

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Дагестанский  
федеральный исследовательский центр Российской академии наук

На правах рукописи



АЛИЕВ АСЛАН МУРАДАЛИЕВИЧ

ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ  
РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ  
ФЛЮИДОВ

1.4.4. Физическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор технических наук,  
профессор Абдулагатов И.М.

Махачкала – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список принятых сокращений и условных обозначений	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 КРИТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ И ТРАНСПОРТНЫХ СВОЙСТВ СКФ (CO <sub>2</sub> ) И ИХ РОЛЬ В ЭКСТРАКЦИОННЫХ ПРОЦЕССАХ .....	14
1.1 Технология СК флюидной экстракции.....	14
1.2 Научное применение СК флюидов.....	24
1.3 Термодинамические основы СК флюидных экстракций.....	27
1.4 Сорастворители и их роль в процессах СК флюидной экстракции	33
1.5 Поведение термодинамических свойств веществ в околокритической области.....	36
Выводы по главе 1.....	40
ГЛАВА 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОЦЕССОВ ЭКСТРАКЦИИ .....	41
2.1 Экспериментальная установка для СК флюидной экстракции.....	41
2.2 Оптическая ячейка высокого давления .....	44
2.3 Метод получения эфирного масла.....	47
2.4 Метод получения жирных масел в аппарате Сокслета.....	48
2.5 Определение состава летучих органических веществ экстрактов...	48
2.6 Определение состава жирных кислот экстрактов.....	49
2.7 Термодинамическое поведения систем, содержащих СК-CO <sub>2</sub> .....	50
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ СКФ ЭКСТРАКЦИИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ .....	52
3.1 Динамика СК-CO <sub>2</sub> экстракции можжевельника продолговатого...	52
3.2 Исследование влияния давления процесса СК-CO <sub>2</sub> -экстракции на компонентный состав экстракта <i>Satureja hortensis</i> L.....	61
3.3 Зависимость компонентного состава СК-CO <sub>2</sub> экстракта моркови дикой от условий произрастания.....	67

3.4 Влияние соразтворителя на процесс и химический состав СК экстрактов.....	75
3.5 Визуальные исследования фазового поведения СК экстракта вблизи критической точки растворителя (CO <sub>2</sub> ).....	82
Выводы по главе 3.....	86
ГЛАВА 4 ТЕРМОДИНАМИКА ПРОЦЕССА СК ФЛЮИДНОЙ ЭКСТРАКЦИИ.....	88
4.1 Выбор модельных веществ.....	88
4.2 Определение критических параметров бинарных систем.....	89
4.3 Исследование термодинамических свойств систем, участвующих в СК экстракционных процессах природных веществ из растительного сырья.....	92
4.4 Определение зависимости теплоемкости $C_p$ для системы CO <sub>2</sub> +timoхинон от температуры, давления и концентрации смеси.....	100
4.5 Вычисление параметра Кричевского и его значение для СК экстракционных процессов .....	106
4.6 Расчет парциального мольного объема для систем CO <sub>2</sub> + ВРП.....	115
Выводы по главе 4.....	118
ГЛАВА 5 ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНЫХ СВОЙСТВ СИСТЕМ СК-CO <sub>2</sub> +ВРП.....	120
5.1 Определение прямых и полных корреляционных интегралов.....	120
5.2 Структурные свойства СК бинарных смесей вблизи критической точки чистого растворителя. Определение размеров кластеров	127
Выводы по главе 5.....	131
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	136

## Список принятых сокращений и условных обозначений

БАВ – биологически активные вещества;

ВРП – вещества растительного происхождения;

СК – сверхкритический;

СКФ – сверхкритический флюид;

КТ – критическая точка;

СО<sub>2</sub> – диоксид углерода;

$P_c$  – критическое давление;

$T_c$  – критическая температура;

$C_p$  – изобарная теплоемкость;

$\rho_c$  – критическая плотность;

$\bar{V}_2^\infty$  – парциальный мольный объем;

БРР – бесконечно разбавленный раствор;

РФР – радиальная функция распределения;

ПКФ – полная корреляционная функция;

$N_{exc}^\infty$  – размеры кластеров;

УС – уравнение состояния.

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

На протяжении тысячелетий человек использовал лекарственные растения для улучшения своего здоровья. С развитием науки и технологий было установлено, что различные компоненты растений обладают свойствами, которые позволяют значительно расширить область их практического применения. Это, в свою очередь, послужило основой для изучения экстракционных процессов, выделения отдельных компонентов и анализа их свойств. В настоящее время значительная часть современных лекарств производится из природных источников. Из растений прямо или косвенно получают около 25% лекарств. Способность извлекать природные компоненты оказалась важнейшим направлением науки, как для понимания механизмов их действия, так и для разработки стандартизованных фармакологических веществ и пищевых добавок [1]. Однако традиционные методы извлечения веществ (мацерация, экстракция по Сокслету, гидродистилляция и др.) [2, 3] не всегда удовлетворяют высоким требованиям современной промышленности из-за низкого выхода конечного продукта, продолжительности процесса, сложности очистки от остаточных вредных растворителей, загрязнения окружающей среды и т.д. В этой связи активно рассматриваются потенциально возможные способы экстракции используя аномально высокую растворимость газов в сверхкритическом (СК) состоянии. Хотя в данной области проведено множество исследований, технология сверхкритической флюидной (СКФ) экстракции пока не нашла широкого промышленного применения, в том числе в процессах экстракции ценных растительных веществ. Это в значительной степени связано со сложностью процессов, происходящих в сверхкритическом состоянии, таких как «жидко-подобное» и «газо-подобное» состояние СКФ (линия Видома), где свойства аномально меняются из-за присутствия крупномасштабных флуктуаций плотности (вблизи линии Видома) [4-6], что требует глубоких и комплексных исследований процессов СК экстракции для разработки стандартизируемых

технологий. В этой связи изучение динамики сверхкритической экстракции, физико-химических основ и механизмов процессов, происходящих в сверхкритических флюидах, влияние параметров экстракции на качество и выход экстракта, влияние соразтворителей на состав извлекаемых веществ, селективность процесса СК экстракции представляют собой весьма актуальные и востребованные направления. Кроме того, известно, что критическое состояние вещества чувствительно к примесям, а широкое разнообразие растительных метаболитов (около 1 000 000) делает сложным или труднореализуемым экспериментальное изучение их растворимости в СКФ. В связи с этим возникает актуальная задача поиска математических методов расчёта критических линий (моделирование), парциального мольного объёма, теплоёмкости, размеров кластеров, прямого и полного корреляционных интегралов и параметра Кричевского для предсказания поведения систем СКФ + вещество растительного происхождения (ВРП). Предложенные в диссертации расчётные методы могут быть использованы как один из базовых элементов при разработке интеллектуальных систем поддержки принятия решений (искусственного интеллекта) для поиска оптимальных растворителей для ВРП и найти практическое применение в создании безреагентных и безотходных путей переработки ценного растительного сырья.

#### **Степень разработанности темы исследования**

В научной литературе представлено значительное количество исследований, посвящённых изучению фазового поведения веществ вблизи критической точки. Исследования в этом направлении ведутся в ряде научно-исследовательских и образовательных учреждений России (КНИТУ, Институт катализа имени Г.К. Борескова СО РАН, ИХР РАН, ОИВТ РАН, Институт теплофизики им. С. С. Кутателадзе СО РАН, РГУ нефти и газа (НИУ) им. И.М. Губкина, МГУ, КФУ, ДФИЦ РАН и др.). Большой вклад в развитие данного направления внесли Х.И. Амирханов, И.М. Абдулагатов, М.Г. Киселев, С.Б. Киселев, М.А. Анисимов, В.Ф. Хайрутдинов, К.Г. Боголицын, Ф.М. Гумеров,

Л.П. Рубчевская, М.Е. Fisher, Q. Aili, G. Andrich, Т.М. Ayele, R.P.F.F. da Silva и др. Сверхкритический диоксид углерода (СК-СО<sub>2</sub>) получил широкое распространение в качестве экологически безопасного растворителя при экстракции биологически активных веществ из растительного сырья. Анализ имеющихся экспериментальных и теоретических данных показывает наличие значительных расхождений в результатах, полученных различными исследователями. В связи с этим актуализируется задача исследования влияния отдельных компонентов ВРП на термодинамические и структурные характеристики сверхкритической среды. В целом, экспериментальное исследование растворимости ВРП в сверхкритических флюидах представляет собой сложный и трудоёмкий процесс вследствие их структурного и химического многообразия. В этой связи поиск универсального метода термодинамического описания поведения таких систем остаётся одной из наименее разработанных проблем в современной физико-химии сверхкритических флюидных процессов.

### **Цели и задачи исследования**

Целью диссертационной работы является установление закономерностей фазового поведения, термодинамических и структурных характеристик систем «сверхкритический диоксид углерода + вещества растительного происхождения» в зависимости от параметров состояния и природы растворённого компонента, а также выявление факторов, определяющих селективность и молекулярно-массовый состав продуктов сверхкритической флюидной экстракции.

Решаемые для достижения поставленной цели задачи:

1. Определение фазового равновесия ( $P$ - $T$ - $x$ - $y$ ), критических линий (в  $P_c$ - $x$ ,  $T_c$ - $x$  и  $P_c$ - $T_c$  проекциях) и зависимости теплоемкости от температуры, давления и концентрации ( $C_pPTx$ ) для систем СК-СО<sub>2</sub> + ВРП.

2. Определение параметра Кричевского,  $\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{TcVc}^{\infty}$ , для систем СК- $\text{CO}_2$ + ВРП и установление его зависимости от химической природы растворенного компонента.

3. Установление закономерностей изменения парциального мольного объема  $\bar{V}_2^{\infty}$   $\text{CO}_2$ +ВРП в сверхкритической областях в зависимости от температуры, давления и химической природы вещества.

4. Определение структурных характеристик растворов (прямого  $C_{12}$  и полного  $H_{12}$  корреляционных интегралов и числа избыточных молекул  $N_{ex}^{\infty}$ ) и установление их зависимости от температуры, давления и химической природы растворенного веществ в системах СК-  $\text{CO}_2$ + ВРП.

5. Установление зависимости молекулярно-массовых характеристик экстракта от давления СК- $\text{CO}_2$  и выявление термодинамических факторов, определяющих селективность процесса.

6. Выявление закономерностей фазового перераспределения компонентов на основе визуальных наблюдений в оптической ячейке высокого давления.

### Научная новизна

1. Установлены закономерности фазового поведения многокомпонентных систем  $\text{CO}_2$  + ВРП, включая  $P$ - $T$ - $x$ - $y$  зависимости и характер изменения критических линий ( $P_c$ - $x$ ,  $T_c$ - $x$ ,  $P_c$ - $T_c$ ).

2. Определена зависимость поведения изобарной теплоёмкости  $C_p(P, T, x)$  и положение линии максимумов  $C_p$  (линии Видома) в сверхкритической области, что позволяет выделить область «сверхкритического фазового перехода» от «жидко-подобного» к «газо-подобному» состоянию.

