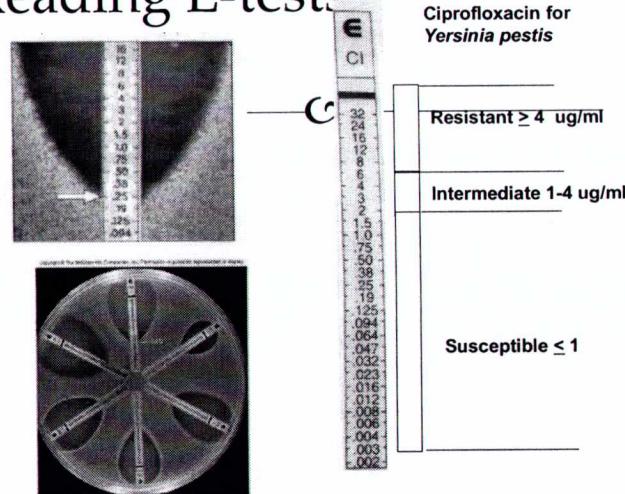


Kirby-Bauer disc testing

Antibiotic-impregnated discs placed on an agar plate at the interface between test organism and susceptible control organism
Resulting zones of inhibition compared, use of controls
Susceptibility is inferred (standard tables)



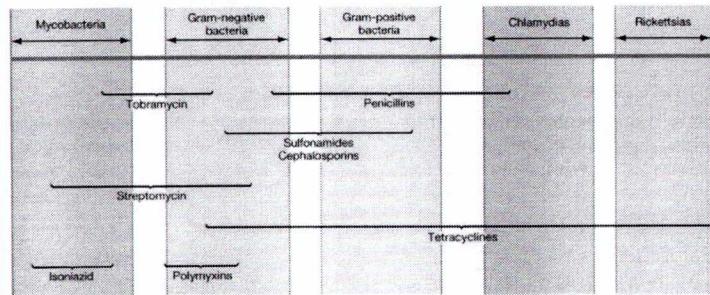
Reading E-tests



Hiệu quả điều trị

-
- ☞ Hoạt tính kháng sinh đặc hiệu
 - ☞ Phổ kháng sinh
 - ☞ Đáp ứng phản hồi của mầm bệnh đối với kháng sinh
 - ☞ Phản ứng phụ của thuốc
 - ☞ Đường cấp thuốc
 - ☞ Sự chuyển hoá thuốc trong cơ thể
 - ☞ Đường đào thải thuốc
 - ☞ Tương tác giữa các loại thuốc

Phổ kháng khuẩn



Phổ kháng khuẩn của Ceclor

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương

Staphylococcus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm

Citrobacter diversus, Escherichia coli, Haemophilus influenzae
bao gồm các chủng sinh β-lactamase, kháng ampicillin,
Klebsiella spp, Moraella catarhalis, Neisseria gonorrhoeae,
Proteus mirabilis

Các chủng kỵ khí

Bacteroides spp trừ *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus niger*,
Peptostreptococcus spp, *Propionibacteria acnes*

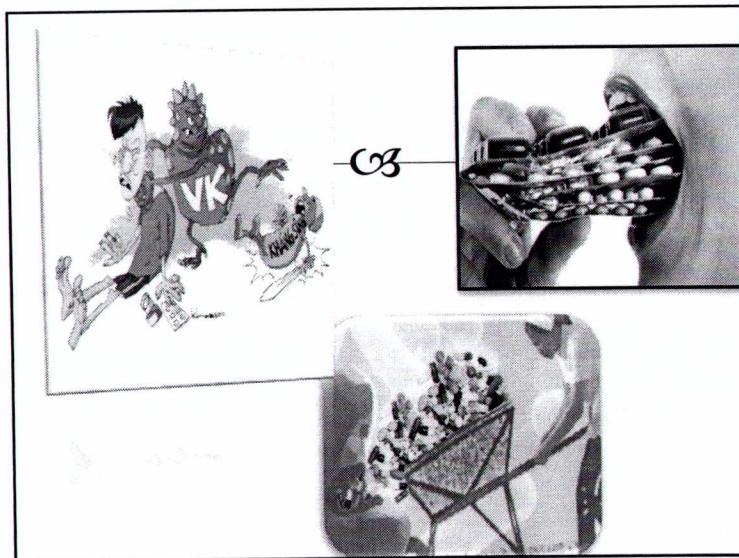
Không tác động phần lớn các chủng *Enterobacter spp*,
Serratia spp, *Morganella morganii*, *Porter vulgaris*,

