

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 16, №2

2017



ОБЗОРЫ

УДК 615.36.332:612.392.398(048.85)

ЭКСТРАГИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ZINGIBER OFFICINALE ROSCOE В ТЕХНОЛОГИИ ФИТОПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР)

© **Быков И.И., Компанцев Д.В., Привалов И.М.**

Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, 357532, Пятигорск, просп. Калинина, 11

Резюме: обзор посвящен актуальному направлению современной биологии и фармации – получению биологически активных компонентов корневища имбиря лекарственного (*Zingiber officinale Roscoe*), влиянию технологических факторов на процесс извлечения экстрактивных веществ. В статье приведены сведения об основных закономерностях извлечения экстрактивных веществ лекарственного растительного сырья. Рассмотрены условия проведения экстрагирования характеристических биологически активных соединений корневища имбиря лекарственного (*Zingiber officinale Roscoe*), определяющие его применение в фармации, косметологии и пищевой промышленности. Описаны способы экстрагирования корневища имбиря согласно методикам, используемым в России, США, Европе, Таиланде, Китае, Японии и Индии, приведены основные параметры используемых технологических процессов.

Ключевые слова: экстрагирование, сверхкритическая CO₂ экстракция, корневище имбиря лекарственного, гингеролы, шогаолы

EXTRACTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM ZINGIBER OFFICINALE ROSCOE IN HERBAL REMEDIES TECHNOLOGY (REVIEW)

Bykov I.I., Kompancev D.V., Privalov I.M.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University, Russia, 357532, Pyatigorsk, Kalinin Av., 11

Summary: the review deals with a topical field of modern Biology and Pharmaceutics – the production of biologically active components of ginger rhizome drug (*Zingiber officinale Roscoe*) and the effect of technological factors on the process of extracting the extractives. This article provides information about the basic laws governing the extraction of medicinal plants extractives. The conditions of extraction of characteristic biologically active compounds of ginger rhizome drug (*Zingiber officinale Roscoe*), defining its use in the pharmaceutical, cosmetic and food industries are described as well. The methods of extracting rhizomes of ginger according to the procedures used in Russia, USA, Europe, Thailand, China, Japan and India and the main parameters used in the manufacturing processes are given in the article.

Key words: extraction, supercritical CO₂ extraction, ginger rhizome medicinal, gingerols, shogaols

Введение

Несмотря на бурное развитие производства синтетических лекарственных средств, огромный потенциал растительных препаратов для профилактики и лечения заболеваний не исчерпан. Биологически активные соединения и лекарственные средства растительного происхождения продолжают занимать значительное место в современной фармации. В перечне Государственного реестра лекарственных средств, разрешенных для применения в медицинской практике и к промышленному производству (по состоянию на 21.06.2016 г.) насчитывается свыше 300 видов лекарственного растительного сырья. Фитопрепараты полностью соответствуют всем современным медико-биологическим требованиям. Они по эффективности не уступают препаратам синтетического происхождения, при этом обладают крайне высокой биодоступностью и переносимостью в терапевтических дозах, характеризуются широким диапазоном лечебных свойств, имеют меньшее количество побочных эффектов. Это позволяет использовать их во всех возрастных группах в качестве симптоматического, продолжительного и профилактического лечения.

Растительные экстракты обычно используются как непосредственно в лекарственных препаратах, так и для создания новых лекарственных средств. Производство растительных экстрактов – приоритетное направление переработки лекарственного растительного сырья.

Растительное сырье, используемое в производстве лекарственных препаратов, часто содержит обширный комплекс соединений, достигнуть полного извлечения, которых традиционными методами экстракции не всегда удается. Очень часто в шроте, полученном после экстракции ещё содержится большое количество ценных биологически активных веществ, которые могут служить основой для производства лекарственных и косметических препаратов или биологически активных добавок к пище [9]. В связи с этим, существует необходимость рационального использования растений, совершенствования и разработки новых ресурсосберегающих комплексных технологий переработки лекарственного растительного сырья, обеспечивающих максимальное извлечение БАВ [5,7].

В предлагаемом обзоре приведены различные подходы к процессу экстракции растительного сырья, а также представлена информация по получению различных экстрактов из корневища имбиря.

Цель работы – изучение вариантов экстракции корневища имбиря с сохранением его уникального состава, антиоксидантной и антирадикальной активности.

Методология экстрагирования

Выбор способа извлечения для определенного растительного сырья, как правило, основывается, прежде всего, на фармакологической активности его действующих соединений, а не на его химической природе. Кроме этого следует учитывать и такие второстепенные факторы, как: выход экстракта, длительность процесса экстрагирования, уменьшение эксплуатационных затрат и затрат на техническое обслуживание. В исследовании процесса экстрагирования лекарственного сырья можно выделить следующие этапы:

1. Подготовительный этап процесса экстракции, который включает в себя: сбор растительного сырья, проверку его подлинности, сортировку и очистку от примесей. Во время сбора и сортировки растительного сырья, следует выбирать только здоровые образцы, без микробных инфекций. Необходимо помнить, что уровень концентрации действующих веществ растительного лекарственного сырья зависит от таких внешних факторов как ареал произрастания, высота местности, возраст растений, климат, тип почвы, время сбора. Химический состав сырья также варьирует в зависимости от экологических факторов [28].
2. Уточнение природы составных частей или вторичных метаболитов, поскольку лекарственные и ядовитые свойства растений очень часто обусловлены именно этими соединениями.
3. Сушка и измельчение.
4. Выбор экстрагента для экстракции.

В зависимости от природы вторичного метаболита, свежий растительный материал либо немедленно экстрагируют, либо сразу подвергается измельчению с последующим экстрагированием, либо обрабатывают после сушки. Например, в сырье содержащем иридоидные и флавоноидные гликозиды возможен гидролиз компонентов, с последующим изменением pH и разложением или перегруппировкой соединения. Эти реакции могут быть предотвращены вымачиванием в спирте (метанол или этанол), который денатурирует растительные ферменты, вызывающие деградацию [31,32].

