

# РАЗРАБОТКА БЕТАИНА ГИДРОХЛОРИДА КАК ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА – АНАЛОГА АЦИДИНА

## **Н.Ш. Кайшева**

д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии,  
Пятигорский медико-фармацевтического институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (г. Пятигорск)  
E-mail: caisheva2010@yandex.ru

## **А.Ш. Кайшев**

к.фарм.н.,  
Межрегиональное управление Росалкогольрегулирования по Северо-Кавказскому федеральному округу (г. Ессентуки)  
E-mail: kaishev2010@yandex.ru

## **В.А. Микелов**

аспирант, кафедра фармацевтической и токсикологической химии,  
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (г. Пятигорск)  
E-mail: mikelov.vladimir@mail.ru

## **А.В. Мнацаканян**

преподаватель, кафедра стоматологии,  
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (г. Пятигорск)

## **Е.А. Масловская**

ст. преподаватель, кафедра фармацевтической и токсикологической химии,  
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (г. Пятигорск)  
E-mail: ekatucha@yandex.ru

Цель исследования – экспериментальное обоснование возможности выделения из послеспиртовой кукурузной барды бетаина гидрохлорида (ацидина) и изучение его аналитических показателей. Объект исследования - послеспиртовая кукурузная барда производства спиртового предприятия «Суворовский». Технология выделения бетаина гидрохлорида заключается в разделении барды на жидкую и твердую фазы, удалении из жидкой фазы углеводов (в виде кальция сахарата), ее нейтрализации аммония оксалатом, концентрировании, обработке концентрированной хлористоводородной кислотой, активированным углем, кристаллизации бетаина гидрохлорида. Целевой продукт очищают спиртом 96%-ным, концентрированной хлористоводородной кислотой, перекристаллизацией. Для решения аналитических задач из таблеток «Ацидин-пепсин» (Республика Беларусь) выделена субстанция, использованная в качестве стандартного образца ацидина. Проведено сравнение испытуемого и стандартного образцов бетаина гидрохлорида по аналитическим показателям: физико-химическим (описание, растворимость в воде и спирте, рН 1%-ных водных растворов), подлинности (реакции термического разложения N-метилированных α-аминокислот, комплексообразования с ионами меди (II), осаждения ионами серебра), количественному содержанию (алкалометрическому титрованию в присутствии фенолфталеина). В результате исследования из жидкой фазы послеспиртовой кукурузной барды выделен бетаин гидрохлорид (ацидин) с технологическим выходом к жидкой фазе - 0,8% (неочищенный) и 0,4% (очищенный), что в 2–4 раза больше по сравнению с мелассовой бардой (традиционным сырьем). Также из жидкой фазы барды дополнительно выделены: очищенная кислота глутаминовая (0,1% к жидкой фазе), кальция сахарат (3,0% к жидкой фазе), смесь гуминов и хлоридов калия, натрия (0,4% к жидкой фазе). По физико-химическим показателям испытуемый и стандартный образцы бетаина гидрохлорида идентичны: белые кристаллические порошки, легко растворимы в воде и спирте, рН соответственно 1,05 и 0,93. Оба образца дали положительные результаты по реакциям подлинности: характерный запах триметиламина в реакции термолиза, синие кристаллические осадки в реакции комплексообразования, белые творожистые осадки в реакции осаждения. Количественное содержание бетаина гидрохлорида в пересчете на сухое вещество в испытуемом образце составило 99,2%, в стандартном образце – 99,9%. Возможность получения бетаина гидрохлорида из отечественных вторичных сырьевых ресурсов с большим технологическим выходом, его идентичность со стандартным образцом создают перспективу импортозамещения лекарственных препаратов на основе бетаинов.