3. Обоснован критерий выбора сверхкритического экстрагирующего агента, основанный на анализе параметра Кричевского  $\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{TcVc}^{\infty}$ , отражающего характер межмолекулярных взаимодействий между СК растворителем и ВРП.

4. Установлены закономерности изменения парциального мольного объема  $\bar{V}_2^\infty$  в сверхкритической области и показана его связь с природой растворенного вещества.

5. Выявлен характер изменения микроструктурных характеристик растворов (прямой и полный корреляционные интегралы, размеры кластеров  $N_{exc}^\infty$ ) в зависимости от температуры, давления и природы растворённого вещества, что позволяет связывать макроскопические свойства с особенностями межмолекулярных взаимодействий между молекулами СК растворителя и ВРП.

6. Показана зависимость состава и молекулярно-массовых характеристик экстрактов от термодинамических параметров сверхкритического  $\text{CO}_2$ , что позволяет прогнозировать эффективность и селективность экстракции компонентов растительного сырья.

7. Выявлено влияние соразтворителей на растворяющую способность сверхкритического  $\text{CO}_2$  и селективность экстракции, а также проведена сравнительная оценка эффективности СКФ-экстракции и экстракции в аппарате Сокслета.

8. Выявлены особенности фазового поведения многокомпонентных систем сверхкритический  $\text{CO}_2$  + ВРП на основе визуальных наблюдений в оптической ячейке высокого давления в суб- и сверхкритической областях.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявлены закономерности фазового поведения и критических линий в системах СК- $\text{CO}_2$ +ВРП в  $P_c-x$ ,  $T_c-x$ ,  $P_c-T_c$  проекциях.

Обоснованы закономерности изменения параметра Кричевского  $\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{TcVc}^\infty$  и установлена его связь с характером межмолекулярных взаимодействий между СК растворителем и ВРП в сверхкритических условиях: отрицательные значения соответствуют высокой растворимости ВРП в СК растворителе, положительные – низкой.

Разработан подход к количественной оценке структурных характеристик системы, таких как размеры кластеров  $N_{exc}^{\infty}$  и прямые и полные корреляционные интегралы  $C_{12}$ ,  $H_{12}$ , что позволяет связывать микроскопическую структуру раствора с его макроскопическими свойствами. Кроме того, определены термодинамические характеристики, такие как парциальный мольный объём  $\bar{V}_2^{\infty}$ , которые связаны с изменениями фазового состояния и растворимостью компонентов в сверхкритическом растворе.

Установлена зависимость изобарной теплоёмкости  $C_p$  и положение линии Видома от температуры, давления и концентрации, что раскрывает фундаментальные закономерности сверхкритического состояния и позволяет оптимально характеризовать критические области бинарных систем.

Получены новые экспериментальные данные, позволяющие установить закономерности влияния термодинамических параметров на селективность сверхкритической флюидной экстракции веществ растительного происхождения.

Выявлено влияние соразтворителей на растворяющую способность сверхкритического  $\text{CO}_2$ , что позволяет количественно оценить изменение селективности экстракции без изменения термодинамических параметров системы.

Исследования фазового поведения бинарных систем  $\text{CO}_2$  + вещества растительного происхождения с использованием оптической ячейки высокого давления позволили выявить локальные фазовые переходы, что обеспечивает фундаментальное понимание механизмов сверхкритической флюидной экстракции.

**Методология и методы исследований.** Методологической основой работы являются положения термодинамики растворов, теории критических явлений и статистической теории жидкостей, применительно к сверхкритическим флюидным системам, теория бесконечно разбавленных растворов вблизи критической точки чистого растворителя. Используются экспериментальные и теоретически обоснованные методы исследования

систем СК-СО<sub>2</sub> + ВРП, включая визуальные наблюдения фазового поведения в оптической ячейке высокого давления, определение состава экстрактов методом хромато-масс-спектрометрии, а также расчёт фазового равновесия, термодинамических (теплоёмкость, парциальный мольный объём, параметр Кричевского) и структурных (корреляционные интегралы, размеры кластеров) характеристик исследуемых систем.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Фазовые равновесия ( $P-T-x-y$ ), критические линии ( $P_c-x$ ,  $T_c-x$ ,  $P_c-T_c$ ) и изобарная теплоёмкость  $C_p(P, T, x)$  бинарных систем СО<sub>2</sub> + ВРП;
2. Зависимость параметра Кричевского  $\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{TcVc}^{\infty}$  от природы растворённого компонента и его связь с растворяющей способностью сверхкритического СО<sub>2</sub>.
3. Зависимости парциального мольного объёма  $\bar{V}_2^{\infty}$  систем СК-СО<sub>2</sub>+ ВРП от температуры, давления и природы вещества;
4. Структурные характеристики систем СО<sub>2</sub> + ВРП: корреляционные интегралы  $C_{12}$ ,  $H_{12}$  и размеры кластеров  $N_{exc}^{\infty}$  в зависимости от термодинамических параметров состояния;
5. Зависимости состава и молекулярно-массовых характеристик экстрактов растительного сырья от термодинамических параметров процесса сверхкритической флюидной экстракции на основе СО<sub>2</sub>;
6. Влияние соразтворителей на эффективность и селективность сверхкритической флюидной экстракции компонентов растительного сырья.

**Достоверность и обоснованность** результатов диссертационного исследования обеспечиваются использованием положений классической термодинамики и физической химии растворов, современной неклассической (скейлинговой) теории критических явлений, применением общепринятых экспериментальных методов визуального наблюдения поведением мениска и критической опалесценции и корректных математических процедур обработки данных. Надёжность полученных результатов подтверждается

воспроизводимостью экспериментальных измерений, оценкой погрешностей и их статистической обработкой, а также удовлетворительным согласованием полученных значений с литературными данными.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих конференциях: X Научно-практическая конференция (с международным участием) «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (г., Ростов-на-Дону, 2019 г.); IX Научно-практическая конференция (с международным участием) «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (г. Сочи, 2017 г.); Международная конференция "Фазовые переходы, критические и нелинейные явления в конденсированных средах" (г. Махачкала, 2010 г.); Всероссийская школа-семинар молодых ученых, посвященный памяти Х.И. Амирханова (г. Махачкала, 2003 г.); Международная конференция "Фазовые переходы, критические и нелинейные явления в конденсированных средах" (г. Махачкала, 2004 г.); XIV Российская конференция (с международным участием) по теплофизическим свойствам веществ (г. Казань, 2014 г.); Всероссийская школа-семинар молодых ученых "Физика фазовых переходов" (г. Махачкала, 2012 г.); XV международная конференция по химической термодинамике в России. RCST-2005 (г. Москва, 2005 г.); 6-й Международный симпозиум по сверхкритическим флюидам (Версаль, Франция, 2003).

**Личный вклад автора состоит** в разработке и создании экспериментальных установок, проведении экспериментальных исследований, определении химического состава экстрактов методом хромато-масс-спектрометрии, математическом моделировании поведения систем СК-СО<sub>2</sub> + ВРП вблизи критической точки растворителя, а также в обработке, анализе, интерпретации полученных результатов и их представлении в научных публикациях.

**Публикации.** Результаты диссертационной работы изложены в 11 научных статьях (из них: две – Q1, две – Q2, одна – Q3, четыре – Q4, одна –

индексируемая в базе Scopus, одна – ВАК), опубликованных в рецензируемых российских и международных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, а также в 12 материалах и тезисах конференций российского и международного уровня. Получено 2 патента Российской Федерации и опубликована 1 монография.

**Структура и объем работы.** Работа изложена на 168 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы (275 источников), иллюстрирована 20 таблицами и 60 рисунками.

**Благодарности.** Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю, профессору Абдулагатову И.М., за повседневную помощь и ценные советы; академику РАН, д. ф.-м. н. Муртазаеву А.К. и д.б.н. Асадулаеву З.М. за помощь в организации научно-исследовательской работы; компании Schlumberger Logeco Inc. (Панама) за предоставленную возможность использовать программную платформу Symmetry; компании Solix BioSystems (США) за предоставленный образец *Nannochloropsis salina*.

# ГЛАВА 1 КРИТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ И ТРАНСПОРТНЫХ СВОЙСТВ СКФ (CO<sub>2</sub>) И ИХ РОЛЬ В ЭКСТРАКЦИОННЫХ ПРОЦЕССАХ

## 1.1 Технология СК флюидной экстракции

Одним из важнейших направлений применения СК флюидной технологии является экстракция ценных экологически чистых компонентов растительного сырья для фармацевтики и пищевой промышленности. Растения использовались человеком с самых ранних этапов цивилизации как в лекарственных целях, так и в пищу. С развитием науки и технологий было выявлено, что компоненты растений обладают различными свойствами, и их отдельное применение может существенно расширить область использования, что дало начало изучению экстракционных процессов, выделению и исследованию свойств отдельных компонентов [7–9]. Традиционные методы извлечения веществ включают мацерацию, при которой растительный материал замачивается в растворителе; экстракцию по Сокслету, обеспечивающую непрерывную «промывку» растительного материала кипящим растворителем; и гидродистилляцию, при которой летучие органические вещества извлекаются кипящей водой [2, 10]. Относительно новыми являются методы, такие как ультразвуковая, микроволновая и сверхкритическая флюидная экстракция, которые предоставляют существенно больше возможностей для селективного извлечения целевых веществ из лекарственного растительного сырья [11, 12]. Эти разработки позволили экстрагировать, идентифицировать и исследовать свойства большого числа молекул природного происхождения. Способность извлекать и анализировать отдельные природные компоненты оказалась важнейшим шагом на пути к пониманию механизмов их действия и разработке лекарственных препаратов и пищевых добавок [1]. Пик интереса к натуральным продуктам пришелся на 1960–1980 годы [13]. После этого периода интерес резко развернулся в сторону синтетической и комбинаторной химии, которые, как тогда казалось, могли бы составить полную альтернативу

природным веществам [14]. Однако, несмотря на достижения синтетической химии, применение веществ растительного происхождения и в наши дни остается актуальным. До сих пор, например, не найдена жизнеспособная альтернатива прямому получению из растений таких важных для фармацевтики веществ, как атропин (антихолинергический эффект), кодеин, морфин (анальгетики), таксол (противоопухолевый эффект), диосгенин (для сердечно-сосудистых заболеваний, женский контрацептив). Около 40–50% лекарств, даже на фоне высоких достижений синтетической химии, получают из природных источников. Из растений прямо или косвенно получают около 25% лекарств. Для онкологических и противомикробных препаратов эта цифра достигает 70–80% [13, 15]. Природные вещества, найденные в растениях из народной медицины, также служат источником идей и наводок для синтеза новых биологически активных веществ [14]. Однако синтетические вещества нередко требуют дополнительной очистки от продуктов химических реакций. Кроме того, существует доказательство того, что синтетические вещества могут наносить существенный вред организму [16–20]. По данным ВОЗ, продукты глубокой переработки, которые в значительной степени изготавливаются с применением синтетических красителей, консервантов, ароматизаторов и других добавок, наряду с табакокурением, вредом от использования ископаемого топлива и употреблением алкоголя, ежегодно уносят жизни 19 миллионов человек по всему миру, или 34% всех смертей. В Европе из-за пагубного воздействия этих отраслей умирает 2,7 миллиона человек в год (24,5%) [21], что свидетельствует о необходимости создания недорогих технологий для получения натуральных продуктов с целью сохранения здоровья и жизни людей. В последние годы наблюдается значительное возобновление интереса к созданию лекарств и пищевых добавок на основе лекарственных трав. Это основано на двух основных факторах:

1. Повышенный интерес потребителей к растительным препаратам;

2. Развитие технологий экстракции растительного материала, рационализация и стандартизация сложных растительных смесей в сочетании с улучшением качества, доступности и воспроизводимости исходного материала [14].