Обычно растительное сырье сушат в тени при комнатной температуре или в воздушной печи при температуре не выше 30°C. Солнечный свет, содержащий ультрафиолетовые лучи, может вызвать нежелательные химические реакции, поэтому желательно избегать непосредственный контакт с ним. При повышенных температурах возможен грибковый рост, который путем ферментации и аэрации может изменить содержание и характер вторичных метаболитов.

Оптимальные размеры измельчения листьев, цветов, травы – 3-5 мм, стеблей, корней и коры до 1-3 мм, плодов и семян до 0,3-0,5 мм. Измельчение, с последующим вальцеванием увеличивает площадь контакта экстрагента с растительной массой, разрушая клетки растительного сырья, высвобождает биологически активные вещества

Чтобы обеспечить полноту извлечения действующих веществ и максимальную скорость экстрагирования экстрагент должен: растворять максимальное количество биологически активных веществ и минимальное балластных веществ; легко диффундировать через клеточную мембрану; быть физиологически и химически индифферентным; не взаимодействовать с экстрагируемыми веществами; препятствовать развитию микроорганизмов, грибов, плесени; должен иметь низкую температуру кипения и быть пожаро- и взрывобезопасным; быть доступным, дешевым.

Выбор экстрагента кроме этого зависит от таких физико-химических свойств извлекаемого вещества, как полярность, рН, термостабильность и т.д.

Полярные вещества (соли алкалоидов, сердечные гликозиды, антрагликозиды, сапонины, фурукумарины, витамины С, К, Р, РР, органические кислоты, соли, сахара, слизи) растворимы в полярных растворителях (вода, глицерин), а неполярные компоненты (агликоны сердечных гликозидов, основания большинства алкалоидов, сапогенины, флавоны, эфирные масла, жиры, воски, смолы) растворимы в неполярных растворителях (уксусная кислота, хлороформ, эфир этиловый и другие органические растворители). К малополярным экстрагентам относятся этиловый, изопропиловый, бутиловый спирты, ацетон, которые растворяют основания алкалоидов, гликозиды и их агликоны, флавоны и их агликоны, кумарины, каротиноиды, витамины группы В, Р, РР, эфирные масла, пигменты, хлорофилл, смолы, бальзамы [20].

Полярные растворители, имеют высокую диэлектрическую постоянную, которая уменьшает силу притяжения между противоположно заряженными ионами кристаллов. Полярные растворители позволяют разорвать ковалентные связи потенциально сильных электролитов. Неполярные растворители имеют низкую диэлектрическую постоянную и растворяются неполярных вещества с аналогичным внутренним давлением посредством индуцированных дипольных взаимодействий.

Наиболее перспективным способом извлечения биологически активных веществ из растительного сырья в фармацевтической промышленности сегодня является экстрагирование сжиженными газами в субкритическом состоянии, с последующей десорбцией извлеченных компонентов сжатыми газами в сверхкритическом и флюидном состоянии. Для экстрагирования используются такие сжиженные газы как пропан, бутан, диоксид углерода, жидкий аммиак, хладоны. Диоксид углерода хорошо экстрагирует гидрофобные вещества и эфирные масла. Гидрофильные вещества хорошо извлекаются сжиженными газами с высокой диэлектрической проницаемостью (аммиак, хлористый метил и др.) [6].

Сжиженный диоксид углерода неполярный растворитель и CO_2 -экстракт извлекает в основном неполярные соединения. В процессах экстракции используется либо до-, либо сверхкритический диоксид углерода.

Диоксид углерода при давлении, превышающем 75 атм. и температуре более $31,1^\circ\text{C}$ переходит в сверхкритическое состояние, имея при этом плотность как у жидкости, а вязкость и поверхностное натяжение как у газа [1]. Диоксид углерода в флюидном состоянии имеет ряд неоспоримых преимуществ, таких как низкая токсичность, невоспламеняемость, не коррозионность, химическая инертность, низкая критической температура, умеренно низкое критическое давление, доступность, экологическая безопасность.

Сверхкритический CO_2 способен полностью или выборочно извлекать любые неполярные компоненты с молекулярной массой меньше 2 000 дальтон, такие как альдегиды, терпеновые соединения, кетоны, жирорастворимые витамины, сложные эфиры и спирты, высокомолекулярные насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, в то же время белки, крахмалы, сахара, гликозидные вещества, минеральные соли и вода являются нерастворимыми в жидком CO_2 .

По данным большинства исследователей известно, что эфирные масла, полученные CO_2 экстракцией, превосходят свои аналоги, которые получены путем паровой дистилляции и экстракцией растворителями. Извлечение эфирных масел из аниса, тмина, гвоздики, аниса, корицы и имбиря все чаще делается именно CO_2 -экстракцией [29].

При сверхкритической (флюидной) экстракции растительного сырья, содержащего комплекс биологически активных веществ с разной физико-химической природой, возможны неуправляемые и неконтролируемые химические реакции с распадом определенных химических групп. Так, например, при температурах $40-45^\circ\text{C}$, у части компонентов, входящих в состав экстрактов наблюдается распада термолабильных соединений.

При флюидной экстракции интенсифицируется процесс вымывания из растительного сырья высокомолекулярных и тугоплавких соединений, часть компонентов, проявляющих антиоксидантную активность распадается и возникает проблема предохранения жирных кислот в экстрактах от окисления [30].

При сверхкритической экстракции полярные соединения, обладающие эмульгирующими свойствами, легко экстрагируются и переходят в экстракт, нарушая установившийся баланс, поэтому очень часто масляные растворы сверхкритических экстрактов после непродолжительно хранения расслаиваются [34, 35].

Многие исследователи считают, что и докритическая CO_2 экстракция, благодаря своему более мягкому технологическому режиму, позволяет наиболее полно извлечь комплекс нативных соединений. Полученные докритические CO_2 -экстракты широко применимы, как в качестве натуральных ароматических добавок, так и в качестве биологических активных добавок, при производстве фармацевтических препаратов и косметических продуктов.