**Ключевые слова:** послеспиртовая кукурузная барда, бетаин гидрохлорид, ацидин, аналитические характеристики.

**Для цитирования:** Кайшева Н.Ш., Кайшев А.Ш., Микелов В.А., Мнацаканян А.В., Масловская Е.А. Разработка бетаина гидрохлорида как фармацевтической субстанции для производства лекарственного препарата – аналога ацидина. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(12):34–37. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-12-05>

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. Бетаины включены в государственные фармакопеи Российской Федерации, США, Франции [1–3]. Выпускаемые на основе бетаинов ЛП являются зарубежными товарами, в Россию импортируется только «Ацидин-пепсин, таблетки, 205 мг» (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, регистрационный номер ЛС-001355-241011, 2015).

В настоящее время бетаины производятся из мелассы путем синтеза. Поскольку свекловичные отходы характеризуются низкой концентрацией бетаинов и представляют большой интерес как источник пектинов, их использование для получения бетаинов не представляется целесообразным. Рациональным сырьевым источником бетаинов может служить послеспиртовая зерновая барда, что предопределено высокой концентрацией бетаинов (0,5–1,3%), протеинов (28–32%), белков (19–25%), богатым аминокислотным составом, огромным сырьевым ресурсом в России (около 10 млн м<sup>3</sup> в год), наличием опыта производства кормового бетаина и медицинского ацидина (10 т в год) из барды на украинских спиртовых предприятиях [4–6]. Эти факторы благоприятствуют возможности импортозамещения ЛС на основе бетаинов.

Серьезную проблему в разработке ЛП на основе бетаинов представляет стандартизация их качества. Требования к качеству субстанции и таблеток бетаина регламентированы устаревшими нормативными документами (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 [1]. В сравнении с требованиями зарубежных фармакопей, качество ЛП нуждается в контроле по дополнительным показателям.

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

## МАТЕРИАЛ 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 [7, 8] с привнесением некоторых модификаций. Сущность данной технологии заключается в следующих этапах:

1) разделение барды на жидкую и твердую фазы путем процеживания и фильтрации;

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

3) нейтрализация жидкой фазы барды аммония оксалатом, отделение осадка кальция сахара фильтрацией;

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

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

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

Первые три этапа привнесены в технологию авторами.

Для решения аналитических задач из таблеток «Ацидин-пепсин» (Республика Беларусь) выделена субстанция, предназначенная для использования в качестве стандартного образца (СО) ацидина, по вышеописанному способу получения бетаина гидрохлорида.

Сравнительные аналитические исследования испытуемого образца и СО бетаина гидрохлорида проведены по показателям, включающим в себя:

1) *физико-химические показатели*: описание (визуальный метод контроля), растворимость в воде и спирте при температуре 20 °С [1], рН 1%-ных водных растворов при температуре 20 °С методом потенциометрии на рН-метре марки «рН-340» при использовании в качестве электрода сравнения хлоридсеребряного электрода [1];

2) *подлинность*: реакция термического разложения N-метилированных α-аминокислот с об-

разованием триметиламина [9], реакция комплексообразования аминокислот с ионами меди (II) [5], реакция на хлориды с серебра нитратом [1];

3) *количественное определение* проведено методом прямой алкалометрии с использованием в качестве титрованного раствора 0,1 М раствора гидроксида натрия, индикатора – фенолфталеина [1].

## 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» (Республики Беларусь) выделена субстанция для использования в аналитических целях в качестве СО бетаина гидрохлорида (выход 10,2% к номинальному содержанию).