Кроме того, спектр натуральных веществ природного происхождения существенно шире и включает молекулы с более высокой степенью хиральности и стерической сложности по сравнению с синтетическими молекулами. Разнообразие химических структур, наблюдаемых в растениях и других организмах, является результатом миллионов лет эволюции, обусловленной взаимодействием организма с окружающей средой. На сегодняшний день известно более миллиона метаболитов, основная цель которых – выживание живых организмов в агрессивных условиях среды, включая защиту от вирусных, грибковых и других атак. В результате этого растения развили множество антипатогенных свойств, на основе которых были разработаны эффективные растительные лекарственные препараты. Уже сегодня известно о 35 687 растениях, используемых человеком [22]. Вместе с тем, следует отметить, что растения могут быть не только полезными, но и токсичными, и их применению должны предшествовать тщательные исследования. Растения вырабатывают одни из самых мощных токсинов, которые по силе и скорости действия можно сравнить с ядами змей. Более того, в одном и том же растительном образце могут содержаться вещества с противоположным действием на организм человека, что затрудняет применение сырья в натуральном виде [23].

На текущий момент для экстракции целевых компонентов из растительного сырья широко используются органические растворители. Однако большинство из этих растворителей обладают высокой огне- и взрывоопасностью, токсичностью и требуют последующей очистки. Вследствие недостаточной эффективности некоторых этапов производства значительная часть растворителей попадает в водоемы с промышленными стоками и выбрасывается в атмосферу через вентиляционные системы. Сам

процесс экстракции отличается длительностью, а удаление растворителей из конечного продукта зачастую требует создания высоких температур, что может изменять состав извлекаемых веществ. Эти проблемы подчеркивают важность разработки экологически безопасных технологий и теоретических подходов для извлечения нативных соединений из растительного сырья [10, 24, 25].

Еще в конце XIX века было установлено, что для ряда газов при температурах, превышающих критические значения, чувствительность к внешним воздействиям достигает максимума. В окрестностях критической точки наблюдаются особенные явления, связанные с аномальными колебаниями плотности и тенденцией радиуса корреляции флуктуаций параметра порядка (плотности) к бесконечности. Из-за высокой сжимаемости флюидов вблизи КТ ( $K_T \propto (T - T_c)^{-\gamma} \rightarrow \infty$ ) малые изменения давления при фиксированной критической температуре приводят к резким (в разы) изменениям плотности СК флюида. Газовая фаза по плотности становится близкой к жидкости и наоборот, т.е., исчезает разница между жидкостью и газом. Это приводит к аномальному изменению всех других термодинамических, транспортных, акустических, оптических и растворяющих свойств СК флюида, связанных с флуктуациями плотности (высокой сжимаемости). Поскольку СК флюид чаще всего переходит в газообразное состояние (летучая компонента) при нормальных условиях, он легко отделяется от целевого продукта, что делает процесс более экономичным и экологически чистым. Было установлено, что это также открывает возможности для реализации различных путей извлечения, разделения и концентрирования с использованием критических фаз, которые могут стать основой для разработки безреагентных и безотходных путей переработки ценного растительного сырья [26].

Определение сверхкритического флюида можно дать, опираясь на фазовую диаграмму (рисунок 1), на которой выделяются области, соответствующие твердым, жидким, газообразным, и сверхкритическим

состояниям вещества. При температуре, превышающей критическую, пар и жидкость становятся неотличимыми по плотности, и флюид невозможно привести в жидкое состояние лишь повышением давления [10]. Таким образом, определение сверхкритического флюида условно, так как при увеличении температуры при постоянном давлении (переход через горизонтальную линию на рисунке 1) происходит плавный непрерывный переход жидкости в сверхкритическое состояние (фазовый переход второго рода), а при увеличении давления при постоянной температуре (переход через вертикальную линию на рисунке 1) газ переходит в сверхкритический флюид [27]. Помимо критических температур и давлений, важными характеристиками сверхкритических флюидов являются плотность и вязкость. Выше критической точки вещество по плотности и растворяющей способности приближается к жидкости, по вязкости – к газу, а коэффициент диффузии имеет промежуточное значение между величинами для газа и жидкости (таблица 1).

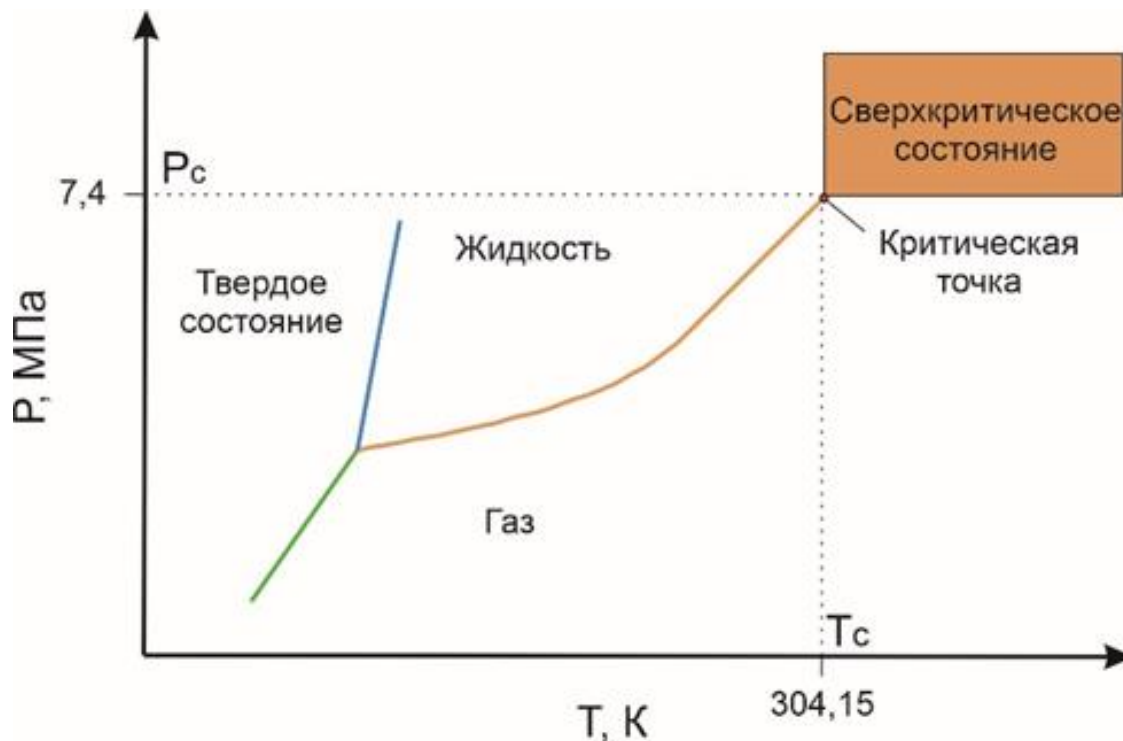


Рисунок 1 –  $P$ - $T$  фазовая диаграмма диоксида углерода

Таблица 1 – Зависимость физических параметров от состояния вещества

Фаза	Плотность, г/см <sup>3</sup> [28]	Вязкость, Па·с [28]	Коэффициент диффузии, см <sup>2</sup> /с [28]
Газ	~10 <sup>-3</sup>	0,5-3,5 (x10 <sup>-4</sup> )	0,01-1,0
Сверхкритический флюид	0,2-0,9	0,2-1,0 (x10 <sup>-3</sup> )	3,3-0,1 (x10 <sup>-4</sup> )
Жидкость	0,8-1,0	0,3-2,4 (x10 <sup>-2</sup> )	0,5-2,0 (x10 <sup>-5</sup> )

Увеличение растворяющей способности веществ по мере приближения к критической точке удобно рассмотреть на примере простейшей бинарной системы, где растворителем является газ. В этом случае для растворения чистого вещества в газе в изотермических условиях (в зависимости от давления  $P$ ) растворимость второго компонента ( $N_2$ ) меняется в соответствии с уравнением:

$$\left(\frac{\partial N_2}{\partial P}\right)_{T,s} = \frac{v_2^0 - \left[ v - (1-N_2) \frac{(\partial P / \partial N_2)_{T,v}}{(\partial P / \partial v)_{T,N_2}} \right]}{(\partial \mu_2 / \partial N_2)_{T,P}} \quad (1)$$

где  $\mu_2$  – химический потенциал растворенного вещества,  $v$  – мольный объем раствора. Индекс  $s$  означает дифференцирование вдоль кривой сосуществования.

Уравнение (1) получается из обобщенной версии уравнения Гиббса-Дюгема [29]. Оно описывает увеличение растворяющей способности сверхкритической фазы с использованием принципов классической термодинамики, что связано с стремлением к нулю производных  $\left(\frac{\partial P}{\partial v}\right)_{T,N_2}$  и

$\left(\frac{\partial \mu_2}{\partial N_2}\right)_{T,P}$  в критической точке.

Термодинамические свойства чистого растворителя, включая парциальный мольный объем, зависят от характера изменения производной  $\left(\frac{\partial P}{\partial v}\right)_{T,N_2}$ . Вблизи критической точки для бесконечно разбавленных систем эта производная также стремится к нулю [29]. Согласно современной флуктуационной теории критических явлений, в этой области наблюдается

резкое уменьшение значения  $\left(\frac{\partial P}{\partial v}\right)_{T, N_2}$ , т.е., стремится к нулю. Это способствует повышению растворяющей способности вещества в области, близкой к критической точке. Число пиков растворимости будет зависеть от количества критических точек в системе, что также изменяется в зависимости от её состава [26, 30].

Несмотря на уникальные свойства сверхкритических флюидов, это направление до сих пор остается недостаточно изученным. Объясняется это тем, что применение высокого давления в технологических процессах, как в лабораторных, так и в промышленных условиях, началось сравнительно недавно. Кроме того, высокая чувствительность суб- и сверхкритического состояния вещества к термодинамическим параметрам и примесям (или экстрагирующим веществам) требует детального изучения фазового поведения взаимодействующих компонентов в широком интервале параметров состояния, для которых в настоящее время недостаточно данных, что затрудняет их практическое применение. С другой стороны, высокая зависимость свойств сверхкритических флюидов от термодинамических параметров и примесей (соразтворителей) открывает возможности для тонкого регулирования процесса экстракции и влияния на состав извлекаемых продуктов. Это позволит осуществлять селективную экстракцию отдельных химических соединений различной природы, не затрагивая сопутствующие вещества, что является существенным преимуществом по сравнению с органическими жидкими растворителями.

