

Химическая технология Chemical Technology

Краткое сообщение/Short message

УДК 614

DOI: <http://doi.org/10.20914/2310-1202-2019-2-257-260>

Химическое исследование бетаинов, выделенных из послеспиртовой барды

Нелли Ш. Кайшева	¹	caisheva2010@yandex.ru
Александр Ш. Кайшев	²	kaishev2010@yandex.ru
Владимир А. Микелов	¹	mikelov.vladimir@mail.ru
Христина Н. Гюльбякова	¹	xristnik@yandex.ru
Екатерина А. Масловская	¹	ekatuha@yandex.ru

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России, пр-т Калинина, 11, г. Пятигорск, 357500, Россия

² Межрегиональное управление Росалкогольрегулирования по СКФО, ул. Ленина, 3/13, г. Ессентуки, 357600, Россия

Аннотация. Решение проблемы импортозамещения путем создания отечественных лекарственных препаратов, аналогичных зарубежным по фармакологической эффективности и безопасности, особенно при условии доступности сырья и высокой экономичности целевого продукта, представляет актуальное направление развития фармации. В полной мере это относится к лекарственным препаратам на основе бетаинов, выделение которых впервые предложено из послеспиртовой кукурузной барды – многотоннажного и дешевого вторичного сырьевого материала, получаемого в производственных условиях по традиционным спиртовым технологиям. Способ выделения бетаина гидрохлорида из барды, включающий оригинальные (разделение на жидкую и твердую фазы, удаление углеводов из жидкой фазы, ее нейтрализация) и известные (выделение из жидкой фазы бетаина гидрохлорида, освобожденного от кислоты глутаминовой, гуминовых, хлоридов металлов) стадии, позволил достичь большего в 2–4 раза технологического выхода (0,4%). Задачи по установлению аналитических показателей целевого продукта проведены в сравнении со стандартным образцом, полученным из таблеток «Ацидин-пепсин», импортируемых в Россию из Республики Беларусь. Оба испытуемых образца (целевой продукт и стандартный образец) характеризуются идентичностью по общим физико-химическим показателям (описанию, растворимости в воде и спирте, pH 1% водных растворов), положительным результатам реакций подлинности (термического разложения, осадительным с ионами меди (II) и серебра нитратом), количественному содержанию (соответственно 99,2 и 99,9%). Высокий технологический выход выделенного из послеспиртовой кукурузной барды бетаина гидрохлорида, идентичного стандартному образцу по важнейшим аналитическим показателям, создает перспективу решения проблемы импортозамещения лекарственного препарата «Ацидин-пепсин», что требует необходимости проведения углубленных доклинических испытаний.

Ключевые слова: послеспиртовая кукурузная барда, бетаина гидрохлорид, ацидин, аналитические характеристики

Chemical study of betaines isolated from the whole stillage

Nelli Sh. Kajsheva	¹	caisheva2010@yandex.ru
Aleksandr Sh. Kajshev	²	kaishev2010@yandex.ru
Vladimir A. Mikelov	¹	mikelov.vladimir@mail.ru
Christina N. Gulbjakova	¹	xristnik@yandex.ru
Ekaterina A. Maslovskaya	¹	ekatuha@yandex.ru

¹ Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute – филиал ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России, пр-т Калинина, 11, г. Пятигорск, 357500, Russia

² Interregional management of Federal alcohol market regulatory service, Lenin str., 3/13, Essentuki, 357600, Russia

Abstract. The solution of the problem of import substitution by creating domestic medications similar to foreign pharmacological efficacy and safety, especially given the availability of raw materials and high profitability of the target product, represents the current trend in the development of pharmacy. This fully applies to drugs based on betaine, the isolation of which was first proposed from the post-alcohol corn bard - a multitonous and cheap secondary raw material, obtained in production conditions using traditional alcohol technologies. A method for isolating betaine hydrochloride from a bard, including the original (separation into liquid and solid phases, removal of carbohydrates from the liquid phase, neutralization thereof) and known (separation from the liquid phase of betaine hydrochloride, liberated from glutamic acid, humic acids, metal chlorides) greater by 2–4 times the technological yield (0.4%). The task of establishing analytical indicators of the target product was carried out in comparison with the standard sample obtained from the tablets Acidin-Pepsin, imported to Russia from the Republic of Belarus. Both test samples (the target product and the standard sample) are characterized by their identical physical and chemical characteristics (description, solubility in water and alcohol, pH 1% of aqueous solutions), positive results of authenticity reactions (thermal decomposition, precipitating with copper (II) ions and silver nitrate), quantitative content (respectively 99.2 and 99.9%). The high technological yield of betaine hydrochloride isolated from the post-alcohol corn bard, identical to the standard sample for the most important analytical indicators, creates the prospect of solving the problem of import substitution of the drug "Acidin-pepsin", which requires the need for in-depth preclinical testing.

