

Рекомендована д.ф.н., професором В.С.Кисличенко

УДК 615.451.16:615.014:638.138.1

РОЗРОБКА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІПОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ ОБНІЖЖЯ БДЖОЛИНОГО

О.М.Котенко

Національний фармацевтичний університет

Проведено порівняльне дослідження хімічного складу та властивостей ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного (ЛЕОБ), отриманого екстракцією сировини дифтородихлорометаном та дифторохлорометаном в однакових умовах. Доведена тотожність складу природних комплексів, виділених за допомогою вказаних розчинників. Для впровадження запропонована екстракція дифторохлорометаном, розроблено та апробовано технологічний промисловий регламент на отримання ЛЕОБ.

Лікарські препарати на основі природної сировини складають, за оцінками експертів різних країн, від 30% до 50% світового арсеналу лікарських засобів. Низка нових препаратів природного походження зареєстрована в останні десятиріччя. Тому пошук та впровадження нових вітчизняних препаратів на основі природних біологічно активних комплексів є актуальним для фармацевтичної галузі.

Безумовний інтерес як сировина для отримання нових лікарських препаратів природного походження становить обніжжя бджолине — продукт бджільництва, який в обсязі до 30 т на рік збирається в Україні [8]. Доцільність створення препаратів спрямованої фармакологічної дії на основі цього цінного природного продукту шляхом виділення окремих стандартизованих фракцій біологічно активних речовин підтверджує багаторічний досвід використання олійного екстракту обніжжя в народній медицині та апітерапії, медична практика застосування таблеток “Cernilton” (Швеція), капсул “Sthenorex” (Франція), діючими компонентами яких є окремі фракції обніжжя бджолиного [10, 11, 14].

Враховуючи високу лабільність діючих компонентів обніжжя бджолиного, для забезпечення незмінності складу при виділенні жиророзчинної фракції доцільним є використання зріджених газів. На кафедрі аптечної технології ліків розроблена технологія ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного (ЛЕОБ), створено ряд лікувальних та косметичних препаратів на його основі [5, 6, 8].

Лабораторна технологія ЛЕОБ базувалась на використанні при екстракції хладону-12 [5]. Приєднання України до Монреальського протоколу та прийняття “Програми припинення виробництва та використання озоноруйнівних речовин” [7] обумовили скорочення промислового використання хладону-12, що викликало необхідність використан-

ня у процесі промислового отримання ЛЕОБ іншого зрідженого газу в якості розчинника.

Для екстракції жиророзчинних комплексів з природної сировини можуть бути використані такі зріджені гази як двоокис вуглецю, пропан, бутан, фторо- та хлоровмісні вуглеводні — хладони [2]. Пропан та бутан, враховуючи їх високу пожежо- та вибухонебезпечність, не знайшли широкого застосування при екстрагуванні природної сировини.

Виділення ефірних і жирних олій, інших ліпофільних компонентів з природної сировини за допомогою екстракції зрідженим двоокисом вуглецю та її різновидів (надкритичної, надкритичної з азеотропоутворювачами тощо) знаходить усе більше розповсюдження [9, 12, 13, 15]. Безумовно, завдяки екологічній безпеці та широким можливостям вона має найкращі перспективи для подальшого розвитку. У той же час навіть докритична екстракція двоокисом вуглецю передбачає роботу з тиском близько 80 атмосфер, а надкритична — від 100 до 300 атмосфер. На теперішній час в Україні немає обладнання, яке б могло забезпечити роботу під таким тиском, тому екстракція зрідженим двоокисом вуглецю не використовується; для виділення ефірних та жирних масел з природної сировини застосовують зріджені фторо- та хлоропохідні вуглеводні: хладон-22, залишки запасів хладону-12 (повне припинення його використання в Україні заплановано на 2014 рік), хладон-115 та деякі інші.

При розробці технології отримання жиророзчинних комплексів з природної сировини в якості екстрагентів вивчалися хладон-11 (фторотрихлорометан), хладон-12 (дифтородихлорометан), хладон-22 (дифторохлорометан), хладон-114 (тетрафтородихлорометан), хладон-С318 (перфтороциклобутан) [2]. Серед зазначених зріджених газів хладони 11, 12 та 114 мають однаково високий озоноруйнівний потенціал ($ODP = 1,0$), а перфтороциклобутан суттєво відрізняється від інших хладонів за здатністю розчиняти природні сполуки.