Один из многообещающих методов для изучения сверхкритического состояния вещества основан на применении теории бесконечно разбавленных растворов (БРР). Данный подход позволяет определять характер взаимодействия между молекулами растворителя и растворяемого вещества, включая структурные характеристики, поскольку в БРР можно пренебречь влиянием взаимодействий молекул растворяемого вещества на свойства раствора из-за малости его концентрации. Поэтому любые изменения свойств

БРР в отличие от свойств чистого растворителя есть результат взаимодействия между молекулами растворителя и растворяемого вещества. Знания в области микроструктуры, термодинамических и транспортных свойств сверхкритических жидкостей и систем  $\text{CO}_2$  + ВРП вблизи критической точки чистого растворителя могут значительно улучшить применение данных технологий в различных отраслях промышленности. Учитывая большое разнообразие ВРП и сложность их экспериментального изучения вблизи критической точки, очень важно развивать и теоретические методы подбора сверхкритических экстрагентов. В целом, к экстрагентам предъявляются следующие требования [10, 31, 32]:

1. Высокие растворяющие и избирательные свойства;
2. Химическая инертность;
3. Отсутствие посторонних запахов;
4. Минимальная теплоемкость, теплота испарения и вязкость;
5. Негорючесть и взрывобезопасность;
6. Отсутствие коллоидных систем;
7. Бесцветность и липофильность;
8. Безвредность для обслуживающего персонала;
9. Дешевизна и доступность;
10. Температура экстракции не должна превышать 323,15 К;
11. Следы растворителя в экстракте не должны оказывать вредного воздействия;
12. Высокие массообменные свойства;
13. Доступность восстановления растворителя.

Диоксид углерода в сверхкритическом состоянии соответствует всем перечисленным требованиям. Он обладает низкими критическими температурой (304,13 К) и давлением (7,377 МПа), хорошо смешивается с различными органическими растворителями и легко восстанавливается после обработки из-за своей высокой летучести. Диоксид углерода имеет линейную молекулу, что позволяет ему легко диффундировать в клеточную структуру

растений, в отличие от жидких растворителей. Особенность сверхкритического диоксида углерода и других сверхкритических флюидов заключается в высокой сжимаемости,  $K_T \propto (T - T_c)^{-\gamma} \rightarrow \infty$ , в критических и сверхкритических состояниях. Небольшие изменения давления в этих условиях приводят к значительным изменениям плотности, что, в свою очередь, оказывает влияние на диффузионные, вязкие, диэлектрические, сольватационные и другие характеристики. Это существенно сказывается на кинетике и механизмах химических реакций, а также предоставляет возможность регулировать реакционную среду (растворимость) путём изменения температуры и давления [33–37].

Первые наблюдения о возможности растворять различные вещества в сверхкритических флюидах были сделаны Дж. Б. Ханней и Дж. Хогартом в 1879 году, однако широкое изучение их практического применения началось только в 1960 году [38]. Новый импульс в изучении и применении сверхкритических флюидов в качестве растворителей был дан после принятия Монреальского протокола ООН в 1987 году, который ограничил использование вредных органических веществ, ухудшающих экологическую ситуацию. На сегодняшний день активно исследуются процессы сверхкритической флюидной экстракции с целью разработки технологий для удаления токсичных примесей из твердых и жидких биологически активных веществ.

Сверхкритическая флюидная экстракция представляет собой универсальный метод, который находит широкое применение в различных отраслях, включая экстракцию и фракционирование пищевых масел, сепарацию токоферолов и антиоксидантов, очистку растительных препаратов и пищевых продуктов, а также детоксикацию и концентрирование. Этот метод доказал свою эффективность при извлечении эфирных масел, используемых в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности [39]. Продукты, получаемые таким способом, обладают более выраженными антиоксидантными свойствами по сравнению с экстрактами, полученными

традиционными методами, поскольку в процессе экстракции они не контактируют с кислородом и не подвергаются воздействию высоких температур, что способствует сохранению большинства веществ в нативном состоянии. Сверхкритические флюиды также активно используются в процессах декофеинизации кофе и чая, а также для разработки технологий получения биологически активных концентратов из растительного сырья. В ответ на растущий спрос на экологически чистые продукты, они применяются для удаления пестицидов из растительного материала и органических растворителей из синтетических веществ [40–43]. Экстракция с использованием сверхкритического CO<sub>2</sub> зарекомендовала себя как эффективный метод получения летучих органических веществ из растительного сырья, главным образом моно- и сесквитерпенов [4, 44, 45]. В отличие от традиционных методов, таких как перегонка водяным паром или экстракция органическими растворителями, сверхкритическая экстракция позволяет избежать воздействия высокой температуры, воды и кислорода воздуха, что исключает окисление и термическую деструкцию веществ, а также сохраняет естественный запах и фармакологическую активность экстрактов [46, 47].

Интерес к сверхкритическим флюидам в последние годы возрастает, в том числе из-за уникальных межфазных перераспределений веществ многокомпонентных смесей при приближении к критической точке растворителя. В суб- и сверхкритической области параметров состояния многокомпонентные системы можно разделить на составляющие компоненты простым изменением давления и температуры. Это может быть использовано как для селективной экстракции целевых веществ из растительного сырья, так и для фракционирования экстрактов [48]. Однако высокая чувствительность сверхкритического флюида к изменениям параметров системы, в том числе наличию примесей (экстрагируемых веществ), требует детального изучения, поскольку экстрагируемые вещества могут существенно изменить критические и структурные свойства смеси, что влияет на экстракционные

способности. Как известно, растения могут иметь разный качественный и количественный химический состав в зависимости от экологических условий произрастания. В среде сверхкритического углекислого газа эти факторы могут улучшать или ухудшать экстракционные и избирательные свойства растворителя (подобно соразтворителям). Изучение фазового равновесия и критических свойств веществ и их смесей поможет прогнозировать эксплуатационные условия процессов обработки материалов, в том числе растительного происхождения [49, 50]. Тем не менее, фундаментальные термодинамические исследования бинарных смесей «CO<sub>2</sub> + ВРП» остаются недостаточно развитыми, что ограничивает использование сверхкритической флюидной экстракции без риска столкнуться с проблемами фазового расслоения и выхода системы из сверхкритического состояния. Несмотря на то, что термодинамические и транспортные свойства CO<sub>2</sub> в нормальных условиях хорошо изучены, его поведение в окологкритических и сверхкритических условиях остается малоизученным, особенно это касается микроскопических структурных свойств сверхкритического CO<sub>2</sub>, которые ответственны за аномальное термодинамическое поведение. Более глубокое понимание микроструктуры и физико-химических свойств сверхкритического CO<sub>2</sub> и жидких смесей, содержащих CO<sub>2</sub>, приведет к значительному улучшению важных практических приложений.

## **1.2 Научное применение СК флюидов**

Важным направлением теоретических исследований является изучение окологкритических и сверхкритических явлений в системах, в которых один из компонентов (растворитель) находится вблизи критической точкой. Например, расходимости свойств растворённого вещества или парциальных молярных характеристик вблизи критической точки растворителя представляют собой значительный теоретический интерес для анализа воздействия молекул растворённого вещества на поведение чистого растворителя в окологкритических и сверхкритических условиях (например, CO<sub>2</sub>). Эти данные также могут быть полезны для исследования эффектов

принципа изоморфизма в контексте критического поведения смесей растворитель-растворенное вещество. Форма критических кривых ( $T_c-x$ ,  $P_c-x$  и  $\rho_c-x$ ), их начальные наклоны для смесей  $\text{CO}_2$  + растворенное вещество, представляет большой интерес для изучения критических явлений в бинарных смесях. Это обусловлено тем, что форма критического локуса отличается высокой чувствительностью к различиям в размере и форме молекул растворителя и растворённого вещества, а также к специфическому характеру их взаимодействий. Из теории бесконечно разбавленных растворов известно, что поведение критических кривых можно прогнозировать через наклоны критических кривых  $\frac{dT_c}{dx}$  и  $\frac{dP_c}{dx}$ , когда концентрация одного из компонентов смеси стремится к нулю, либо через параметр, введенный Кричевским И.Р., выражаемый как  $\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{T_c, V_c}^{\infty}$ . Знания о термодинамическом поведении разбавленных систем вблизи критической точки одного из компонентов имеет важное значение для предсказания процессов, связанных с использованием сверхкритических флюидов [33]. Методы термодинамического прогнозирования, использующие принцип соответственных состояний, требуют точных данных о критических характеристиках чистых компонентов ( $T_c, P_c, \rho_c$ ) и критических линиях  $T_c(x), P_c(x), \rho_c(x)$  для смесей. Очевидно, что точность предсказания термодинамических свойств с использованием таких методов сильно зависит от погрешностей в данных о критических свойствах как чистых компонентов, так и самих смесей. Точное знание критических свойств смесей важно также для прогнозирования их фазового поведения вблизи критической точки. Критические параметры являются ключевыми свойствами при построении фазовых диаграмм, поскольку они представляют границу области пар-жидкость [33]. Определение границ фаз позволяет оценить ретроградные области и соответствующие рабочие условия для процессов экстракции сверхкритического флюида. Одной из ключевых задач в исследовании поведения сверхкритической флюидной фазы является

недосток точных экспериментальных данных о критических свойствах смесей. Эти данные крайне важны для создания скейлинговых уравнений состояния (кроссоверных уравнений) [51–59]. Для прогнозирования критических свойств смесей используются различные корреляции [60], однако многие из них ограничены типом применимых смесей или имеют низкую точность предсказаний. Кроме того, тип фазовых диаграмм по классификации Кониненбургом и Скоттом [61] бинарных смесей  $\text{CO}_2$  + растворенное вещество, определяется формой критических линий. Например, в классификации фазовых диаграмм, предложенной ван Кониненбургом и Скоттом [61], бинарные смеси  $\text{CO}_2$  с *n*-алканами делятся на три типа в зависимости от формы критических линий. В соответствии с данной классификацией, смеси  $\text{CO}_2$  с соединениями, содержащими от двух до четырёх атомов углерода, относятся к системам типа I. Комбинации  $\text{CO}_2$  с веществами, включающими восемь атомов углерода, характеризуются как тип II, тогда как системы, в которых  $\text{CO}_2$  взаимодействует с веществами, содержащими шестнадцать атомов углерода, относятся к типу III.

