



(51) МПК  
*A61K 41/00* (2006.01)  
*A61K 36/185* (2006.01)  
*A61K 129/00* (2006.01)  
*C07J 53/00* (2006.01)  
*C07J 63/00* (2006.01)  
*B01D 11/02* (2006.01)  
*B01D 9/02* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

*A61K 41/00 (2019.08); A61K 36/185 (2019.08); A61K 2236/00 (2019.08); C07J 53/00 (2019.08); C07J 63/00 (2019.08); B01D 11/02 (2019.08); B01D 9/02 (2019.08)*

(21)(22) Заявка: 2019116770, 30.05.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
30.05.2019Дата регистрации:  
26.12.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.05.2019

(45) Опубликовано: 26.12.2019 Бюл. № 36

Адрес для переписки:

603001, г. Нижний Новгород, Нижне-Волжская  
наб., 6/1, ООО НТЦ "Химинвест"

(72) Автор(ы):

Короткий Василий Павлович (RU),  
 Кутакова Наталья Алексеевна (RU),  
 Третьяков Сергей Иванович (RU),  
 Богданович Николай Иванович (RU),  
 Рыжова Елена Семеновна (RU),  
 Рыжов Виктор Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью  
 Научно-технический центр "Химинвест"  
 (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: SU 382657 A1, 23.05.1973. RU 2501805  
 C1, 20.12.2013. RU 2439093 C1, 10.01.2012. RU  
 2523545 C1, 20.07.2014. КОПТЕЛОВА Е.Н. и  
 др. Извлечение экстрактивных веществ и  
 бетулина из бересты при воздействии СВЧ-  
 поля//Химия растительного сырья. - 2013. - N  
 4. - С.159-164.

(54) Способ получения бетулина

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения бетулина из березовой коры для использования в медицине и парфюмерии, включающему СВЧ экстракцию коры березы пропиленгликолем при соотношении экстрагент:кора 30:1, мощностью 300 Вт, продолжительностью 10 мин, с последующей кристаллизацией. Способ

обеспечивает повышение эффективности процесса получения бетулина за счет сокращения технологических операций, снижения продолжительности выделения целевого продукта, исключения использования легковоспламеняющихся спиртов. 2 табл.

RU 2 710 374 C1

RU 2 710 374 C1



(51) Int. Cl.  
*A61K 41/00* (2006.01)  
*A61K 36/185* (2006.01)  
*A61K 129/00* (2006.01)  
*C07J 53/00* (2006.01)  
*C07J 63/00* (2006.01)  
*B01D 11/02* (2006.01)  
*B01D 9/02* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 41/00* (2019.08); *A61K 36/185* (2019.08); *A61K 2236/00* (2019.08); *C07J 53/00* (2019.08); *C07J 63/00* (2019.08); *B01D 11/02* (2019.08); *B01D 9/02* (2019.08)

(21)(22) Application: **2019116770, 30.05.2019**(24) Effective date for property rights:  
**30.05.2019**Registration date:  
**26.12.2019**

Priority:

(22) Date of filing: **30.05.2019**(45) Date of publication: **26.12.2019 Bull. № 36**

Mail address:

**603001, g. Nizhnij Novgorod, Nizhne-Volzhsкая nab., 6/1, OOO NTTS "Khiminvest"**

(72) Inventor(s):

**Korotkij Vasilij Pavlovich (RU),  
 Kutakova Natalya Alekseevna (RU),  
 Tretyakov Sergej Ivanovich (RU),  
 Bogdanovich Nikolaj Ivanovich (RU),  
 Ryzhova Elena Semenovna (RU),  
 Ryzhov Viktor Anatolevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu  
 Nauchno-tehnicheskij tsentr "Khiminvest" (RU)**

**(54) METHOD OF PRODUCING BETULIN**

(57) Abstract:

FIELD: technological processes.

SUBSTANCE: invention relates to a method of producing betulin from birch bark for use in medicine and perfumery, involving UHF extraction of birch bark with propylene glycol at ratio of extractant : bark of 30:1, power of 300 W, duration of 10 minutes, followed by crystallization.

EFFECT: method provides higher efficiency of the process of producing betulin via reduction of technological operations, shorter duration of extraction of the end product, avoiding use of highly flammable alcohols.