Если необходимо быстро и качественно экстрагировать из исходного сырья вещества и группы веществ, которые не разрушаются и не загрязняются вследствие достаточно жестких режимов работы, то используется сверхкритическая экстракция. Флюидной экстракция востребована при производстве некоторых фармацевтических субстанций, получении чистых веществ, витаминных комплексов растительного происхождения [1].

Выбор методики экстракции биологически активных веществ из растительного сырья зависит от физико-химической природы содержащегося вторичного метаболита, природы растительного материала (свежие части, высушенные части) и их физического состояния (размер частиц).

Все способы экстрагирования можно разделить на 2 группы – статические и динамические. При статическом способе экстрагирования сырье периодически заливают экстрагентом и настаивают определенный промежуток времени. В динамических способах происходит или постоянная смена экстрагента, или непрерывное движение экстрагента и растительного сырья.

Статические способы экстрагирования являются самыми простыми и изученными. Их основными недостатками являются: неполнота экстракции лекарственных веществ из растительного материала, длительность процесса, повышенное содержание балластных веществ в экстракте и достаточная трудоемкость.

Для интенсификации процессов экстракции применяются такие модифицированные формы мацерации как: вихревая экстракция, экстракция с использованием ультразвука, электроимпульсный метод, центробежная экстракция, ремацерация.

При вихревой экстракции происходит вихревым перемешивание сырья с одновременным его измельчением с помощью турбинной или лопастной мешалок. Это существенно сокращает время экстракции. Экстракция с использованием ультразвука основана на использовании турбулентных течений, возникающих в среде распространения звуковых волн, которые способствуют переносу масс и растворению веществ. При применении электроимпульсного метода мощный гидравлический удар позволяет существенно сократить продолжительность экстракции. При проведении центробежной экстракции первичный сок удаляется из клеточного материала за счет центробежных сил, на его место подается свежий экстрагент, который затем удаляется из материала.

Ремацерация или дробная мацерация предусматривает неоднократное настаивание. Динамических методов в производстве галеновых препаратов используется периодический способ – перколяция.

Перколяция – процесс непрерывной фильтрации, процеживания экстрагента сквозь слой сырья. Наиболее широко применяется многократная перколяция-реперколяция. Сущность многократной перколяции заключается в использовании батарей диффузоров (перколяторов). При этом вытяжка из одного перколятора используется для перколирования сырья в следующем перколяторе. В диффузор с наиболее истощенным сырьем подается свежий экстрагент. Концентрированную вытяжку собирают из перколятора со свежезагруженным сырьем. Таким образом, экстрагент, проходя через такую батарею диффузоров с сырьем, максимально насыщается действующими веществами. В процессе выделения и исследования искомым компонентов, можно выделить три основных шага:

1. Первый шаг – получение извлечения, он состоит в проникновении растворителя в ткани и клетки сырья, солиubilзации вторичных метаболитов и, выход растворенных вторичных метаболитов в экстракт. Растворители различной полярности используются отдельно или в комбинации для извлечения в зависимости от природы извлекаемого компонента. Таким образом, большая часть нежелательного материала удаляется.
2. Второй шаг – фракционирование с последующим анализом (дистилляция, сублимация, испарение, фракционная кристаллизация, фракционная перегонка).
3. Третий, заключительный шаг достигается с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии или тонкослойной хроматографии, который включает в себя разделение желаемого компонента в надлежащей чистоте [16, 19].

Фармакогностическое описание имбиря аптечного

Одним из относительно исследованных растительных объектов на территории Российской Федерации является имбирь лекарственный *Zingiber officinale* Roscoe, *Zingiberaceae* L.), широко применяемый в народной медицине юго-восточной Азии. Имбирь лекарственный относится к семейству имбирных (*Zingiberaceae*), порядку имбирецветных (*Zingiberales*), классу однодольных (*Liliopsida*). Имбирь выращивается во всех тропических районах мира, а также часто встречается в Юго-Восточной Азии, особенно в Индо-Малайзии. Основным производителем имбиря является Ямайка. Имбирь с научной точки впервые в 1807 г. исследовал английский ботаник Уильям Роско [25]. Пряный, терпкий аромат имбиря создают содержащиеся в нем эфирными маслами (от 0,5% до 3%), а его жгучий вкус обусловлен фенольными соединениями типа гингерола.

С давних времен имбирь ценится за способность снимать головные, сердечные и ревматические боли, устранять повышенную утомляемость и апатию; более поздние исследования указали на антиоксидантные и противоопухолевые свойства целебного корня [10].

По литературным данным ценность имбиря как лекарственного сырья определяется наличием в нем флавоноидов различной природы [10]. Кроме того, в состав имбиря входят бета-каротин, капсаицин, кофейновая кислота, куркумин. Имбирь аптечный, содержит полный спектр незаменимых аминокислот, (триптофан, треонин, лейзин, метионин, фениланин, валин), соли магния кальция и фосфора, комплекс витаминов [26].

Флавоноиды имбиря применяются в медицине как желчегонные, гепатозащитные, противовоспалительные, капилляроукрепляющие средства. Сочетание малой токсичности и высокой фармакологической активности делает их чрезвычайно перспективными для профилактики и лечения ряда серьезных заболеваний [2, 23].

В представленном обзоре корень имбиря рассматривается как источник, содержащий значительное количество биологически активных соединений как липофильных, так и гидрофильных, как полярных, так и слабополярных.