Данные о термодинамических и транспортных свойствах около- и сверхкритического  $\text{CO}_2$ , такие как асимптотические критические амплитуды изохорной теплоемкости ( $A_0^\pm$ ) и кривая сосуществования жидкости и газа вблизи критической точки ( $B_0$ ), а также универсальные соотношения  $A_0^+ / A_0^-$ ,  $A_0^+ \Gamma_0^+ B_0^2$ ,  $\alpha A_0^+ \Gamma_0^+ B_0^{-2}$ ,  $D_0 \Gamma_0^+ B_0^{\delta-1}$ ,  $\xi_0 \left( \alpha A_0^+ / v_c \right)$ , с амплитудами для других свойств (сжимаемость  $\Gamma_0^+$ , давление  $D_0$  и радиус корреляции  $\xi_0$ ), очень полезны для теории, поскольку позволяют проверить и подтвердить предсказательную способность существующей масштабной теории критических явлений [33, 62–65] и ее физических основ. Критические амплитуды изохорной теплоемкости ( $A_0^\pm$ ) и плотности на кривой сосуществования жидкости-газа ( $B_0$ ) также определяют другие важные теоретические значения критических амплитуд, такие как:

- $D_0 = 1,69/\Gamma_0^+ B_0^{\delta-1}$
- $\Gamma_0^+ = 0,058 B_0^2/\alpha A_0^+$ ,
- $\xi_0^+ = 0,266(v_c/\alpha A_0^+)^{1/3}$

Эти универсальные соотношения между критическими амплитудами могут быть использованы для проверки и подтверждения возможности универсальных корреляций между асимптотическими критическими амплитудами и ацентрическим фактором  $\omega$  на основе принципа соответствующих состояний [33, 66].

### 1.3 Термодинамические основы СК флюидной экстракций

Вблизи критической точки и в сверхкритической области наблюдаются дальнедействующие флуктуации параметра порядка (плотности), связанные с фазовым переходом второго рода [67]. Эти флуктуации характеризуются корреляционной длиной, которая расходится в критической точке,  $K_T \propto (T - T_c)^{-\gamma} \rightarrow \infty$ . Критические флуктуации не только вызывают аномальное поведение термодинамических и транспортных свойств в непосредственной близости от критической точки, но и оказывают влияние на эти свойства в широком диапазоне температур и давлений, охватывающем околоскритическую и сверхкритическую области (рисунок 2). Именно в этих областях находятся технологические применения СКФ [33].

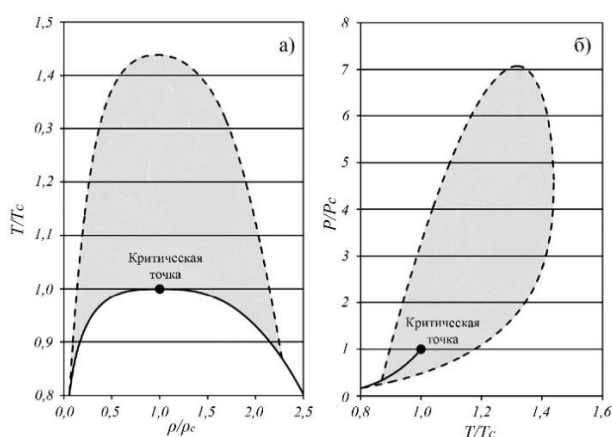


Рисунок 2 – Диапазоны плотности ( $\rho$ ), температуры ( $T$ ) и давления ( $P$ ) относительно их значений  $\rho_c$ ,  $T_c$ ,  $P_c$  в критической точке, где критический вклад усиления (влияние флуктуаций плотности) в термодинамические свойства превышает 1-5% для  $\text{CO}_2$

Вклад критических флуктуаций на аномалии термодинамических свойств превышает 1-5% в затененных областях между кривыми насыщения (сплошные) и кривыми усиления 1-5% (пунктирные, рисунок 2). Критическая точка является центром аномальных изменений в термодинамических, транспортных, акустических и оптических свойствах вещества. Вблизи этой точки такие характеристики, как сжимаемость ( $K_T$ ), расширяемость  $\alpha_p$ , теплоемкость ( $C_p, C_v$ ), теплопроводность ( $\lambda$ ), вязкость ( $\eta$ ) и интенсивность рассеивания света ( $I$ ) стремятся к бесконечности по известным степенным законам с универсальными критическими индексами ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ ) и не универсальными критическими амплитудами ( $A_0^\pm, D_0, \Gamma_0^+$ ) [66,68]. В то время как скорость звука ( $w$ ) и коэффициент диффузии ( $D_T$ ) стремятся к нулю [68, 69]. Критическая точка является границей между газовой и жидкой фазами, где плотности этих фаз ( $\rho_{ж} = \rho_{г}$ ) совпадают на кривой зависимости  $T_s - \rho$  (рисунок 3 а). На критической изохоре давление насыщенных паров плавно изменяется, поддерживая однофазное состояние вещества (рисунок 3 б).

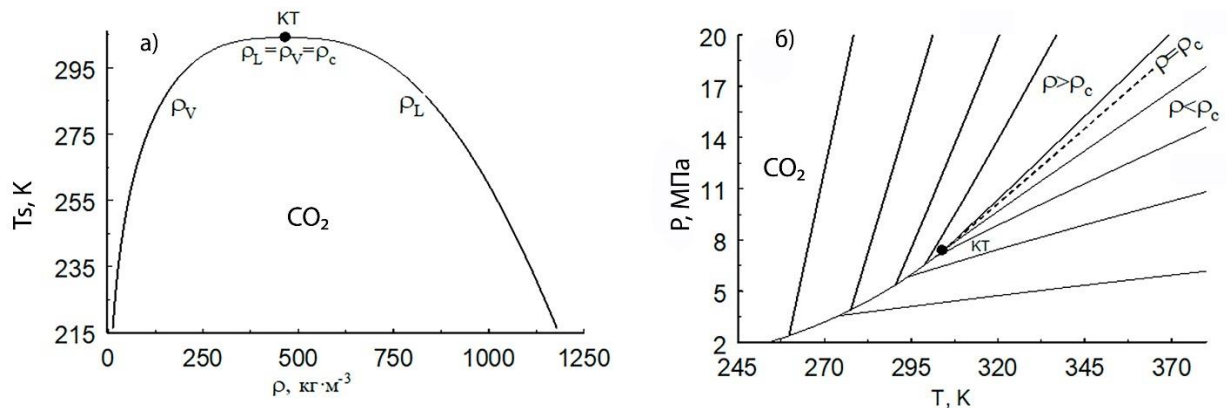


Рисунок 3 –  $T_s - \rho$  (а) и  $P - T$  (б) зависимости чистого  $\text{CO}_2$  вблизи критической точки и сверхкритических условиях [33, 56, 70]

Изотермическая сжимаемость по сверхкритическим изотермам как функции плотности имеет резко выраженные аномалии и стремится к бесконечности ( $K_T \propto (T - T_c)^{-\gamma} \rightarrow \infty$ ) в критической точке ( $\rho \rightarrow \rho_c$ ) (рисунок 4 а) при  $T = T_c$ , что связано с присутствием в системе дальнедействующих флуктуаций параметра порядка (плотности). Перегиб наблюдается в критической точке и на  $P - \rho$  зависимости (рисунок 4 б).

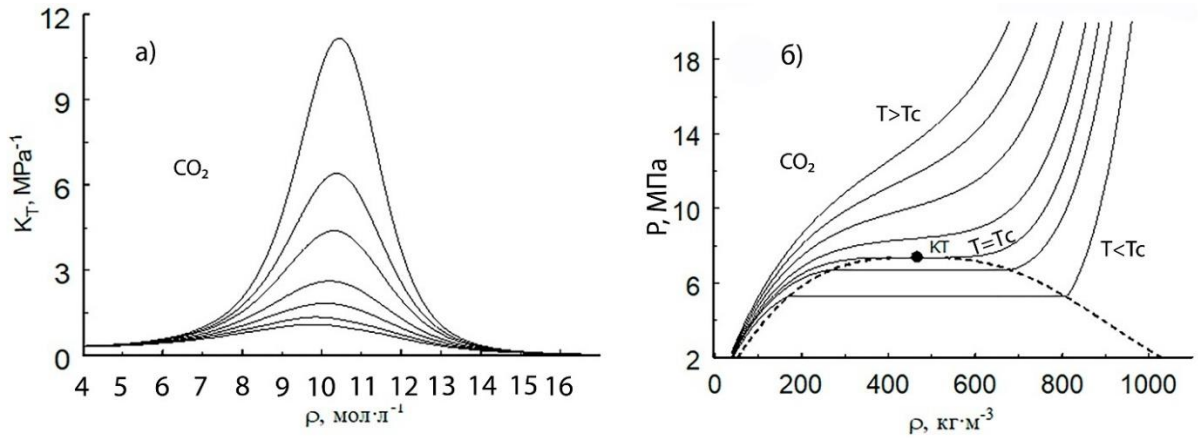


Рисунок 4 – Изотермическая сжимаемость (а) и  $P$ - $T$  фазовая диаграмма (б) углекислого газа в сверхкритических условиях [33, 56, 70]  
 Кроме того, корреляционный радиус ( $\xi$ ) критических флуктуаций плотности значительно увеличивается вблизи критической точки, что отражает пространственные флуктуации параметра порядка (плотности) (рисунок 5).

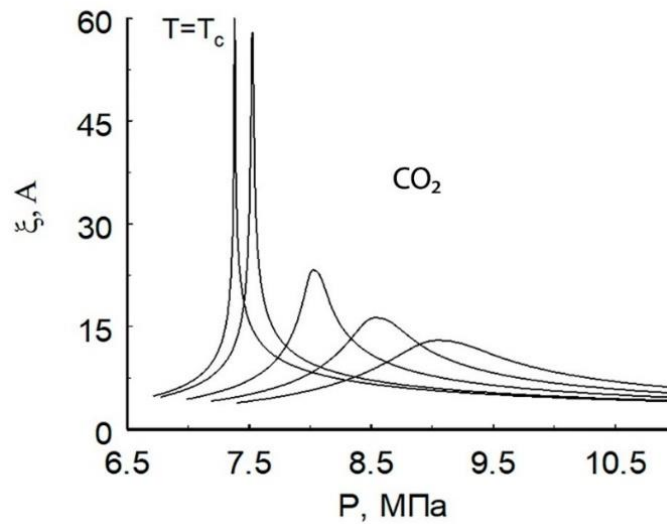


Рисунок 5 – Корреляционный радиус ( $\xi$ ) углекислого газа в сверхкритических условиях [33, 56]

Аналогичную зависимость демонстрирует и теплоёмкость ( $C_V$  и  $C_P$ ) углекислого газа: скачкообразно увеличиваясь в критической точке (рисунок 6).