1 cl, 2 tbl

Изобретение относится к способам выделения ценных химических продуктов из отходов переработки древесины, а именно к способу получения бетулина из березовой коры для использования в медицине и парфюмерии.

Бетулин - основной и наиболее ценный компонент экстрактивных веществ бересты - используется в фармацевтике. Извлекают его из березовой коры методом экстракции на различном оборудовании с применением преимущественно гидрофильных экстрагентов [1, 2].

На крупных целлюлозно-бумажных и деревообрабатывающих предприятиях в результате необходимой окорки березовой древесины ежегодно скапливается большое количество коры. Березовая кора представляет собой ценное сырье для получения новых биологически активных веществ. Основным компонентом экстрактивных веществ бересты является бетулин, который выделяют экстракцией органическими растворителями и последующей перекристаллизацией. Бетулин используется в качестве сырья для синтеза биологически активных веществ и лекарственных препаратов.

Известен также способ получения бетулина путем обработки бересты водным раствором щелочи, сушки полученного продукта и последующей вакуумной разгонки сухого щелочного гидролизата при 230-245°C и остаточном давлении 10-14 мм рт. ст. Выход бетулина 50% от содержания его в бересте [3].

К недостаткам известного способа следует отнести сложность технологической реализации, а также длительность операции извлечения целевого продукта. Также вакуумную разгонку сухого щелочного гидролизата проводят при высокой температуре (230-245°C) и остаточном давлении 10-14 мм рт.ст., что влечет за собой значительные материальные и энергозатраты. Кроме того, недостатком способа является низкое качество бетулина, т.к. бетулин получают серого или желтого цвета, температура плавления не приведена.

Известен способ получения бетулина [4]. Сущность способа заключается в том, что бетулин получают из бересты березы, предварительно активированной в условиях неизобарного парокрекинга при следующих параметрах: давление 2-5 МПа, температура 180-260°C, время выдержки 60-360 с.

Известен способ получения бетулина [5], включающий активацию бересты березы при давлении 2-5 МПа, температуре 180-260°C, времени выдержки 50-360 с, обработку щелочью и экстракцию спиртом, при этом активацию бересты березы и ее щелочной гидролиз проводят одновременно, причем щелочь берут в количестве 10-20% от веса абсолютно сухой бересты.

Недостатком описанных выше способов получения бетулина является сравнительно невысокий выход чистого продукта.

Наиболее близким по технической сущности и достигаемому результату к предлагаемому изобретению является способ получения бетулина из березовой коры, включающий измельчение коры, экстракцию спиртом, отделение раствора с последующим удалением из него растворителя [6]. В приведенном способе измельчение коры проводят в присутствии щелочи, затем при перемешивании добавляют горячий (60-70°C) 85-88% изопропиловый спирт, отделяют растворитель, к полученному экстракту добавляют воду и отделяют выпавший при этом в осадок бетулин.

Недостатком известного способа является низкий выход бетулина (до 30% от веса сухой бересты), низкое качество полученного бетулина (продукт серого или желтого цвета), длительность получения бетулина и, вследствие этого, малая эффективность процесса.

Задача, на решение которой направлено изобретение, заключается в увеличении

выхода и повышении чистоты бетулина.

Способ получения бетулина извлечением бетулина из коры березы с помощью экстрагента-пропиленгликоля с последующей кристаллизацией, отличающийся тем, что экстракция проводится методом настаивания при соотношении экстрагент:кора 30:1, температуре 75°C в течение 2 ч.

Способ по п. 1, отличающийся тем, что извлечение бетулина проводится методом СВЧ экстракции при мощности 300 Вт, продолжительность процесса 10 мин.

Технический результат изобретения - повышение эффективности процесса получения бетулина за счет сокращения технологических операций, снижения продолжительности выделения целевого продукта, исключения использования легковоспламеняющихся спиртов.

Предлагается для извлечения бетулина из коры березы использовать новый экстрагент (пропиленгликоль), малотоксичный растворитель, широко применяемый в косметической промышленности и ветеринарии [7, 8]. В качестве сырья использовали кору березы, отобранную на Архангельском ЦБК как отход окорки древесины в 2017 г. Образец коры подсушивали до воздушно-сухого состояния, измельчали в дробилке истирающего действия. Экстракцию проводили «чистым» пропиленгликолем, СТП ТУ КОМП 2-689-14, фирма «Компонент-реактив», 2018 г., температура кипения 194°C.