На основании литературных данных компонентный состав фенольных нелетучих веществ корней имбиря представлен следующими соединениями: доминирующее вещество 6-гингерол (около 48,2%), в меньших количествах присутствуют 8-гингерол и 10-гингеролгалловая кислота (21,5%), хлорогеновая кислота (14,2%), кофейная кислота (14,2%). Из гингеролов с разной длиной цепи наиболее значимым является 6-гингерол. Исследованиями установлено, что именно 6-гингерол: подавляет циклооксигеназу, липоксигеназу, синтез простагландинов; блокирует TRPV1-рецепторы; подавляет внутриклеточный синтез белков теплового шока, а также вещества, угнетающие синтез коллагена во внеклеточном матриксе; подавляет ангиогенез; блокирует серотониновые рецепторы; увеличивает потребление кислорода клетками; оказывает кардиотонический эффект; подавляет перистальтику толстого кишечника [6, 11, 15, 37].

Общее содержание фенольных соединений корневища имбиря согласно публикации [9] составляет от 157 мг/100 г сырого веса корневища.

Из терпеноидов в корневищах имбиря присутствуют: терпены (α -фелландрен, камфен), терпеновый спирт (линалоол), терпеновые альдегиды (цитраль, нонаналь), сесквитерпеноиды (α -, β -, γ -бисаболон), сесквитерпеновый спирт (фарнезол), 4-аминомасляная кислота [13].

Из органических кислот корневища имбиря содержат щавелевую и янтарную кислоты.

Другие компоненты химического состава: аминокислоты, белки, протеолитические ферменты, липиды (6-8%), стерины, клетчатка, витамины (аскорбиновая кислота, ниацин, тиамин, рибофлавин и др.), крахмал (до 50%), слизи, моносахариды, неорганические вещества [27].

В корневищах имбиря содержатся такие соединения, кемпферол, рутин, нарингенин, катехин, эпикатехин, сапонины и алкалоиды [24]. Количественный и качественный состав биологически активных веществ корневища имбиря варьирует в зависимости от условий культивирования, времени сбора, условий хранения и технологии.

И.А. Харчилава проводила анализ состава биологически активных веществ корневищ имбиря. В ходе проведенного химического анализа корневищ имбиря автором были обнаружены следующие группы соединений: гингеролы – 2,3%; дубильные вещества (галловая, хлорогеновая и кофейная кислоты) – 1,96%; флавоноиды (лютеолин-7-гликозид, ферруловую кислоту и гиперозид; органические кислоты (щавелевая, янтарная, яблочная) – 0,75%, в пересчете на яблочную кислоту; полисахариды (мальтоза, лактоза, глюкоза и ксилоза) – 17,68% в пересчете на глюкозу; терпеновые соединения (гераниол, борнилацетат, α -пинен, β -пинен, цитраль и цинеол).

Жгучие вещества корневищ имбиря в значительных количествах представлены гингеролами, шогаолами и дегидрогингердионами. Шогаолы и дегидрогингердионы составляют меньшую долю, поскольку это биогенетически лишь побочные продукты гингеролов [18].

В процессе сушки и при хранении измельченных корней имбиря гингеролы частично дегидратируются в соответствующие шогаолы, которые затем могут превратиться в парадолы, гингердионы, гингердиолы и ацетаты гингердиолов. Количество 6-гингерола в процессе сушки снижается с 21,2 до 18,8 мг/г сухого веса в сторону образования шогаолов [18]. Процесс образования шогаолов из гингеролов интенсифицируется во время хранения как самих корневищ имбиря, так и в их спиртово-водных экстрактах.

Многие исследователи рассматривают отношение 6-гингерола к 6-шогаолу, как один из основных показателей качества экстракта имбиря. Согласно требованиям Европейской Фармакопеи (EPH) 8.0 и USP 38 корневища имбиря стандартизуют по содержанию гингеролов и гингердионов (не менее 0,8%), содержанию шогаолов (не более 0,18%), эфирного масла (не менее 1,8 мл в 100 г), крахмала (не менее 42%), экстрактивных веществ, растворимых в спирте (не менее 4,5%), и экстрактивных веществ, растворимых в воде (не менее 10%) [3, 22].

Для того чтобы гарантировать терапевтический эффект препаратов имбиря, при их производстве необходимо обеспечить стандартное содержание активных компонентов. Прежде всего, необходимо по возможности, минимизировать превращение гингеролов в шогаолы и сохранить соотношение [6]-гингерола к [6]-шогаолу в допустимых пределах.

При создании новых препаратов имбиря, должна быть предотвращена реакция перегруппировки гингеролов и обеспечено соотношение гингерол/шогаол в заранее определенном интервале.

Экстрагирование биологически активных веществ имбиря аптечного

Наиболее распространенным методом извлечения биоактивных веществ из корневищ имбиря, является экстракция. Широко используются два основных способа экстракции: перегонка с водяным паром и экстракции растворителем.

Паровая дистилляция используется для получения эфирного масла. Количество имбирного масла колеблется от 0,2% до 3% в зависимости от происхождения и состояния корневища (свежие или сушеные) [15]. В полученном извлечении достаточно высокий уровень монотерпенов и соединений, полученных термической перегруппировкой гингеролов.

Метод экстракции растворителем применяется для получения маслосмолы (oleoresin). Маслосмола – это комплекс фенольных нелетучих соединений с некоторыми компонентами эфирного масла и жирные кислоты.

В технологии пищевых продуктов общего и специального назначения обычно применяется экстракция имбиря водой при атмосферном давлении, с применением тепла, другие способы экстракции включают в себя экстракцию водяным паром.

Без какого-либо растворителя, чистая вода в виде пара используется при кипении для извлечения эфирного масла из имбиря. Пар прогоняется над имбирем и способствует освобождению молекул эфирных масел. Затем выполняется дистилляция. При этом среднее содержание экстрактивных веществ составляет 18-19%, содержание дубильных веществ – 4-5%, флавоноидов – 1,5-25%, общий состав аминного азота – 400 мг/100 г продукта, минеральных веществ – 4% СР [4].

Анализ литературных данных показывает, что при экстракции корня имбиря водой оптимальные параметры процесса извлечения: температура 90°C, продолжительность мацерации 45 мин., соотношение сырье: экстрагент 1:10 [11].