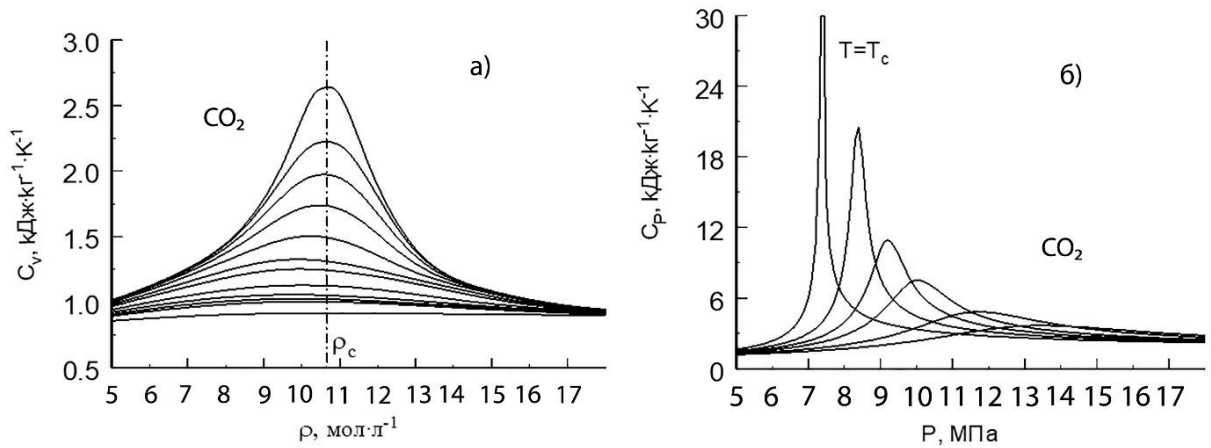


Рисунок 6 – Изохорная ( $C_V$ ) и изобарная ( $C_P$ ) теплоемкости чистого CO<sub>2</sub> вблизи и в сверхкритических параметрах [33, 56]  
 Поведение транспортных свойств (теплопроводность ( $\lambda$ ), вязкость ( $\eta$ ) коэффициент диффузии ( $D_T$ ) вблизи критической точки приведены на рисунке 7.

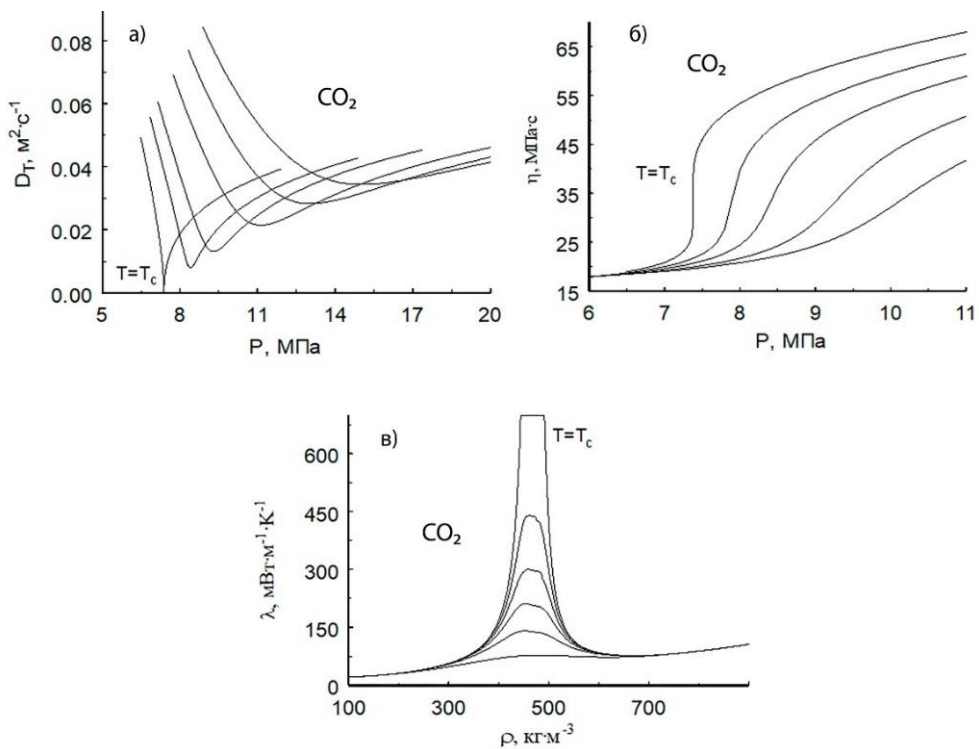


Рисунок 7 – Транспортные свойства CO<sub>2</sub> суб- и сверхкритических условиях: а)- коэффициент диффузии, б)- вязкость, в)-теплопроводность. [33, 71, 72]

Таким образом мы видим, что из-за высокой изотермической сжимаемости вещества вблизи и сверхкритической области незначительные изменения давления и температуры приводят к значительному изменению плотности вещества, что приводит к увеличению растворимости и способно

влиять на кинетику химической реакции в среде, где один из компонентов находится вблизи критической точки. То есть, это позволяет путем незначительного изменения температуры и давления влиять на растворимость, скорость реакций и характер протекания процесса сверхкритической экстракции. К примеру, для углекислого газа повышение давления от 7 до 7,5 МПа приводит увеличению плотности почти в 2,5 раза.

Известно, что для индивидуальных веществ критическая точка представляет собой верхнюю границу существования двухфазной области. Критические линии бинарных смесей позволяют определить пределы этой области. При этом с увеличением молекулярной массы *n*-алкана критическая линия смещается к более высоким давлениям, приближаясь к (*P*–*T*) критической изохоре чистого CO<sub>2</sub>. Для систем, содержащих CO<sub>2</sub> и *n*-алканы при  $n \geq 3$ , кривые зависимости  $T_c - P_c$  располагаются правее (*P*–*T*) критической изохоры чистого CO<sub>2</sub> в области критических температур (рисунок 8). Также известно, что  $T_c - P_c$  зависимость тесно связана со структурой (природой) компонентов смеси. Иными словами, свойства сверхкритической среды существенно зависят от совокупности её физико-химических характеристик. Следовательно, высокая чувствительность сверхкритического состояния среды к множеству факторов открывает возможности для тонкого регулирования её физико-химических характеристик, что требует проведения детальных исследований в данной области [33].

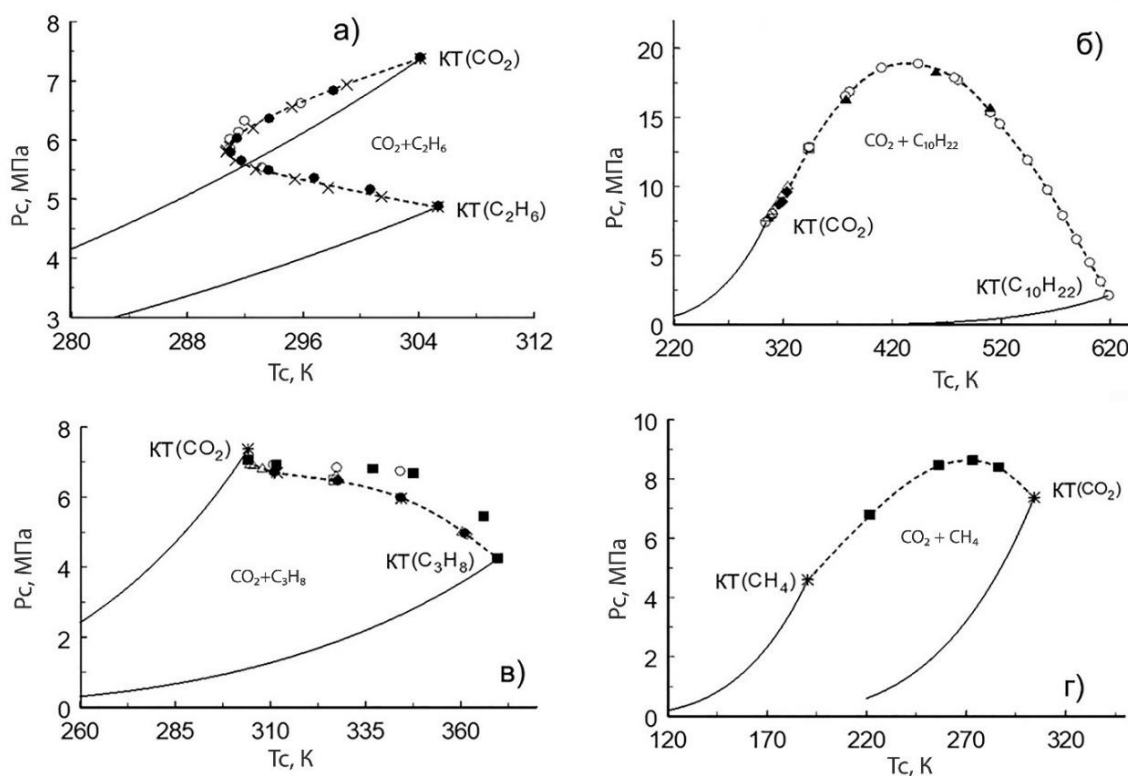


Рисунок 8 –  $P_c - T_c$  критические линии  $\text{CO}_2 + \text{CH}_4$ ,  $\text{CO}_2 + \text{C}_2\text{H}_6$ ,  $\text{CO}_2 + \text{n-C}_3\text{H}_8$  и  $\text{CO}_2 + \text{n-C}_{10}\text{H}_{22}$  смесей по данным разных авторов вместе с кривыми насыщенных паров чистых компонент [33]. **(а)**: (---)–кроссовое уравнение состояния [51, 56, 73, 74, 75]; (—)–давления насыщенных паров чистых компонент; \*–критические точки чистых компонент; ●–[76]; ○–[77]; ×–[78]. **(б)**: (---)–кроссовое уравнение состояния [52, 56, 73, 74, 75]; (—)–давления насыщенных паров чистых компонент; ●–[79]; ○–[80]; ▲–[81, 82]; Δ–[83]; □–[84]; ◆–[85]. **(в)**: (---)–кроссовое уравнение состояния [51, 56, 73, 74, 75]; (—)–давления насыщенных паров чистых компонент; ●–[86]; ○–[87]; ×–[88]; Δ–[89]; □–[90]; ■–[91]; +-[92]; ◇–[93]. **(г)**: (—)–давления насыщенных паров чистых компонент; ■–[94]; \*–критические точки чистых компонент

Таким образом, фундаментальные исследования свойств сверхкритического  $\text{CO}_2$  и смесей, содержащих углекислый газ, приведут к важным практическим приложениям.

Двуокись углерода широко применяется в фармации [95 – 99], сверхкритической хроматографии [100 – 106], в процессах очистки [24, 42, 107 – 112]. Сверхкритический углекислый газ также применяется в нефтяной промышленности [113, 114] и производства экологически чистого биодизельного топлива [30, 115, 116]. Но наибольшее распространение СК-

CO<sub>2</sub> получил как экологически чистый растворитель в экстракционных процессах (пищевой промышленности, фармацевтике, и т.д.), включая термо- и оксилабильных веществ, из растительного сырья [10, 49, 117 – 123]. Однако учитывая большое разнообразие растений и зависимость содержания в них различных веществ (качественно и количественно) от экологических условий произрастания, которые способны влиять на критические параметры диоксида углерода, это требует индивидуального подхода в изучении процессов сверхкритической флюидной экстракции и определения степени влияния индивидуальных веществ растительного происхождения на фазовое поведение, критические и структурные параметры смеси [33, 44, 124]. Получение таких данных является важным как с точки зрения фундаментальной науки, так и с точки зрения усовершенствования, управления и конструирования экстракторов и сепараторов, использующих сверхкритические флюиды в качестве растворителей, что может иметь широкое практическое применение.