Для извлечения бетулина использовали два метода:

1) настаивание на водяной бане (термостат) или на электроплитке (метод используется при анализе лекарственного растительного сырья);

2) обработка в электромагнитном поле сверхвысоких частот (СВЧ-экстракция) [9, 10].

Извлечение бетулина и других экстрактивных веществ из коры березы в лабораторных условиях проведено в различных режимах при соотношении экстрагент:кора 30:1, условия приведены в табл. 1. По завершении экстрагирования остаток коры отделяли фильтрованием под вакуумом с использованием бумажных фильтров. После частичного упаривания и смешивания с водой из фильтрата осаждали бетулин. Осадок отделен фильтрованием под вакуумом. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1 - Параметры экстрагирования и характеристика экстрактов

№	Метод экстракции,	Температура, °С	Продолжительность, час	Характеристика экстракта	Выход бетулина, % от массы сырья
1	Настаивание	75	2	Бесцветный	47,5 (дробные осадения)
2	Настаивание	75	4	Бледно-желтый	Не определен
3	Настаивание	75	6	Светло-желтый	Не определен
4	СВЧ-экстракция	-	0,17 (10 мин.)	Желтый. Фильтрация затруднительно	40,2
5	Настаивание	99	1,5	Коричневый. Фильтрация затруднительно	26,1
6	Настаивание	Температура кипения	2	Темно-коричневый, запах горелого сахара	46,7

Выход бетулина-сырца составил от 26 до 47%. Для сравнения при использовании этилового спирта выход составляет 20-25% [10]. СВЧ-экстракция (опыт 4) обеспечила высокий выход бетулина (40%) при малой продолжительности (10 мин). В жестких условиях нагрева (опыт №6) происходит деструкция компонентов коры, за счет чего бетулин приобретает темную окраску. Вариант дробного осадения бетулина (опыт №1) не рекомендуется к реализации в связи с многостадийностью, несмотря на высокий выход.

Анализ образцов бетулина-сырца выполнен в ЦКП «Арктика» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе со спектрофотометрическим детектором Agilent 1220 (Agilent, США). В качестве стандартных образцов использовались коммерчески доступные препараты бетулина (не менее 98%, Aldrich) и лупеола (не менее 90%, Anal. std., Fluka) без дополнительной очистки.

В качестве неподвижной фазы использовалась колонка Zorbax Eclipse Pluse C-18, 3×150 mm, размер частиц 3,5 μm. Температура термостата колонки 40°C. Хроматографирование проводилось в изократическом режиме подачи элюентов, соотношение ацетонитрила к воде 95:5; объем вводимой пробы 2 мкл; скорость потока 0,6 мл/мин. Детектирование проводилось при длине волны 205 нм.

Результаты исследования состава образцов бетулина представлены в таблице 2.

Таблица 2. Состав тритерпеноидных компонентов образцов бетулина, мг/г

Компонент	Номер образца					
	1	2	3	4	5	6
Бетулиновая кислота	18,90	20,59	21,10	20,85	20,32	0
Бетулин	411,70	478,98	706,15	622,54	650,96	2,47
Эритродиол	7,05	9,19	14,55	18,70	6,97	0
Лупеол	42,88	53,70	62,03	65,25	65,56	14,67
Всего	480,53	562,46	803,83	727,34	743,81	17,14
Содержание бетулина, % от суммы	85,7	85,2	87,9	85,6	87,5	14,4

Бетулин является доминирующим компонентом во всех образцах, за исключением №6, причем варьирование незначительно. Максимальное содержание (87,5-87,9) % в образцах, полученных на водяной бане при температуре 75°C (длительный нагрев) или при 99°C (нагрев 1,5 ч). Все определяемые тритерпеноидные компоненты также являются биологически активными веществами, поэтому дополнительная операция очистки выделенного бетулина не требуется.