В косметологии применяется корень имбиря в качестве противоаллергического средства и в качестве ингибитора роста волос, т.е. его основное назначение улучшать кровоток. Поскольку Gingerols (6-гингерол, 8-гингерол и 10-гингерол) обладают сильным раздражающим свойством для кожи, то в Японии, например, для лечебно-косметических ингредиентов для волос установлен верхний предел содержания гингеролов не более 1%.

Разработана и запатентована технология получения экстракта корневищ имбиря «по существу, свободного от гингеролов» т.е. экстракт, полученный этой технологией содержит гингеролы, в количестве не более 0,5 частей на миллион [36].

Согласно этой технологии, корень имбиря экстрагируют в водно-спиртовом растворителе. В качестве спиртов используют этанол, метанол, 1,3-бутиленгликоль и глицерин. Водный раствор спирта имеет концентрацию алкоголя не больше 70%. Для экстракции, применяются

традиционные способы, применяемые для лекарственного сырья. Например, экстракт может быть получен путем добавления от 5 до 30 частей воды или водного спирта к 1 части по весу корня имбиря и с последующим перемешиванием при температуре от 5°C до 60°C в течение от 0,5 ч. до 3-х дней.

Затем полученное извлечение подвергается обработке с адсорбентом, адсорбции гингеролов выполняется на активированном угле или в ароматическом адсорбенте с последующим удалением полученного адсорбента путем фильтрации или центробежной сепарации. Если полученная смесь не может быть легко разделена, она концентрируется при пониженном давлении и затем подвергается жидкостному фракционированию для удаления спиртов.

Полученный по данной технологии «свободный от гингеролов» водорастворимый экстракт корня имбиря может быть использован как препарат для наружного применения, без какой-либо дальнейшей обработки или после разбавления.

Как ингибитор роста волос водорастворимый экстракт корня имбиря используется в производстве фармацевтических и косметических средств. Примером таких препаратов являются смывки волос в виде паст, кремов или аэрозолей, восковые пластинки для эпиляции, лосьоны, используемые после удаления волос или эпиляции, дезодорирующие косметические средства, косметика для использования до и после бритья.

В медицине водорастворимый без гингеролов экстракт корня имбиря включают в кератолитические средства и ингредиенты. В работе Л.В. Наймушиной описан еще один способ комплексной переработки сухого имбирного корня методом двухфазной экстракции в системе водный раствор этанола – рапсовое растительное масло. Предложенный способ позволяет максимально извлечь как липофильные, так и гидрофильных биологически активные соединения, применим как для полярных, так и слабополярных компонентов, что особенно ценно для извлечения флавоноидов различной природы. Согласно предложенной методике вначале выполняется замачивание сырья в полярном растворителе – водно-спиртовой смеси, чтобы обеспечивает максимальное набухание сырья и десорбцию биологически активных гидрофильных компонентов из растительной клетки. Вода, входящая в состав полярного экстрагента, по окончании процесса гидратации полярных групп биологически активных компонентов имбирного корневища, вытесняется этанолом, обеспечивающим десорбцию и сольватацию липофильных компонентов имбирного корня (фитостерин, токоферолов, терпенов, хлорофиллов и др.) и компонентов средней полярности (флавоноидов, иридоидов). Таким образом, создаются условия для проникновения молекул жирных кислот растительного масла внутрь клеточных оболочек корневища имбиря для извлечения флавоноидов и липидов [9].

Полученные фитоизвлечения, являющиеся облегченными эмульсиями, насыщены различными биологически активными веществами. Их можно применять при создании косметических кремообразных композиции, биологически активных, обеспечивающих многофункциональное лечебное и профилактическое воздействие на организм.

Одним из рациональных способов использования корневищ имбиря как лекарственного растительного сырья является получение сухого экстракта с последующим созданием на его базе лекарственных средств. Технологическая схема получения сухого экстракта, кроме стадии экстракции, предусматривает еще процессы упаривания, очистки и сушки концентрированного экстракта.

И.А. Харчилава исследовала оптимальные условия для каждой из технологических стадий получения такого сухого экстракта. В частности, автор считает, что оптимальным при экстрагировании корневищ имбиря является проведение трехкратной экстракции сырья с размером частиц не более 5 мм, в соотношении 1:10 при использовании в качестве экстрагента 50% спирта и нагревания до $50 \pm 5^\circ\text{C}$ [12].

Многие исследователи отмечают, что среди современных методов извлечения биологически-активных веществ экстракция с помощью ультразвука занимает особое место, поскольку ультразвуковые экстракционные технологии являются недорогой и эффективной альтернативой традиционной экстракции. Они позволяют увеличить содержания извлеченных компонентов, при сокращении времени экстракции и более низкой температуре, увеличивают КПД оборудования, более экономически выгодны [8].

Благодаря ультразвуковому высокоскоростному потоку, вызывающему в жидких средах кавитацию и интенсивные микро- и макропотоки интенсифицируется процесс массопередачи и обеспечивается более легкий доступ экстрагента к растительной клетке, ультразвук также способствует сольватации растительного материалы, вызывая набухание клеток и расширение пор клеточных стенок.

В работе M.D. Supardan и соавт. приведены результаты получения основных компонентов имбирного корневища тремя широко используемыми методами: экстрагирование в аппарате Сосклета в течении 420 мин., при температуре 78°C, экстрагирование с помощью ультразвука 300 мин., температура 60°C, CO₂ экстракция 420 мин., температура 35°C, давление 250 бар. Основной состав полученного извлечения представлен в таблице.