При изучении *физико-химических показателей* бетаина гидрохлорида в сравнении с СО бетаина гидрохлорида установлено следующее:

1) описание: оба образца представляют собой белые кристаллические порошки, являются гигроскопичными;

2) растворимость: оба образца легко растворимы в воде и спирте;

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

При испытании *подлинности* образцов получены следующие результаты:

1) реакция термического разложения N-метилированных  $\alpha$ -аминокислот – положительная для обоих образцов (характерный запах триметиламина);

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

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

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

## ВЫВОДЫ

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 термолитизации N-метилированных  $\alpha$ -аминокислот, комплексообразования с ионами меди (II), осаждения с серебра нитратом) и количественному содержанию (метод прямой алкалометрии). В результате углубленных доклинических испытаний выделенного бетаина гидрохлорида возможно решение проблемы импортозамещения ЛП на основе бетаинов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. М., 2018, XIV изд.: в 4 т. Т. I. 1814 с., Т. II. 3262 с., Т. III. 5187 с., Т. IV. 7019 с.
2. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.zdravmedinform.ru/girls/reg-ls-001355.html>.
3. Бетаин. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medzai.net.ru/substances/betaain-211.php>.
4. Бетаин (триметилглицин). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.lifebio.wiki/main>.
5. Бетаин. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medicine.ru/active-substances>.
6. *Кайшев А.Ш., Кайшева Н.Ш.* Научные основы фармацевтического использования сырьевых ресурсов спиртового производства. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ. 2013. 156 с.
7. *Лазурьевский Г.В., Терентьева И.В., Шамиурин А.А.* Практические работы по химии природных соединений. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Высшая школа. 1966. 335 с.
8. Производство глутаминовой кислоты (усилителя вкуса Е-621) и бетаина (ацидина) путем утилизации мелассной послеспиртовой барды. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.sergey-osetrov.narod.ru/Documents/Glutamate/Production\\_glutamate\\_from\\_melasses\\_stillage.htm](http://www.sergey-osetrov.narod.ru/Documents/Glutamate/Production_glutamate_from_melasses_stillage.htm).
9. Бетаин. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/555.html>.

Поступила после доработки 25 сентября 2019 г.

# DEVELOPMENT OF BETAININE HYDROCHLORIDE AS A PHARMACEUTICAL SUBSTANCE FOR THE PRODUCTION OF A DRUG ANALOG ACIDIN

© Authors, 2019

## N.Sh. Kajsheva

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Pyatigorsk Medic-Pharmaceutical Institute - Branch FGBOU VO of the «Volgograd State Medical University» Ministries of Health of the Russian Federation (Pyatigorsk)  
E-mail: caisheva2010@yandex.ru

## A. Sh. Kajshev

Ph.D. (Pharm.), Inter-Regional Rosalkogolregulirovaniya Office for North Caucasian Federal District (Essentuki)

## V.A. Mikelov

Post-graduate Student, Pyatigorsk Medic-Pharmaceutical Institute - Branch FGBOU VO of the «Volgograd State Medical University» Ministries of Health of the Russian Federation (Pyatigorsk)

## A.V. Mnatsakanyan

Lecturer, Pyatigorsk Medic-Pharmaceutical Institute - Branch FGBOU VO of the «Volgograd State Medical University» Ministries of Health of the Russian Federation (Pyatigorsk)

## E.A. Maslovskaya

Senior Lecturer, Pyatigorsk Medic-Pharmaceutical Institute - Branch FGBOU VO of the «Volgograd State Medical University» Ministries of Health of the Russian Federation (Pyatigorsk)  
E-mail: ekatucha@yandex.ru