Найбільш близьким як екстрагент до хладону-12 є хладон-22, озоноруйнівний потенціал якого на порядок менше ($ODP = 0,05$) і промислове використання якого на сьогодні дозволено Монреальським протоколом. Свого часу впровадження у промислове виробництво дифторохлорометану не було здійснено у зв'язку з необхідністю забезпечення для зрідження майже вдвічі більшого тиску порівняно з хладоном-12.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості дифтородихлорометану та дифторохлорометану

Показники, одиниці виміру	Дифтородихлорометан	Дифторохлорометан
Хімічна формула	CCl ₂ F ₂	CHClF ₂
Відносна молекулярна маса	120,9	86,5
Температура кипіння, °С	-29,8	-40,8
Тиск пари при температурі 21,1°С, атм.	4,95	8,72
Густина рідини при температурі 21,1°С, г/см ³	1,325	1,208
В'язкість рідини при температурі 21,1°С, спуз	0,262	0,238
Поверхневий натяг при температурі 25°С, дн/см	9	9
Параметр розчинності	6,1	6,5
Діелектрична постійна	2,13 при 29°С	6,12 при 24°С
Розчинність води, %	0,008	0,114
Клас безпеки	3	4
Озоноруйнівний потенціал ODP	1,0	0,05
Потенціал глобального потепління GWP	4000	1700

Як видно з наведених у табл. 1 даних, у зрідженому вигляді хладони-12 та 22 мають дуже близькі значення густини, в'язкості та поверхневого натягу (саме ці фізико-хімічні показники мають першочергове значення для проникнення у рослинну клітину при екстракції). Обидва зріджені гази відносяться до неполярних розчинників, а їх діелектрична постійна має близькі значення (у малополярних розчинників діелектрична постійна вища за 20 одиниць); майже однакове значення має і такий синтетичний показник як параметр розчинності [1].

Близькі значення наведених фізико-хімічних властивостей зріджених дифтородихлорометану та дифторохлорометану обумовлюють приблизно однакову здатність розчиняти та екстрагувати речовини гідрофобного характеру, що підтверджено експериментальними дослідженнями [2]. Враховуючи вищезазначене, при розробці промислової технології ЛЕОБ нами було використано як розчинник дифторохлорометан.

Метою досліджень стало вивчення можливості використання дифторохлорометану у процесі промислового отримання ЛЕОБ, а також порівняння хімічного складу та властивостей зразків ЛЕОБ, отриманих екстракцією хладоном-12 та хладоном-22.

Матеріали та методи

Для отримання ЛЕОБ використовували поліфлорне обніжжя бджолине однієї серії, яке від-

повідало вимогам чинної нормативно-технічної документації. Обніжжя бджолине екстрагували на лабораторній установці для екстракції зрідженими газами в однакових умовах двома розчинниками: дифтородихлорометаном та дифторохлорометаном. Оптимальні технологічні параметри отримання ЛЕОБ були встановлені раніше для дифтородихлорометану [5], враховуючи близькі фізико-хімічні показники обох зріджених газів, екстрагування проводили за цих умов: розмір часток сировини складав 0,3-0,4 мм, співвідношення сировина — екстрагент — 1:5, тривалість екстрагування — три години.

Числові показники ЛЕОБ визначали за відомими методиками [3], кількісний вміст суми каротиноїдів — модифікованим спектрофотометричним методом [4].

Результати та їх обговорення

Як видно з наведених в табл. 2 даних, заміна розчинника практично не впливає на кількісний вихід та показники ЛЕОБ. Зовнішні ознаки (консистенція, колір, запах) виділених за допомогою різних розчинників комплексів абсолютно ідентичні. При використанні дифторохлорометану дещо збільшується вихід жиророзчинних речовин, що співпадає з результатами раніше проведених досліджень з порівняльної екстракції різної рослинної сировини хладонами-12 та 22: різниця у кількісному виході ліпофільних комплексів по-

Таблиця 2

Показники ЛЕОБ, отриманого за допомогою різних розчинників

Показники	Екстрагент	
	дифтородихлорометан	дифторохлорометан
Зовнішні ознаки ліпофільного комплексу	Однорідна маса жовто-оранжевого кольору без сторонніх включень	
Вихід ліпофільного комплексу, %	6,25±0,83	6,56±0,67
Показник заломлення (при температурі 40°С)	1,4815±0,0023	1,4820±0,0015
Густина, г/см ³	0,875±0,003	0,870±0,002
Число омилення, мг КОН на 1 г	115,75±3,80	116,07±2,35
Кислотне число, мг КОН на 1 г	44,57±2,83	46,75±3,58
Йодне число, г йоду на 100 г	71,08±1,57	72,10±3,83
Перекисне число, ммоль активного кисню на 1000 г	6,85±0,03	7,05±0,02
Вміст суми каротиноїдів, мг %	232,15±2,32	240,21±5,38

мітна при наявності в сировині ефірних олій і не суттєва для олій жирних [2].

Фізико-хімічні властивості (показник заломлення, густина, число омилення, йодне та перекисне число) зразків ЛЕОБ, виділених за допомогою обох розчинників, практично однакові за значенням. Деяка різниця відмічається тільки для кислотного числа отриманих різними розчинниками комплексів — завдяки більшій полярності дифторохлорометану помітне незначне збільшення вмісту кислот у виділеному комплексі. Заміна розчинника, як видно з даних, практично не впливає на вміст основного біологічно активного компонента комплексу — суми каротиноїдів.

Якісні реакції та ТШ-хроматографія отриманих за допомогою різних розчинників екстрактів підтверджують ідентичність якісного складу, співпадають УФ- та ІЧ-спектри зразків.