Keywords: grains of corn stillage, betaine hydrochloride, atsidin, analytical characteristics

Для цитирования

Кайшева Н.Ш., Кайшев А.Ш., Микелов В.А., Гюльбякова Х.Н., Масловская Е.А. Химическое исследование бетаинов, выделенных из послеспиртовой барды // Вестник ВГУИТ. 2019. Т. 81. № 2. С. 257–260. doi:10.20914/2310-1202-2019-2-257-1

For citation

Kajsheva N.Sh., Kajshev A.Sh., Mikelov V.A., Gulbjakova Ch.N., Maslovskaya E.A. Chemical study of betaines isolated from the whole stillage. *Vestnik VGUIT* [Proceedings of VSUET]. 2019. vol. 81. no. 2. pp. 257–260. (in Russian). doi:10.20914/2310-1202-2019-2-257-260

Введение

В последние десятилетия большое внимание уделяется вопросам разработки лекарственных препаратов (ЛП) на основе производных аминокислот, к числу которых относятся бетаины – продукты полного метилирования аминокислот, выполняющие различные жизненно важные функции [1, 2]. Выпускаемые на основе бетаинов ЛП являются зарубежными товарами, в Россию импортируется только «Ацидин-пепсин, таблетки» производства Республики Беларусь [11].

В настоящее время бетаины производятся из мелассы и путем синтеза [5, 12]. Поскольку свекловичные отходы характеризуются низкой концентрацией бетаинов и представляют больший интерес как источник пектинов, их использование для получения бетаинов не представляется целесообразным. Рациональным сырьевым источником бетаинов может служить послеспиртовая зерновая барда, что предусмотрено высокой концентрацией бетаинов (0,5–1,3%), протеинов (28–32%), белков (19–25%), богатым аминокислотным составом, огромным сырьевым ресурсом (около 10 млн. м³ в год), наличием опыта производства кормового бетаина и медицинского Ацидина (10 т в год) из барды на украинских спиртовых предприятиях [3, 4, 9, 10]. Эти факторы благоприятствуют возможности импортозамещения ЛС на основе бетаинов.

Другую серьезную проблему в разработке ЛП на основе бетаинов представляет стандартизация их качества. Требования к качеству субстанции и таблеток бетаина регламентированы устаревшими НД (соответственно 42-2608-89 и 42-9712-05, Республика Беларусь), в которые включены методы анализа, показатели и нормы качества, нуждающиеся в пересмотре с точки зрения требований ГФ РФ XIII издания [6–8].

Цель исследования – экспериментальное обоснование возможности выделения из послеспиртовой кукурузной барды бетаина гидрохлорида (ацидина) и изучение его аналитических показателей.

Материалы и методы

Объектом исследования служила послеспиртовая кукурузная барда производства спиртового предприятия ООО «Суворовский». Технология выделения из кукурузной барды бетаина гидрохлорида заимствована из известной химической технологии получения бетаина из мелассовой барды [12] с привнесением некоторых модификаций. Сущность данной технологии заключается в следующих этапах:

— разделение барды на жидкую и твердую фазы путем процеживания и фильтрации;

— осаждение углеводов жидкой фазы барды избытком кальция оксида (1:4) в виде кальция сахарата;

— нейтрализация жидкой фазы барды аммония оксалатом, отделение осадка кальция сахарата фильтрацией;

— концентрирование фильтрата жидкой фазы барды, его гидролиз концентрированной хлористоводородной кислотой, отделение осадка гуминов, очистка концентрата активированным углем, кристаллизация из него сырой соли ацидина (смесь бетаина гидрохлорида и хлоридов металлов);

— очистка сырой соли ацидина спиртом 96%, концентрированной хлористоводородной кислотой, фильтрацией, концентрирование фильтрата до образования кристаллической массы (сырая соль ацидина);

— кристаллизация желтой соли ацидина, фильтрация, растворение осадка в воде, осветление раствора активированным углем, кристаллизация ацидина, промывка и высушивание кристаллов (медицинский ацидин).

Указанные первые 3 стадии привнесены в технологию нами.

Для решения аналитических задач из таблеток «Ацидин-пепсин» производства Республики Беларусь нами выделена субстанция, предназначенная для использования в качестве СО ацидина, по вышеописанному способу получения бетаина гидрохлорида.

Провели сравнительные аналитические исследования образца и СО бетаина гидрохлорида.

1. Физико-химические показатели:

— описание (визуальный метод контроля);

— растворимость в воде и спирте при температуре 20 °С [6–8];

— рН 1% водных растворов при температуре 20 °С методом потенциометрии на рН-метре марки «рН-340» при использовании в качестве электрода сравнения хлоридсеребряного электрода [6–8].