The aim of the study was to prove experimentally the possibility of separating betaine hydrochloride (acidin) from post-alcohol corn bard and to study its analytical parameters. The object of the bard corn grain distillery alcohol production enterprise «Suvorov». The technology of betaine hydrochloride separation consists in: separation of bard into liquid and solid phases, removal of carbohydrates from the liquid phase (in the form of calcium saccharate), its neutralization with ammonium oxalate, concentration, treatment with concentrated hydrochloric acid, activated carbon, crystallization of betaine hydrochloride. The target product is purified with 96% alcohol, concentrated hydrochloric acid, recrystallization. To solve analytical problems, a substance used as a standard sample of acidin was isolated from the tablets «Acidin-pepsin» (Republic of Belarus). The test and standard samples of betaine hydrochloride were compared according to analytical parameters: physical and chemical (description, solubility in water and alcohol, pH of 1% aqueous solutions), authenticity (reaction of thermal decomposition of N-methylated  $\alpha$ -aminoacids, complexation with copper (II) ions, deposition with silver ions), quantitative content (alkalimetric titration in the presence of phenolphthalein). As a result of the study, betaine hydrochloride (acidin) was isolated from the liquid phase of post - alcohol corn bard with a technological yield to the liquid phase - 0.8% (crude) and 0.4% (purified), which is 2-4 times more than molasses bard (traditional raw material). In addition to the target product (betaine hydrochloride), purified glutamic acid (0.1% to the liquid phase), calcium saccharate (3.0% to the liquid phase), a mixture of humins and potassium chlorides, sodium (0.4% to the liquid phase) are additionally isolated from the liquid phase of bards. According to physical and chemical parameters, the test and standard samples of betaine hydrochloride are identical: white crystalline powders, easily soluble in water and alcohol, pH, respectively, 1.05 and 0.93. Both samples gave positive results for the reaction of authenticity: the characteristic smell of trimethylamine in the thermolysis reaction, blue crystalline precipitates in the complexation reaction, white curd precipitates in the deposition reaction. The quantitative content of betaine hydrochloride in terms of dry matter in the test sample was 99.2%, in the standard sample - 99.9%. The possibility of obtaining betaine hydrochloride from domestic secondary raw materials with a large technological output, its identity with the standard sample create the prospect of import substitution of drugs based on betaine.

**Key words:** *post-alcohol corn bard, betaine hydrochloride, acidin, analytical characteristics.*

**For citation:** Kajsheva N.Sh., Kajshev A.Sh., Mikelov V.A., Mnatsakanyan A.V., Maslovskaya E.A. Development of betaine hydrochloride as a pharmaceutical substance for the production of a drug analog acidin. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(12):34–37. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-12-05>

## REFERENCES

- Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. M., 2018, XIV izd.: v 4 t. T. I. 1814 s., T. II. 3262 s., T. III. 5187 s., T. IV. 7019 s.
- Gosudarstvenny`j reestr lekarstvenny`x sredstv. [E`lektronny`j resurs]. – Rezhim dostupa: <http://www.zdravmedinform.ru/grls/reg-ls-001355.html>.
- Betain. [E`lektronny`j resurs]. – Rezhim dostupa: <http://www.medzai.net/ru/substances/betain-211.php>.
- Betain (trimetilglicin). [E`lektronny`j resurs]. – Rezhim dostupa: <http://www.lifebio.wiki/main>.
- Betain. [E`lektronny`j resurs]. – Rezhim dostupa: <http://www.medicine.ru/active-substances>.
- Kajshev A.Sh., Kajsheva N.Sh. Nauchny`e osnovy` farmaceuticheskogo ispol`zovaniya sy`r`evy`x resursov spirtovogo proizvodstva. Volgograd: Izd-vo VolgGMU. 2013. 156 s.
- Lazur`evskij G.V., Terent`eva I.V., Shamshurin A.A. Prakticheskie raboty` po ximii prirodny`x soedinenij. Izd. 2-e, pererab. i dop. M.: Vy`sshaya shkola. 1966. 335 s.
- Proizvodstvo glutaminovoj kisloty` (usilitelya vkusa E-621) i betaina (acidina) putem utilizacii melassnoj poslespirtovoj bardy`. [E`lektronny`j resurs]. – Rezhim dostupa: [http://www.sergey-osetrov.narod.ru/Documents/Glutamate/Production\\_glutamate\\_from\\_melasses\\_stillage.htm](http://www.sergey-osetrov.narod.ru/Documents/Glutamate/Production_glutamate_from_melasses_stillage.htm).
- Betain. [E`lektronny`j resurs]. – Rezhim dostupa: <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/555.html>.