Chức năng sinh học của CKS
đối với vi sinh vật sinh
tổng hợp ra?
C&

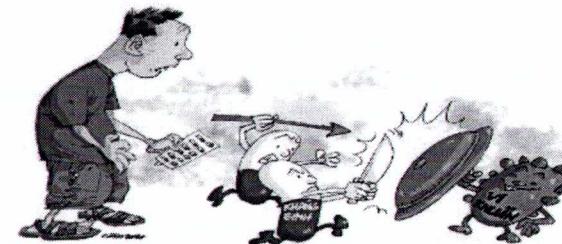
Tại sao VSV sinh tổng hợp
chất kháng sinh

1. Tổng hợp CKS nhằm tạo ra ưu thế phát triển cạnh tranh có lợi cho chủng sinh KS, nhờ đó chúng có thể tiêu diệt hay kìm hãm được sự phát triển của các loài khác cùng tồn tại và phát triển trong hệ sinh thái cục bộ

2. Việc tổng hợp CKS là một đặc tính cần thiết và đảm bảo cho khả năng sống sót cao cho chủng sinh ra CKS trong tự nhiên, nhất là với các loài có bào tử



Hiện tượng kháng thuốc



- ❖ *Streptococcus pneumoniae* - một trong những nguyên nhân thường gặp nhất gây nhiễm khuẩn hô hấp- kháng penicillin (71.4%) và kháng erythromycin (92.1%)
- ❖ 75% các chủng pneumococci kháng với ba hoặc trên ba loại kháng sinh.
- ❖ 57% *Haemophilus influenzae* (một căn nguyên vi khuẩn phổ biến khác) phân lập từ bệnh nhi ở Hà Nội (2000-2002) kháng với ampicillin
- ❖ Vị khuẩn phân lập từ trẻ bị tiêu chảy có tỉ lệ kháng cao. Đối với hầu hết các trường hợp, bù nước và điện giải là biện pháp xử trí hiệu quả nhất đối với bệnh tiêu chảy, khoảng $\frac{1}{4}$ số trẻ đã được chỉ định kháng sinh trước khi đưa đến bệnh viện.
- ❖ 1990, tại thành phố Hồ Chí Minh, có 8% các chủng pneumococcus kháng với penicillin. Đến năm 1999-2000, tỉ lệ này đã tăng lên 56%

Nguyên nhân hiện tượng kháng thuốc



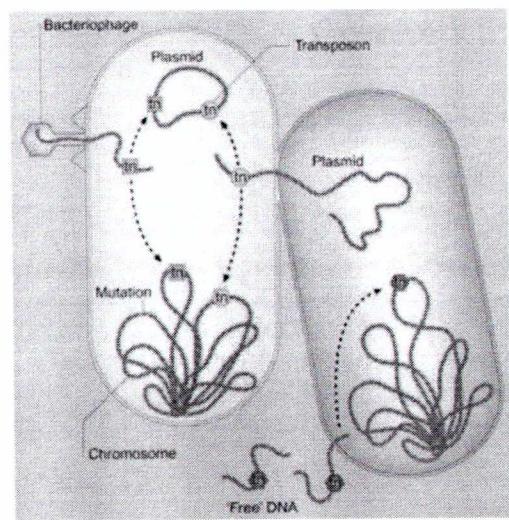
1. Khả năng đề kháng sinh học: khả năng kháng thuốc được hình thành ngẫu nhiên, trước khi tiếp xúc với CKS
 - Bản chất: hiện tượng đột biến ngẫu nhiên trong NST
 - Xuất hiện khi các loại KS mới được đưa ra thị trường

Nguyên nhân hiện tượng kháng thuốc

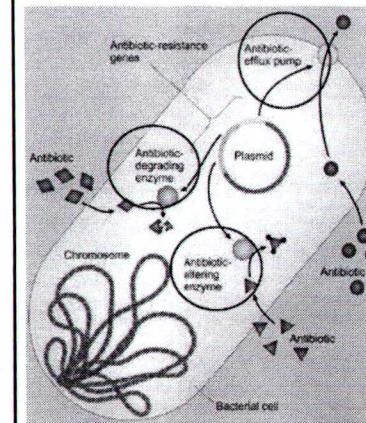


2. Khả năng đề kháng điều trị : xuất hiện sau khi đã tiếp xúc với CKS
 - Bản chất: trong tế bào chứa sǎn yếu tố kháng thuốc tiềm ẩn R (resistance factor), có bản chất Plasmid, được hoạt hoá trong môi trường chứa CKS.
 - Có thể trao đổi với các loài khác trong quần thể