Предположительно в состав экстрактов переходят фенолы, при осаждении бетулина они остаются в фильтрате 2. Анализ фенольных соединений выполнен в ЦКП «Арктика» на газовом хроматомасс-спектрометре с одним квадруполом GCMS-QP2010Ultra (Shimadzu, Япония). Пробы анализировались без разбавления.

Условия анализа: Объем вводимой пробы 1 мм<sup>3</sup>; колонка капиллярная Rtx-5ms, диаметр 0,25 мм, толщина неподвижной фазы 0,25 мкм, длина колонки 30 м; ввод пробы с делением потока 1:10; температура устройства ввода 250°C; газ-носитель - гелий; управление потоком газа - постоянное давление; поток через колонку 1 мл/мин; начальная температура термостата 50°C, изотерма 3 мин; подъем температуры со скоростью 5°C/мин до 260°C, изотерма 15 минут; температура устройства сопряжения 230°C; температура ионного источника 230°C; энергия ионизации 70 эВ; напряжение на детекторе 0,8 кВ; режим работы масс-детектора: Scan (запись диапазона масс); массы для детектирования: 45-400 Да.

Качественный анализ осуществлялся с использованием библиотек Nist-11 и Wiley-10, со степенью совпадения с библиотекой не менее 80%. В опыте №6, проведенном в жестких условиях, обнаружены фенолы: гваякол, этилгваякол, винилгваякол, сирингол, изоэвгенол, ацетованиллон, дитретбутилфенол (возможно, компонент растворителя - антиокислитель), метил-тиофенил-пропанон. В остальных опытах фенолов (данных или других) не обнаружено, т.е. экстракты можно считать чистыми.

Выводы:

1) Пропиленгликоль может использоваться в качестве экстрагента для извлечения бетулина, выход бетулина-сырца составляет 26-47%.

2) Рекомендуемые условия экстрагирования - метод настаивания на водяной бане, продолжительность не менее 6 час при температуре 75°C или СВЧ-экстракция при мощности 300 Вт, продолжительность 10 мин.

3) Пропиленгликолевые экстракты березовой коры не содержат токсичных фенолов,

их можно использовать без осаждения бетулина.

Таким образом, предлагаемое изобретение позволяет упростить способ получения бетулина за счет уменьшения стадий процесса, снижения продолжительности выделения целевого продукта, исключения использования легковоспламеняющихся спиртов.

5 Предлагаемый способ найдет применение для получения бетулина из многотоннажного отхода - коры, получаемого при обработке березы.

Источники информации

1. Кислицын А.Н. Экстрактивные вещества бересты: выделение, состав, применение // Химия древесины, 1994. №3. С. 3-28.

10 2. Толстикова Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстикова А.Г. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность // Химия в интересах устойчивого развития, 2005. Т. 13. №1. С. 1-30.

3. Штанько И.Г. Получение бетулина и синтез сложноэфирных пленкообразователей на его основе. Диссертация на соискание ученой степени к.т.н. - М., 1953, МХТИ им. Д.И. Менделеева.

4. Патент РФ 2074867.

5. Патент РФ 2131882.

6. Авторское свидетельство №382657, (прототип).

7. Евсеева С.Б., Сысуев Б.Б. Экстракты растительного сырья как компоненты косметических и наружных лекарственных средств: ассортимент продукции, особенности получения (обзор) // Фармация и фармакология, 2016. №3. С 4-37. DOI: 10.19163/2307-9266-2016-4-3-4-37.

8. ТУ 9154-010-26923989-99 (в ред. с изм. 1-5) Пропиленгликолевые экстракты из растительного сырья. Технические условия. 1999. 14 с.

25 9. Патент РФ 2501805.

10. Третьяков С.И., Коптелова Е.Н., Кутакова Н.А., Владимирова Т.М., Богданович Н.И. Бетулин: получение, применение, контроль качества: монография / Сев. (Арктич.) федер. ун-т им. М.В. Ломоносова. Архангельск, 2015. 180 с.

30 (57) Формула изобретения

Способ получения бетулина путем экстракции коры березы экстрагентом с последующей кристаллизацией, отличающийся тем, что проводят СВЧ экстракцию коры березы пропиленгликолем при соотношении экстрагент:кора 30:1, мощностью 300 Вт, продолжительностью 10 мин.

35

40

45