#### **1.4 Соразтворители и их роль в процессах СК флюидной экстракции**

Как показано выше, сверхкритические растворители широко используются во многих отраслях промышленности. Наиболее широко используемым дешевым сверхкритическим растворителем является диоксид углерода. Однако чистый сверхкритический диоксид углерода обладает низкой полярностью, что ограничивает его использование для экстракции полярных соединений. Этот недостаток можно устранить путем добавления модификаторов, которые изменяют полярность сверхкритического флюида, улучшая его способность к сольватации целевых аналитических веществ. В зависимости от своей химической природы, модификаторы могут значительно влиять на критические параметры и растворяющие свойства смеси. Добавление полярных соединений в сверхкритический диоксид углерода способно существенно изменить растворимость СКФ по отношению к различным веществам [49, 125–133]. Среди наиболее распространённых

модификаторов  $\text{CO}_2$  особое место занимают спирты – преимущественно метанол и этанол. Эти вещества используются как для повышения выхода целевых продуктов, так и для улучшения селективности экстракции отдельных компонентов. Модификаторы влияют на взаимодействие сверхкритической среды с растворяемыми веществами, что позволяет точно контролировать экстракционные процессы. В зависимости от поставленных задач, помимо спиртов, в качестве модификаторов могут использоваться различные вещества, такие как гексан, ацетон, пропан, бутан, хлороформ и другие. Поскольку добавление модификаторов к  $\text{CO}_2$  приводит к изменению критических свойств ( $T_C$ ,  $P_C$ ,  $\rho_C$ ) и фазовой диаграммы чистого растворителя, ключевым моментом является понимание фазового поведения смеси вблизи критической точки в зависимости от концентрации смеси т.к. соотношения веществ смеси способно существенно менять условия функционирования технологического процесса. К примеру, добавление от 3 до 5 мольных % метанола или ацетона в сверхкритический  $\text{CO}_2$  приводит к изменению ее полярности и увеличению растворяющей способности, следовательно, и к минимизации расходов экстракционного процесса [134 – 136]. При добавлении 4,9 моль % гексана к диоксиду углерода наблюдается повышение критической температуры смеси примерно на 4 % и рост критического давления на 15 % [130]. В то же время введение 4,8 моль % метанола приводит к увеличению критической температуры на 39 % и возрастанию критического давления примерно в 2,2 раза. Эти данные подчеркивают важность точного подбора соразтворителя для регулирования взаимодействий сверхкритической среды с целевыми соединениями и манипулирования критическими свойствами смесей. Понимание фазового поведения смеси  $\text{CO}_2$  с веществами растительного происхождения имеет важное значение для разработки и стандартизации сверхкритических экстракционных процессов.

Очевидно, экстрагирующиеся из растительного сырья вещества, учитывая их огромное разнообразие, растворяясь в диоксиде углерода, также способны существенно влиять на критические параметры системы углекислый

газ + растворимое вещество, выступая в процессе как соразтворители. В этой связи, понимание фундаментальных основ процесса экстракции с учетом влияния экстрагируемых веществ на критические параметры растворителя (диоксида углерода), является крайне важным для прогнозирования выхода и оптимальных параметров извлечения или фракционирования тех или иных ценных биологически активных веществ. То есть, крайне важным является знание фазового поведения системы  $\text{CO}_2$ +соразтворитель поскольку неправильно выбранные концентрации могут существенно увеличить критическую точку смеси и в технологическом процессе сверхкритическое состояние не будет достигнуто.

В связи с этим становится актуальным изучение влияния соразтворителей и непосредственно веществ растительного происхождения на критические и структурные параметры сверхкритического флюида. Это важно для извлечения компонентов из сложных многокомпонентных систем, утилизации комплексных соединений и извлечения биологически активных веществ из материалов растительного происхождения.

Помимо экспериментальных, применяются и теоретические подходы, позволяющие прогнозировать критические характеристики как индивидуальных веществ, так и их смесей [59, 60, 137]. К таким методам относятся, в том числе, корреляционные подходы, предложенные Сторвиком и Сандлером [138], Симмроком и др. [139], а также использование уравнений состояния [76, 140–147]. Эмпирические способы предсказания критических свойства даны в работах [140, 148], а классификация всех методов была предложена Ли и Киран [149, 150]. Форма, размер молекул, характер их взаимодействия и критические параметры чистых веществ напрямую влияют на форму критических линий смесей, что будет показано в нашей работе.

С целью исследования влияния растительного экстракта на критические параметры диоксида углерода была разработана и использована экспериментальная установка, предназначенная для визуального анализа фазового поведения  $\text{CO}_2$  в присутствии экстракта растительного

происхождения. Подробное описание конструкции и методики представлено в следующем разделе.

### **1.5 Поведение термодинамических свойств веществ в околокритической области**

Как было сказано выше, сверхкритические флюиды в настоящее время весьма востребованы в таких отраслях промышленности как получение биологически активных веществ, получение биодизельного топлива, извлечение и фракционирование нефти, решения экологических проблем, в медицине, и т.д. Поскольку в сверхкритической области вещества обладают особыми аномальными свойствами, без глубокого понимания фундаментальных основ критических и сверхкритических явлений, невозможно произвести корректный расчет процессов, предсказать и контролировать технологические процессы, и оптимизировать сверхкритические экстракционные процессы. Это требует тщательных исследований фундаментальных основ этих процессов на молекулярном уровне.

Процесс экстракции химических соединений из растительных материалов с использованием сверхкритических флюидов является сложным из-за значительных различий в химической структуре, размерах и полярности веществ растительного происхождения. Эти различия оказывают существенное влияние на фазовое поведение сверхкритических флюидных смесей, которое может значительно варьироваться в зависимости от природы растворяемых веществ. Только известных метаболитов в царстве растений насчитывает более 1 000 000 [151]. Знание термодинамического поведения природных соединений в сверхкритическом растворителе имеет фундаментальное значение для определения оптимальных условий экстракции и процессов разделения (очистки) веществ. Однако изучение их фазового поведения представляет проблему как из-за большого количества и разнообразия природных веществ, так и из-за термо- и окислительной нестабильности

части веществ. В этой связи очень важно иметь математическую модель, позволяющую определять термодинамические параметры, фазовое поведение систем СКФ+ ВРП расчетным способом.

Уравнения состояния (УС) часто используются для описания фазового поведения систем, включающих системы природного происхождения [59, 152 – 158]. Авторами [159] успешно использован расчетный метод с применением уравнения состояния Пенга Робинсона (ePR-78) или PR-SAFT модель УС для описания экспериментальных данных фазового поведения бинарных систем, содержащих СК-СО<sub>2</sub>. Однако таких данных в литературе крайне мало, а разнообразие природных веществ требует разработки надежного метода математического описания их термодинамического поведения в суб- и сверхкритической среде.

В теории и практике предполагается, что сверхкритический флюид должен находиться в контакте с экстрагируемым веществом очень короткое время. Сверхкритический флюид, растворяя другие вещества, не должен доходить до состояния насыщения. В случае насыщения начинается фазовое разделение и процесс экстракции становится не эффективным и не контролируемым, сверхкритический процесс экстракции прерывается. Эффективной экстракция будет при контакте сверхкритического растворителя с экстрагируемым веществом, когда количество растворяемого вещества стремится к нулю (бесконечно разбавленный раствор). То есть, сверхкритический флюид должен растворить небольшое количество растворяемых веществ и выйти из экстрактора. В связи с этим была подробно разработана теория бесконечно разбавленных растворов, когда растворитель находится в критическом состоянии, а растворенное вещество в бесконечно малом количестве.

Множество термодинамических характеристик вблизи критической точки растворителя демонстрируют универсальное поведение при стремлении растворенного вещества к бесконечности, которое определяется микроскопическими процессами, связанными с масштабными флуктуациями

параметра порядка. Пространственный диапазон распространения этих флуктуаций задаётся корреляционным радиусом, который прямо пропорционален изотермической сжимаемости  $K_T$  и изменяется по закону  $\xi^2 \propto K_T$ ; при приближении к критической точке значение  $K_T$  стремится к бесконечности. Термодинамический анализ разбавленных бинарных систем позволяет учитывать как локальные сольватационные взаимодействия, так и дальнедействующие эффекты, определяемые сжимаемостью вблизи КТ. Эти данные способствуют лучшему пониманию межмолекулярных взаимодействий между сверхкритическим экстрагентом и растворёнными ВРП, а также их микроструктурных характеристик. В случае БРР взаимодействие между молекулами растительного происхождения, растворёнными в сверхкритической среде, в силу их незначительного количества можно считать пренебрежимо малым [160–162]. Таким образом, изучение термодинамического поведения бесконечно разбавленных растворов имеет принципиальное значение для понимания характера взаимодействий между компонентами растворителя и веществ растительного происхождения.

Установлено, что в условиях бесконечного разбавления парциальные мольные характеристики растворённого вещества проявляют выраженные аномалии при приближении к критической точке чистого растворителя. Подобное поведение считается универсальным свойством разбавленных бинарных систем и мало зависит от химической природы растворяемого компонента, так как термодинамическое поведение БРР вблизи критической точки чистого растворителя полностью определяется критическим поведением самого растворителя. Эти особенности подчиняются общим закономерностям критического поведения, характерным для чистого растворителя [33, 163–170]. В дальнейшем расчёты термодинамических параметров исследуемых смесей проводились на основе флуктуационной теории БРР.

Из литературы мы знаем, что добавление даже небольшого количества примеси может привести к существенному изменению мольного объема

чистой растворителя, которое может быть описано выражением (где  $x$  малый параметр в случае БРР)

$$V(P, T, x) = V_0(P, T, 0) + \left(\frac{\partial V}{\partial x}\right)_{PT, x=0} x + \dots, \quad (2)$$

где  $V_0$  молярный объем абсолютно чистого вещества. В вдоль критической изотермы – изобары ( $T=T_c$  и  $P=P_c$ ), производная  $\left(\frac{\partial V}{\partial x}\right)_{P_c T_c}$  в выражении (2), принимает большие значения, вплоть до стремления к бесконечности ( $\pm\infty$ ). Это указывает на то, что даже незначительное введение примеси ( $x$ ) способно вызывать существенные изменения критического молярного объема  $V_c(P_c, T_c)$  [162–163, 171–172]. Таким образом, даже минимальное количество посторонних примесей ( $x$ ) может оказывать заметное влияние на критическую плотность системы при фиксированных параметрах давления и температуры.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что для точного контроля экстракционных процессов, а также для эффективного разделения и очистки сложных смесей необходимо детально изучать влияние различных примесных компонентов на термодинамические характеристики системы. Такое исследование предполагает анализ как структурных особенностей, так и механизмов, определяющих поведение веществ в сверхкритическом состоянии. Согласно данным, представленным в работах [173, 174], выявление экстремальных точек (минимумов и максимумов) критических линий на диаграмме  $T_c - x$  играет важную роль при рассмотрении асимптотического характера изменения термодинамических параметров бинарных смесей вблизи критической области. В настоящей работе основное внимание уделено исследованию поведения системы при предельных значениях концентрации.