3 Khả năng kháng chéo



Cơ chế kháng thuốc



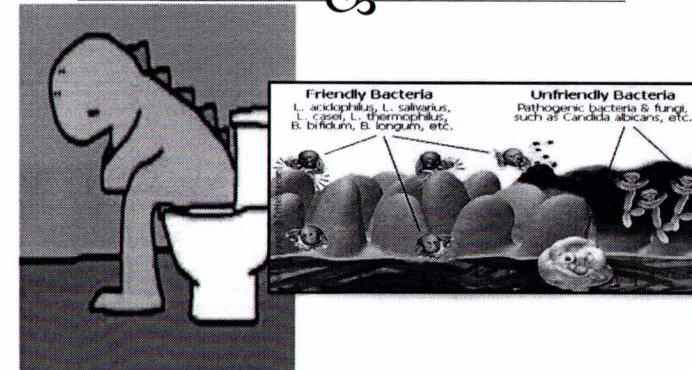
1. Production of enzymes destroying and modifying AB
β-lactamases
AG modifying enzymes
2. Decrease of cell membrane permeability
3. Active efflux of AB from cell
4. Modification of AB target sites

Giải pháp



- Sử dụng loại KS mới
- Sử dụng CKS đúng
- Không lạm dụng CKS
- Nghiêm cấm lạm dụng trong chăn nuôi, giám sát chặt chẽ việc sử dụng

Hội chứng loạn khuẩn trong điều trị



Điều chỉnh sinh tổng hợp CKS



- ⇒ 1. Tuyển chọn và tạo ra các chủng CN
- ⇒ 2. Tối ưu hóa thành phần môi trường, thiết bị lên men và điều kiện vận hành

Tuyển chọn và tạo các chủng CN (01)



- ⇒ 1. Phân lập chủng tạo ra KS

? Làm thế nào phân lập được các chủng tạo ra chất KS

Tuyển chọn và tạo các chủng CN (02)



Q1. Tạo các chủng CN

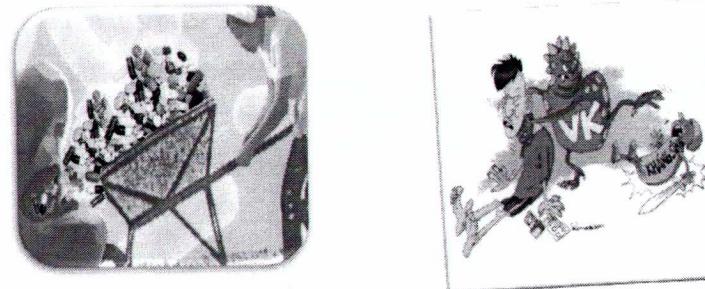
Vị sinh vật sinh kháng sinh	Tác nhân gây đột biến	Hiệu suất tạo kháng sinh (đv/ml)	
		Chủng ban đầu	Chủng sau gây đột biến
Penicillin	R, UV, I, EI	220	5200
Streptomycin	R, UV	250	4200
Clotetracyclin	R, UV	600	2200
Erythromycin	UV, EI	500	1000

Chú thích:
R - Ronggen
I - Iperit
UV - Cực tím
EI - Etylenimin

Ứng dụng CKS (01)



Q1. Trong điều trị bệnh cho người



Tối ưu các thành phần MT, điều kiện và vận hành QT lên men



Q1. Thành phần môi trường lên men

Q2. Điều kiện lên men

Q3. Vận hành thiết bị lên men

Ứng dụng CKS (02)