Таблица. Состав извлечений из корневища имбиря полученных различными методами

Компонентный состав	Содержание (%)	Метод получения
Zingerone	14,47	Soxhlef
Shogaol	7,14	
Famesene	6,29	
(3-sesquiphellandrene	5,44	
Zingiberene	5,13	
Zingerone	13,85	UAE
Ar-curcumene	8,90	
Shogaol	7,92	
Nortrachelogenin	6,74	
p-sesquiphellandrene	5,02	CO ₂ Supercritical
Zingiberene	16,77	
P-phellandrene	12,86	
Geraniol	9,01	
p-sesquiphellandrene	6,54	
Gingerol + shogaol	3,48	

Авторы указывают, что полный компонентный состав при экстрагировании в аппарате Сосклета и при ультразвуковом по результатам газовой хроматографии-масспектрометрии практически не отличается (в общей сложности 113 и 112 компонент были определены соответственно [38].

Согласно Balachandran и соавт. использование ультразвука увеличивает эффективный коэффициент диффузии, тем самым улучшается пропускная способность в производственных процессах. Тем не менее, [6]-гингерол как один из едких компонентов все-таки будет разлагаться до Zingerone и Shogaol так как температура процесса выше 45 [14].

Изложенные выше способы экстракции для имбиря имеют ряд недостатков, или они достаточно длительны или и используют большие количества химических растворителей, или требуют повышенной температуры.

В последнее время популярным видом экстракции стала экстракция CO₂ в сверхкритическом состоянии. Процесс позволяет производить экстракты, которые свободны от остатков растворителя, экстракция может быть проведена при умеренных температурах, что сохраняет термочувствительные компоненты нетронутыми. Диоксид углерода (ТС=31,05°C, ПК=73,8 бар) является наиболее часто используемым растворителем для этой экстракции. Двуокись углерода 0,03% по объему составляющей воздуха, Он производится в процессе дыхания, в процессах горения и может выходить из природных источников. Двуокись углерода может поглощать, так и высвобождать тепловое излучение, стерилен, не горюч и не взрывоопасен. имеет умеренную критическую температуры и легкое удаляется после разгерметизации. При непрерывной работе, он повторно используется почти полностью отслеживаться и без тщательной очистки. Процесс экстракции является экологически чистым, поэтому экстракцию с помощью сверхкритического диоксида углерода можно рассматривать как естественную со статусом GRAS для пищевых применений.

Некоторые зарубежные авторы считают, что особый интерес для использования в фармации представляет фенольные соединения корневищ имбиря – гингеролы и шогаолы, обладающих высокими фармакологическими свойствами. Из гингеролов с разной длиной цепи наиболее важным является [6]-шогаол поскольку именно он обладает антиоксидантными, противовоспалительными, болеутоляющими свойствами, применяется для уменьшения побочных эффектов химиотерапии [21, 37].

В работе тайландских ученых Chairat Puengphian и Anchalee Sirichote приведен полный технологический процесс экстракции имбиря с помощью сверхкритического диоксида углерода и выполнен мониторинг содержания [6]-гингерола и антиоксидантной активности начиная с предварительных этапов процесса экстракции. Антирадикальная активность определялась с

применением стабильных радикалов хромоген 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил и антиоксидантная активность с использованием метода обесцвечивания раствора радикал-катионов 2,2'-азино-ди-{3-этилбензтиазолин сульфонат} [18], Экстракция рассмотрена в двух вариантах: давление 200 бар при 35°C и соответственно 230 бар при 40°C.

Установлено, что по окончании процесса сушки корневищ имбиря содержания влаги уменьшилось с 94% до 11%, содержание [6]-гингерола снизилось на 11% от исходного и составило 18,81 мг/г. Уменьшение количества гингренолов при постоянной температуре пропорционально времени сушки. Но при этом процесс сушки имбиря вызывает значительное увеличение общего содержания фенольных компонентов на 58% и на 52% повышается антиоксидантная активность. Снижение исходного содержания гингренолов, компенсируется тем, что тепловые продукты распада гингренолов, такие как шогаолы и зингерон также обладают антиоксидантной активностью.

Содержание [6]-гингерола в экстракте, полученном при давлении 200 бар и 35°C составило 280 мг/г и 180 мг/г. при п 230 бар и 40°C. При этом оба экстракта имеют высокие антирадикальные и антиоксидантные свойства. У экстракта, полученного при давлении 200 бар и 35°C эти показатели лучше.

Метод экстракции с помощью сверхкритического диоксида углерода являясь идеальной альтернативой другим методам экстрагирования и обеспечивая получение экстрактов с высокими биологически активными свойствами, но при этом не устраняется главная проблема-реакции перегруппировки гингеролов в процессе хранения. Полученный экстракт является стабильным если содержание его ингредиентов в течение срока хранения изменяется не более чем на 10%.

Из патента CN102657841A известно, что экстракты имбиря могут быть стабилизированы путем добавления одного галенового вспомогательного агента, таким образом, что содержание жгучих веществ (сумма основного вещества 6-гингерола и его продукта разложения 6-шогаола) уменьшается в течение периода времени, составляющего до 18 мес., максимум на 10%. В качестве вспомогательных агентов при этом предлагается использовать масла, полутвердые триглицериды, жирные кислоты и жирные спирты. Это обеспечивает снижение содержания 6-гингерола не более чем 20%, в то время как в природном экстракте имбиря содержание 6-гингерол снижается в тех же самых условиях приблизительно на 32% [33].

Поскольку стабилизация гингеролов обеспечивалась за счет увеличения вязкости липофильными вспомогательными веществами (масла, жиры) то полученный экстракт можно будет включать только жирные, пастообразные препараты.

В патенте US20050031772A1 предложено стабилизацию извлечения проводить поливинилпирролидонами [17]. Согласно этому патенту способ получения сухого экстракта включает следующие стадии процесса следующие стадии процесса: перколяцию измельченных корневищ имбиря с использованием полярной смеси экстр агентов при температуре, не превышающей 45°C максимум; последую концентрации путем экстракции с использованием сверхкритического диоксида углерода; добавление стабилизирующего вспомогательного вещества к жидкому раствору экстракта. Пастообразные экстракты, доводят до 20% сухих твердых веществ с использованием этанола. Разведенные спиртовые растворы хорошо перемешивают при комнатной температуре с чисто спиртовыми растворами стабилизирующих вспомогательных веществ, имеющих часть сухих веществ около 10%; полученная смесь концентрируется в вакууме при температуре от 35°C до 45°C; окончательная сушка происходит в шкафу вакуумной сушки при температуре от 35°C до 45°C с добавлением сухих вспомогательных веществ, таких как, например, мальтодекстрины или диоксидов кремния. Полученные таким образом галеновы препараты могут быть использованы формах капсул, таблеток и таблеток с покрытием.