Враховуючи вищезазначене, можна говорити про тотожність хімічного складу отриманих за допомогою дифтородихлорометану та дифторохлорометану комплексів. Фармакологічними дослі-

дженнями доведена аналогічна специфічна активність та відсутність токсичної дії ЛЕОБ, отриманого за допомогою дифторохлорометану.

На підставі проведених досліджень для промислового впровадження нами запропонована екстракція жиророзчинного комплексу обніжжя зрідженим дифторохлорометаном у замкнутому циклі, розроблено технологічний промисловий регламент на виробництво ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного, за вказаною технологією проведено напрацювання дослідно-промислових серій ЛЕОБ в умовах ТОВ "Гірудофарм".

ВИСНОВКИ

1. На підставі проведених досліджень при отриманні ЛЕОБ запропоновано використання якості екстрагенту дифторохлорометану (хладону-22).

2. Розроблено технологічний промисловий регламент на виробництво ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного.

3. За розробленою технологією проведено напрацювання дослідно-промислових серій ЛЕОБ в умовах ТОВ "Гірудофарм".

ЛІТЕРАТУРА

1. Башура Г.С., Неугодов П.П., Хаджай Я.И., Теллерман Л.С. *Фармацевтические аэрозоли*. — М.: Медицина, 1978. — 272 с.
2. Ветров П.П. *Экстрагирование природных веществ из растительного сырья сжиженными газами*. В кн.: *Технология и стандартизация лекарств*. Сб. научн. труд. — Х.: ООО "РИРЕГ", 1996. — С. 220-232.
3. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр"*. — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Котенко О.М., Динник К.В., Сич Ю.В. // *Вісник фармації*. — 2001. — №1. — С. 52-54.
5. Пат. 25670 А, Україна, А 61 К 35/64 *Спосіб одержання ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного* / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, О.М.Котенко, Ю.В.Ковтун, С.О.Тихонова. — Заявл.: 30.12.97. Опубл.: 30.10.98.
6. Пат. 25669 А, Україна, А 61 К 35/64, А 61 К 9/06 *Засіб для лікування гнійних ран "ЛІПОВІТ"* / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, Н.В.Живора, О.М.Котенко, Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова. — Заявл.: 30.12.97. Опубл.: 30.10.98.
7. *Програма припинення виробництва та використання озоноруйнівних речовин на 2004-2030 роки: Постанова Кабінету Міністрів України від 04.03.2004 №256*.
8. Тихонов А.И., Черных В.П., Ярних Т.Г., Тихонова С.А. *Апитерапия — одно из основных научных направлений Национального фармацевтического университета*. В кн.: *Апитерапия: достижения та перспективы развития*. Матер. III з'їзду апітерапевтів України, м. Харків, 28-30 вересня 2006 р. — Х., 2006. — С. 3-20.
9. Aleksovski S.A., Sovova H. // *The J. of Supercritical Fluids*. — 2007. — Vol. 40, Iss. 2. — March. — P. 239-245.
10. Hanamoto M., Liao M., Suzuki H. et al. // *Japan Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 11. — P. 65.
11. MacDonald R., Ishani A., Rutks I., Wilt T.J. // *BJU Int.* — 2000. — May. — Vol. 85 (7). — P. 836-841.
12. Maria Salud Gomez-Prieto, Maria Luisa Ruiz del Castillo // *The J. of Supercritical Fluids*. — 2007. — Vol. 43, Iss. 1. — November. — P. 32-36.
13. Seied Mahdi Pourmortazavi, Seiedeh Somayyeh Hajimirsadeghi // *J. of Chromatography A*. — 2007. — Vol. 1163, Iss. 1-2. — September. — P. 2-24.
14. Talpur N., Echard B., Bagchi D. et al. // *Mol. Cell. Biochem.* — 2003. — Aug, 250 (1-2). — P. 21-26.
15. Vagi E., Simandi B., Vasarhelyine K.P. et al. // *The J. of Supercritical Fluids*. — 2007. — Vol. 40, Iss. 2. — March. — P. 218-226.

УДК 615.451.16:615.014:638.138.1

РАЗРАБОТКА ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛИПОФИЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ОБНОЖКИ ПЧЕЛИНОЙ

А.М.Котенко

Проведено сравнительное изучение химического состава и свойств липофильного экстракта обножки пчелиной (ЛЭОП), полученного экстракцией сырья дифтордихлорметаном и дифторохлорометаном в одинаковых условиях. Доказана идентичность состава природных комплексов, выделенных при помощи указанных растворителей. Для внедрения предложена экстракция дифторохлорометаном, разработан и апробирован технологический промышленный регламент получения ЛЭОП.

UDC 615.451.16:615.014:638.138.1

DEVELOPMENT OF THE INDUSTRIAL TECHNOLOGY FOR THE LIPOPHILIC BEE DUST EXTRACT

A.M.Kotenko

A comparative study of the chemical structure and properties of the lipophilic bee dust extract (LBDE) prepared by the raw material extraction with difluorodichloromethane and difluorochloromethane has been performed. The identity of the composition of the natural complexes isolated by the solvents mentioned has been proven. The extraction with difluorochloromethane has been proposed for introduction, the technological industrial regulations for preparing LBDE have been developed and approved.