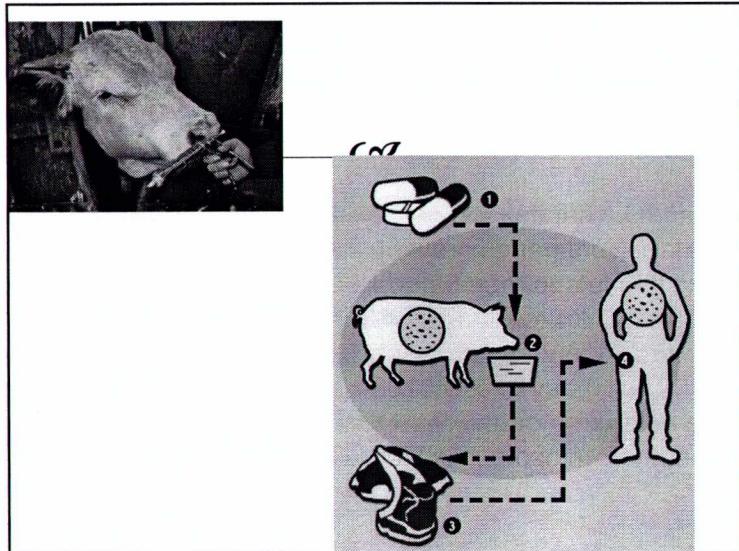


Q2 . Trong điều chăn nuôi

a. Điều trị bệnh

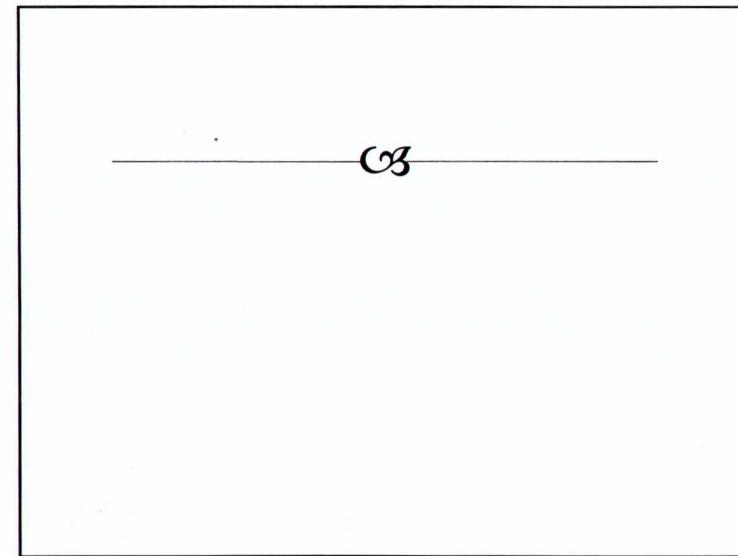
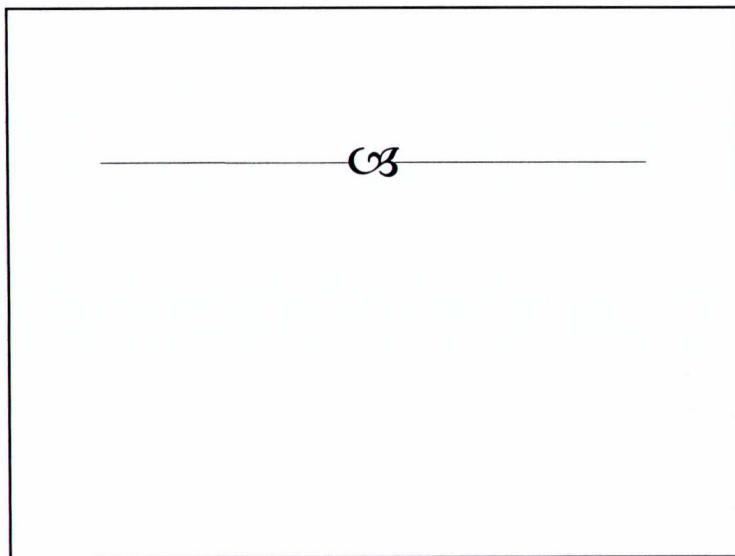
b. Kích thích sinh trưởng:

- Tác dụng lên hệ VSV đường ruột
- T/d gián tiếp lên cơ thể động vật



Tại Canada, số liệu của CFIA cho thấy tình hình nhiễm dư lượng Fluoroquinolones trong các lô hàng thủy sản nuôi có nguồn gốc từ Việt Nam, từ năm 2009 đến nay không có sự cải thiện.

Theo đó, kết quả kiểm tra dư lượng Fluoroquinolones đối với lô hàng thủy sản nhập khẩu do CFIA thực hiện trong 3 năm qua cho thấy tỉ lệ đáp ứng yêu cầu của Việt Nam ở mức rất thấp so với các nước khác (tỉ lệ đáp ứng của Việt Nam trong các năm 2009 - 2010, 2010 - 2011 và 2011 - 2012 chỉ là 72,88%, 59,68% và 64,04%, thấp hơn nhiều so với con số 95%, 96,3% và 95,7% của các nước khác xuất khẩu thủy sản vào Canada)



Ứng dụng CKS (03)

☞

☞3. KS sử dụng trong trồng trọt

Ứng dụng CKS (04)

☞

☞4. KS sử dụng trong bảo quản
thực phẩm