Заключение

Таким образом, работе дан краткий обзор экстракционные методов изготовления лекарственных средств из растительного сырья. Подробно рассмотрен качественный и количественный состав биологически активных веществ имбиря аптечного состава корневища с указанием их области применения. Согласно проведенному анализу научных публикаций корневище имбиря лекарственного является перспективным сырьем как для создания новых лекарственных препаратов, так и для применения в пищевой промышленности и косметологии. Приведены различные методы экстрагирования корневища имбиря. Приведены закономерности извлечения экстрактивных веществ из корневищ имбиря в зависимости от режима экстрагирования. Показано, что наилучшим методом экстракции для извлечения гингеролов является метод экстракции имбиря с помощью сверхкритического диоксида углерода с применением стабилизирующих

вспомогательных веществ. Показана возможность использования исследуемого вида растительного сырья в комплексных малоотходных технологиях получения современных лекарственных фитопрепаратов.

Литература (References)

1. Беккер Х., Домшке Г., Фангхенель Э. и др. Органикум: в 2-х т. – М.: Мир, 1992. – 487 с. [Bekker Kh., Domshke G., Fangkhenel' E. i dr. *Organikum: v 2-kh t.* Organikum: 2 Vols. – Moscow: Mir, 1992. – 487 p. (in Russian)]
2. Ботиров Э.Х., Дренин А.А., Макарова А.В. Химическое исследование флавоноидов лекарственных и пищевых растений // Химия растительного сырья. – 2006. – №1. – С.45-48. [Botirov E.Kh., Drenin A.A., Makarova A.V. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya.* Chemistry of plant raw materials. – 2006. – N1. – P.45-48. (in Russian)]
3. Вальчихина О.Ю., Демина Н.Б., Надер А. Корневище имбиря как перспективное растительное сырье для создания лекарственных средств // Научно-производственный журнал «Разработка и регистрация лекарственных средств». – 2016. – №4 (17). – С. 1-16. [Val'chikhina O.Yu., Demina N.B., Nader A. *Nauchno-proizvodstvennyi zhurnal «Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv».* "The development and registration of medicines" Research and Production magazine. – 2016. – N4 (17). – P. 1-16. (in Russian)]
4. Вековцев А.А., Австриевских А.Н., Ермолаева В.М. Производство сухих растительных экстрактов и оценка их качества // Пиво и напитки. – 2005. – №1. – С. 42-43. [Vekovtsev A.A., Avstrieviskikh A.N., Ermolaeva V.M. *Pivo i napitki.* Beer and beverages. – 2005. – N1. – P. 42-43. (in Russian)]
5. Каухова И.Е. Новая методика получения растительных препаратов // Фармация. – 2006. – №1. – С. 37-39. [Kaukhova I.E. *Farmatsiya.* Pharmacy. – 2006. – N1. – P. 37-39. (in Russian)]
6. Леонова М.В., Климочкин Ю.Н. Экстракционные методы изготовления лекарственных средств из растительного сырья / Самарский государственный технический университет. – Самара, 2012. – 118 с. [Leonova M.V., Klimochkin Yu.N. *Ekstraktsionnye metody izgotovleniya lekarstvennykh sredstv iz rastitel'nogo syr'ya.* Extraction methods of manufacture of medicines from plants / Samara State Technical University. – Samara, 2012. – 118 p. (in Russian)]
7. Минина С. А., Каухова И. Е. Химия и технология фитопрепаратов. – М.: Гэотар-медиа, 2009. – 560 с. [Minina S. A., Kaukhova I. E. *Khimiya i tekhnologiya fitopreparatov.* Chemistry and Technology of herbal remedies. – Moscow: Geotar Media, 2009. – 560 p. (in Russian)]
8. Мищенко Е.В. Обзор использования ультразвукового экстрагирования компонентов из растительного сырья // Вестник ОрелГАУ. – 2015 – № 2(53). – С. 35-38. [Mishchenko E.V. *Vestnik OrelGAU.* Bulletin OrelGAU. – 2015 – N2(53). – P. 35-38. (in Russian)]
9. Наймушина Л.В. Изучение накопления флавоноидов имбирного корня при двухфазной экстракции // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2012. – №9. – С. 210-214. [Naimushina L.V. *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta.* Bulletin of the Krasnoyarsk State Agrarian University. – 2012. – N9. – P. 210-214. (in Russian)].
10. Ребане Л. Целебные свойства пищевых растений. – Таллин: Природа, 1990. – 45 с. [Rebane L. *Tselebnye svoystva pishchevykh rastenii.* The healing properties of food plants. – Tallinn: Nature, 1990. – 45 p. (in Russian)]
11. Терлецкая В. А., Рубанка Е. В., Зинченко И. Н. Исследование влияния технологических факторов на процесс экстракции корня имбиря в производстве быстрорастворимого кофе и чая // Наука. Образование. Молодежь: материалы респ. конф. молодых ученых (18-19 апреля 2013 г.) – Алматы: АТУ, 2013. – С. 91-93. [Terletskaaya V. A., Rubanka E. V., Zinchenko I. N. *Nauka. Obrazovanie. Molodezh': materialy resp. konf. molodykh uchennykh (18-19 aprelya 2013 g.)*. Science. Education. Youth: Rep materials. Conf. young scientists (18-19 April 2013). – Almaty: ATU, 2013. – P. 91-93. (in Russian)]
12. Харчилова И.А. Фитохимическое изучение корневища имбиря аптечного и разработка сухого экстракта на его основе: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – М., 2011.– 25 с. [Kharchilava I.A. *Fitokhimicheskoe izuchenie kornevishcha imbirya aptechnogo i razrabotka sukhogo ekstrakta na ego osnove (kand. dis.)*. Phytochemical study of ginger rhizome and development of dry extract based on it (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2011.– 25 p. (in Russian)]
13. Харчилова И.А., Нестерова О.В., Кузьменко А.Н. Определение биологически активных веществ в корневище имбиря аптечного хроматографическими методами // Естественные и технические науки. – М., 2010. – №6. – С. 246-251. [Kharchilava I.A., Nesterova O.V., Kuz'menko A.N. *Estestvennyye i tekhnicheskie nauki.* Natural and Technical Sciences. – Moscow, 2010. – N6. – P. 246-251. (in Russian)].
14. Balachandran S., Kentish S.E., Mawson R. Ultrason // Sonochem. – 2006. – N13 – P. 471.
15. Bhat S.V., Nagasampagi B.A., Sivakumar M. Chemistry of natural products. – New Delhi, India: Narosa Publishing House, 2005. – 326 p.
16. Bohlin L. Natural Products Isolation // Drug Discovery Today. – 1998 – N3(12). – P. 536-537.