2. Подлинность:

— реакция термического разложения N-метилованных α-аминокислот с образованием триметиламина [5];

— реакция комплексообразования аминокислот с ионами меди (II) [5];

— реакция на хлориды с серебра нитратом [6–8].

3. Количественное определение проведено методом прямой алкаиметрии с использованием в качестве титрованного раствора 0,1 М раствора гидроксида натрия, индикатора – фенолфталеина [6–8].

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования из послеспиртовой кукурузной барды выделен бетаина гидрохлорид (ацидин) с технологическим выходом 0,8% к жидкой фазе; после очистки его выход составил 0,4%. Использование нового сырьевого источника позволило повысить технологический выход в 2–4 раза по сравнению с традиционным сырьем – мелассовой бардой, выход кормового бетаина из которой составляет 0,2%. Из твердой фазы послеспиртовой кукурузной барды выделить бетаина гидрохлорид не удалось. Наряду с целевым продуктом (бетаина гидрохлоридом) из жидкой фазы барды дополнительно выделены: очищенная кислота глутаминовая (выход 0,1% к жидкой фазе), кальция сахарат (выход 3,0% к жидкой фазе), смесь гуминов и хлоридов калия, натрия (выход 0,4% к жидкой фазе).

Из таблеток «Ацидин-пепсин» производства Республики Беларусь выделена субстанция для использования в аналитических целях в качестве СО бетаина гидрохлорида (выход 10,2% к номинальному содержанию).

Из изученных *физико-химических показателей* бетаина гидрохлорида в сравнении с СО бетаина гидрохлорида установлено следующее:

– описание: оба образца представляют собой белые кристаллические порошки, являются гигроскопичными.

– растворимость: оба образца легко растворимы в воде и спирте.

– pH 1% водных растворов составил: испытуемый образец – 1,05, СО – 0,93.

При испытании *подлинности* образцов получены результаты:

– реакция термического разложения N-метилованных α -аминокислот: положительная для обоих образцов (характерный запах триметиламина);

– реакция на аминокислоты с ионами меди (II): положительная для обоих образцов (интенсивно окрашенные в синий цвет кристаллические осадки);

– реакция на хлориды с серебра нитратом: положительная для обоих образцов (белые творожистые осадки, растворимые в избытке раствора аммиака).

Количественное определение методом прямой алкаиметрии показало, что содержание бетаина гидрохлорида в пересчете на сухое вещество в испытуемом образце составило 99,2%, в СО бетаина гидрохлорида – 99,9%.

Заключение

Из послеспиртовой кукурузной барды получен бетаина гидрохлорид (ацидин) с более высоким технологическим выходом (в 2–4 раза), чем из традиционного сырья – мелассовой барды. В сравнении с СО бетаина гидрохлорида испытуемый образец бетаина гидрохлорида оказался идентичным по физико-химическим показателям (описание, растворимость в воде и спирте, pH растворов), подлинности (реакции термолитиза N-метилованных α -аминокислот, комплексообразования с ионами меди (II), осаднения с серебра нитратом) и количественному содержанию (метод прямой алкаиметрии). В результате углубленных доклинических испытаний выделенного бетаина гидрохлорида возможно решение проблемы импортозамещения ЛП на основе бетаинов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Ацидин-пепсин – инструкция и аналоги препарата. URL: <http://www.uadoc.com.ua/ru/medicines>
- 2 Бетаин. Основная информация. WIRUDRUS. URL: <http://www.betainespecification>
- 3 Бетаин (триметилглицин). URL: <http://www.lifebio.wiki/main>
- 4 Бетаин. URL: <http://www.medicine.ru/active-substances>
- 5 Бетаин. URL: <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/555.html>
- 6 Государственная фармакопея РФ. Т. 1; изд. 13-е. М., 2015. 1470 с.
- 7 Государственная фармакопея РФ. Т. 2; изд. 13-е. М., 2015. 1004 с.
- 8 Государственная фармакопея РФ. Т. 3; изд. 13-е. М., 2015. 1294 с.
- 9 Кайшев А.Ш., Кайшева Н.Ш. Биологически активные вещества отходов спиртового производства (обзор) // Фармация и фармакология. 2014. № 4 (5). С. 3–22.
- 10 Пат. № 2312520, RU, A23L1/0524. Способ комплексной переработки послеспиртовой барды / Кайшева Н.Ш., Кайшев А.Ш., Парфеев С.А. Заявка 2006100222; Оpubл. 20.12. 2007, Бюлл. № 35.

11 Машковский М.Д. Лекарственные средства; изд. 16-е. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.