17. Frauke Gaedcke F., Feistel D. Ginger extract preparation Patent US 20050031772 A1. Published 10 feb. 2005.
18. Puengphian C., Sirichote A. [6]-gingerol content and bioactive properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) extracts from supercritical CO₂ extraction // *Asian Journal of Food and Agro-Industry*. – 2008. – N1(01). – P29-36.
19. Colegate S.M., Molyneux R.J. *Bioactive Natural products: Detection, Isolation and Structural Detection*, 2nd ed. – London: CRS Press, 2008. – 320 p.
20. Dermarderosian A. *The Review of Natural Product*. – Sant Louis: Missouri, 2001 – 355 p.
21. Dugasani S.B., Pichika M.R., Nadarajah V.D. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol // *Journal Ethnopharmacology*. – 2009. – N127 (2). – P. 515-520.
22. Egon S. *Thin-Layer Chromatography: A Laboratory Handbook*. – New York: Spinger, 2005 – 250 p.
23. Heinrich M., Barnes J., Gibbons S. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. – Hungry: Churchill Livingstone Elsevier Limited, 2004 – 450 p.
24. *Indian Herbal Pharmacopoeia*. – Mumbai: Indian Drug Manufactures association, 2002 – 521 p.
25. Kalia A.N. *Textbook of industrial Pharmacognosy*. – India, Noida: CBS Publishers and Distributors Pvt. Ltd, 2005. – 465 p.
26. Kokate C.K., Purohit A.P., Gokhale S.B. *Pharmacognosy*, 44 edition // Nirali publication, Pune. – 2009. – N1. – P. 107-128.
27. Mohammed A. *Pharmacognosy and Phytochemistry*. – Noida, India: CBS Publishers and Distributors, 2008 – 168 p.
28. Mukherjee P.K. *Quality control of herbal drugs: an approach to evaluation of botanicals*. – New Delhi, India: Business Horizons Pharmaceutical Publishers, 2002. – 800 p.
29. Pejin B., Iodice C., Tommonaro G. *De Rosa officinale* // *National Journal Product*, – 2008. – N71(11). – P. 1850-1853.
30. Rahman A, *Isolation and structural studies on new natural products of potential biological importance* // *Pure & apply Chemistry* –1989. – N61(3). – P. 453-456.
31. Rastogi R.P., Mehrotra B.N. *Compendium of Indian Medicinal Plants* // Central Drug Research Institute, Lucknow and National Institute Of Science Communication. – New Delhi, 1999. – V.1. – P. 75.
32. Rastogi R.P., Mehrotra B.N. *Compendium of Indian Medicinal Plants* // Central Drug Research Institute, Lucknow and National Institute Of Science Communication. – New Delhi, 1999. – V.2. – P. 134.
33. Sanjin Pharmaceutical company., *Ginger phenols extract preparation and preparation method thereof*. – Patent CN102657841A. Published 11 September. – 2012.
34. Sethi P.D. *High Performance Liquid Chromatography: Quantitative Analysis of Pharmaceutical Formulations* // New Delhi: CBS Publishers and Distributors, 2001. – N11. – P. 87-92.
35. Sethi P.D., Sethi R. *High Performance Liquid Chromatography: Quantitative Analysis of Pharmaceutical Formulations*. V.2. // New Delhi: CBS Publishers and Distributors, 2001. – N2. – P. 43-45.
36. Shibuya Y., Moriwaki S., Tsuji N. *Water-soluble ginger root extract*. – Patent US20060099280. Published 11 may. – 2006.
37. Shukla Y., Singh M. *Cancer preventive properties of ginger: a brief review* // *Food Chemistry Toxicology*. – 2007. – N45(5). – P. 683-690.
38. Supardan M.D., Fuadi A., Nurul P.A. *Solvent extraction of ginger oleoresin using ultrasound Makara* // *Sains*. – 2011. – V.15, N2. – P. 163-167.

Информация об авторах

Быков Игорь Игоревич – аспирант кафедры технологии лекарств ФГБОУ ВО «Пятигорский медико-фармацевтический институт» филиал Волгоградского государственного медицинского университета. Минздрава России. E-mail: svarog1443@gmail.com

Компанцев Дмитрий Владиславович – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой технологии лекарств ФГБОУ ВО «Пятигорский медико-фармацевтический институт» филиал Волгоградского государственного медицинского университета. Минздрава России. E-mail: farmacontractp@bk.ru

Привалов Игорь Михайлович – кандидат биологических наук, преподаватель кафедры технологии лекарств ФГБОУ ВО «Пятигорский медико-фармацевтический институт» филиал Волгоградского государственного медицинского университета. Минздрава России. E-mail: igor.privacy@gmail.com