12 Очистка послеспиртовой мелассной барды и направления ее использования. URL: http://www.sergey_osetrov.narod.ru

REFERENCES

- 1 Atsidin-pepsin – instruksiya i analogi preparata [Acidin-pepsin-instructions and analogues of the drug]. Available at: <http://www.uadoc.com.ua/ru/medicines> (in Russian).
- 2 Betain. Osnovnaya informatsiya. WIRUDRUS [Betaine. Basic information. WIRUDRUS]. Available at: <http://www.betainespecification> (in Russian).
- 3 Betain (trimetilglicin) [Betaine (trimethylglycin)]. Available at: <http://www.lifebio.wiki/main> (in Russian).
- 4 Betain [Betaine]. Available at: <http://www.medicine.ru/active-substances> (in Russian).
- 5 Betain [Betaine]. Available at: <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/555.html> (in Russian).
- 6 Gosudarstvennaya farmakopeya RF [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Vol. 1; ed. 13]. Moscow, 2015. 1470 p. (in Russian).

7 Gosudarstvennaya farmakopeya RF [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Vol. 2; ed. 13]. Moscow, 2015. 1004 p. (in Russian).

8 Gosudarstvennaya farmakopeya RF [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Vol. 3; ed. 13]. Moscow, 2015. 1294 p. (in Russian).

9 Kajshev A.Sh., Kajsheva N.Sh. Biologically active substances of waste products of alcohol production (review). *Farmatsiya i farmakologiya* [Pharmacy and pharmacology]. 2014. no. 4 (5). pp. 3–22. (in Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Нелли Ш. Кайшева д.фарм.н., профессор, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, пр-т Калинина, 11, г. Пятигорск, 357500, Россия, caisheva2010@yandex.ru

Александр Ш. Кайшев к.фарм.н., Межрегиональное управление Росалкогольрегулирования по СКФО, ул. Ленина, 3/13, г. Ессентуки, 357600, Россия, kaishev2010@yandex.ru

Владимир А. Микелов аспирант, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, пр-т Калинина, 11, г. Пятигорск, 357500, Россия, mikelov.vladimir@mail.ru

Христина Н. Гюльбякова к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, пр-т Калинина, 11, г. Пятигорск, 357500, Россия, xristnik@yandex.ru

Екатерина А. Масловская к.фарм.н., ст. преподаватель, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, пр-т Калинина, 11, г. Пятигорск, 357500, Россия, ekatucha@yandex.ru

КРИТЕРИЙ АВТОРСТВА

Все авторы принимали равное участие в написании рукописи и несут ответственность за плагиат

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ПОСТУПИЛА 24.01.2019

ПРИНЯТА В ПЕЧАТЬ 18.02.2019

10 Kajsheva N.Sh., Kajshev A.Sh., Parfeynikov S.A. Sposob kompleksnoy pererabotki poslespirtovoy bardy [The method of complex processing of post-alcohol bard]. Patent RF, no. 2312520, 2007.

11 Mashkovskiy M.D. Lekarstvennyye sredstva [Medicinal products; ed. 16]. Moscow, New Wave, 2012. 1216 p. (in Russian).

12 Ochistka poslespirtovoy melassnoy bardy i napravleniya yeye ispol'zovaniya [Cleaning of the post-alcohol molasses bard and the direction of its use]. Available at: http://www.sergey_osevov.narod.ru (in Russian).

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nelli Sh. Kajsheva Dr. Sci. (Pharm.), professor, pharmaceutical and toxicological chemistry department, Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute, Kalinina av., 11, Pyatigorsk, 357500, Russia, caisheva2010@yandex.ru

Aleksandr Sh. Kajshev Cand. Sci. (Pharm.), Interregional management of Federal alcohol market regulatory service, Lenin str., 3/13, Essentuki, 357600, Russia, kaishev2010@yandex.ru

Vladimir A. Mikelov graduate student, pharmaceutical and toxicological chemistry department, Kalinina av., 11, Pyatigorsk, 357500, Russia, mikelov.vladimir@mail.ru

Christina N. Gulbjakova Cand. Sci. (Pharm.), associate professor, pharmaceutical and toxicological chemistry department, Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute, Kalinina av., 11, Pyatigorsk, 357500, Russia, xristnik@yandex.ru

Ekaterina A. Maslovskaya Cand. Sci. (Pharm.), senior lecturer, pharmaceutical and toxicological chemistry department, Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute, Kalinina av., 11, Pyatigorsk, 357500, Russia, ekatu-cha@yandex.ru

CONTRIBUTION

All authors were equally involved in the writing of the manuscript and are responsible for plagiarism

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

RECEIVED 1.24.2019

ACCEPTED 2.18.2019