## **Выводы по главе 1**

1. Анализ литературных источников показал рост спроса на натуральные ВРП на фоне увеличения числа заболеваний, связанных с употреблением продуктов глубокой переработки, содержащих, в том числе, синтетические ароматизаторы, красители, вкусовые добавки и лекарственные препараты.

2. Сверхкритические флюидные технологии соответствуют основным принципам «зелёной химии» и могут эффективно применяться в процессах экстракции биологически активных веществ из растительного сырья.

3. Сверхкритические флюиды характеризуются высокой чувствительностью к термодинамическим параметрам и природе растворённых веществ (в том числе соразтворителей), что обеспечивает возможность точного контроля процесса экстракции и регулирования состава получаемых экстрактов.

4. Значительное разнообразие веществ растительного происхождения и трудоёмкость их экспериментального изучения в процессах сверхкритической экстракции требуют разработки математических методов описания фазового поведения таких систем.

5. Глубокое понимание физико-химической природы критических аномалий СКФ, а также термодинамических и транспортных свойств в непосредственной близости от критической точки позволяет прогнозировать растворимость веществ в суб- и сверхкритической областях.

6. Изучение фундаментальных аспектов критических явлений на молекулярном уровне создаёт основу для разработки и адаптации уравнений состояния, предназначенных для предсказания и оптимизации процессов сверхкритической экстракции.

## ГЛАВА 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОЦЕССОВ ЭКСТРАКЦИИ

### 2.1 Экспериментальная установка для СК флюидной экстракции

Нами была сконструирована экспериментальная установка (рисунок 9), позволяющая проводить комплексные исследования процессов СК-флюидной экстракции растительного сырья при давлении до 40 МПа и температурах от комнатной до 100 °С. Установка состоит из цилиндрического экстрактора (1), изготовленного из пищевой нержавеющей стали толщиной 5 мм, с внутренним диаметром 70 мм и объёмом 0,993 дм<sup>3</sup>. В экстрактор подаётся сверхкритический флюид (СКФ) из силового цилиндра (2) ёмкостью 5,157 дм<sup>3</sup>. Силовой цилиндр представляет собой сосуд высокого давления из нержавеющей стали, разделённый внутри поршнем (3), оснащённым восемью уплотнительными кольцами (по два резиновых кольца с каждой стороны, между которыми установлены по два фторопластовых кольца) для обеспечения герметичности. Для создания необходимого давления и достижения сверхкритического состояния вещества в силовой цилиндр с одной стороны поршня закачивается жидкий углекислый газ из баллона (4). Сжатие производится путём подачи дистиллированной воды во вторую часть цилиндра при помощи плунжерного насоса высокого давления (5) (до 40 МПа) из ёмкости (6). Максимальный расход (подача) составляет  $1,7 \pm 0,05$  кг/ч. Зная скорость и время подачи воды, рассчитывают объём диоксида углерода в силовом цилиндре, а по *PVT*-данным определяют его массу. При необходимости к диоксиду углерода добавляется соразтворитель, который подаётся из ёмкости (8) при помощи ручного пресса с точностью 0,01 см<sup>3</sup>. После загрузки в экстрактор (1) измельчённого растительного сырья и достижения заданной температуры в него подаётся сверхкритический флюид из силового цилиндра (2). Давление компенсируется работой плунжерного насоса (5). После настаивания растительного сырья в среде сверхкритического диоксида углерода в течение 15 минут открывается вентиль тонкой регулировки потока (9). Скорость слива сверхкритического флюида с

растворёнными веществами в сепаратор (10) устанавливается равной скорости подачи чистого СК-СО<sub>2</sub> в экстрактор из силового цилиндра. Изобарический режим поддерживается автоматически с помощью электроконтактного манометра P1, который включает и отключает насос (5), поддерживая заданное давление. Давление в экстракторе измеряется тензодатчиком Д25-P2 с относительной погрешностью 0,2 %. Тензодатчик был откалиброван на грузопоршневом манометре МП-600 и термостатирован для исключения влияния колебаний комнатной температуры на показания. Измерение температуры в экстракторе проводили с помощью откалиброванной по образцовому платиновому термометру сопротивления медь-константановой термопары T1, подключённой к милливольтметру Щ301. Погрешность измерения температуры составляла  $\pm 0,1$  °С.

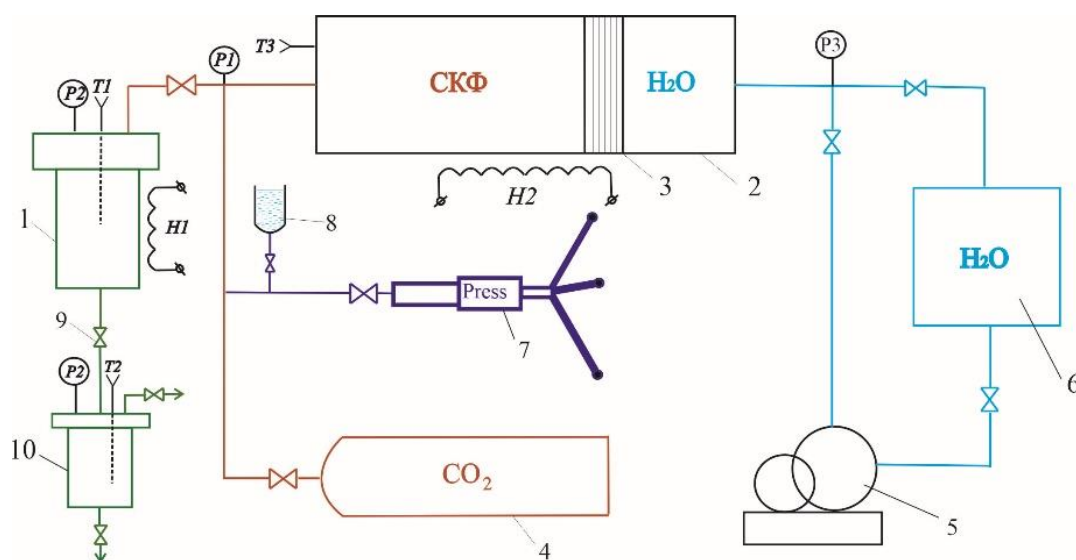


Рисунок 9 – Схема экспериментальной установки для СФЭ. 1-экстрактор; 2- силовой цилиндр; 3-поршень; 4-баллон с СО<sub>2</sub>; 5-плунжерный насос; 6- емкость с жидкостью; 7-ручной пресс; 8-емкость для со-растворителя; 9- вентиль; T1, T2, T3 –термопары; P1-электроконтактный манометр; P2, P3, P4 – образцовые манометры

Изотермический процесс в экстракторе и силовом цилиндре поддерживается с помощью двух приборов ОВЕН ТРМ210, которые управляют нагревателями H1 и H2 с точностью  $\pm 0,1$  К. Таким образом, установка обеспечивает протекание потока сверхкритического флюида через экстрактор одновременно в изобарическом и изотермическом режимах [49, 175, 176].

Сепаратор представляет собой цилиндрическую ёмкость из нержавеющей стали с конусообразным основанием и объёмом 0,967 дм<sup>3</sup>. Внутри сепаратора поддерживается давление 1,5 МПа, при котором сверхкритический диоксид углерода переходит в газовую фазу, а растворённые компоненты осаждаются. Вследствие резкого перепада давления в сепараторе температура внутри устройства снижается до примерно –20 °С (эффект Джоуля–Томсона), что приводит к быстрому замораживанию осаждённых веществ, включая летучие компоненты.

Полученный экстракт извлекается из сепаратора и взвешивается. Фотографии экстрактора и сепаратора приведены на рисунках 10 и 11, соответственно.



Рисунок 10 – Фотография экстрактора



Рисунок 11 – Фотография сепаратора

После каждой процедуры экстракции установку промывали дважды этиловым спиртом и дважды гексаном, затем высушивали.

## 2.2 Оптическая ячейка высокого давления

Принципиальная схема экспериментальной установки для визуальных исследований представлена на рисунке 12. Ключевым элементом установки является прозрачная сапфировая трубка высокого давления с внутренним диаметром 9,46 мм, объёмом 127,2 мм<sup>3</sup>, толщиной стенок 5 мм и длиной 146,8 мм. В случае необходимости данную трубку можно заменить на аналогичную с другим объёмом.

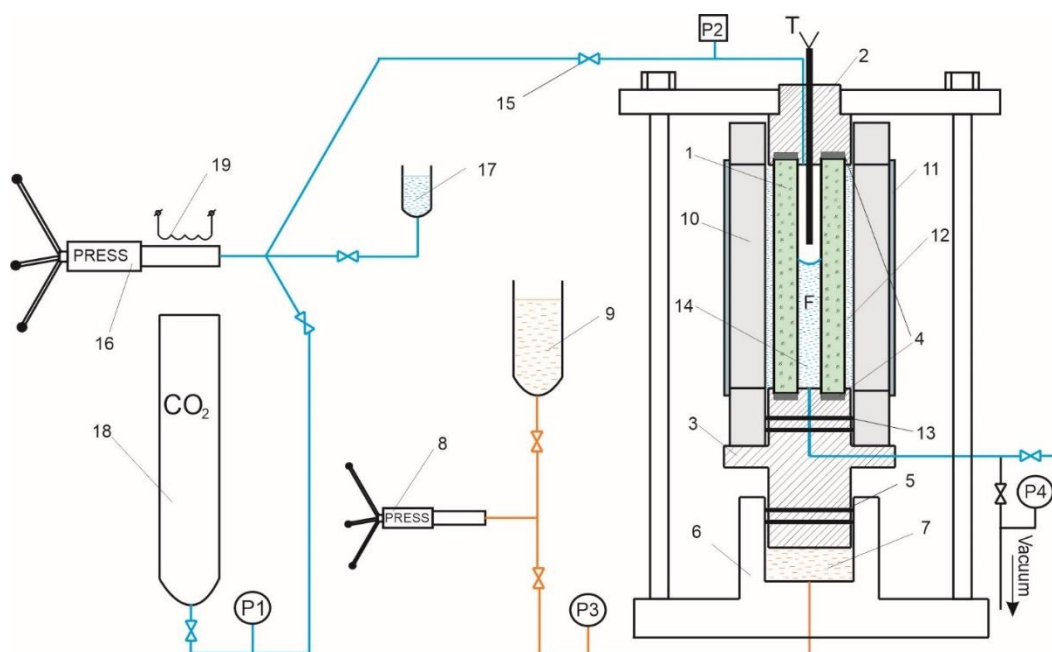


Рисунок 12 – Принципиальная схема визуальной экспериментальной установки: 1 – сапфировая трубка; 2, 3 – фланцы; 4 – фторопластовые кольца; 5 – резиновые кольца; 6 – основание установки; 7 – масло; 8 – пресс для обжима трубки; 9 – емкость с маслом; 10 – нагреватель; 11 – окна нагревателя; 12 – жидкость для термического контакта нагревателя и сапфировой трубки; 13 – резиновые кольца; 14 – исследуемый образец; 15 – вентиль; 16 – пресс подачи рабочих веществ в ячейку; 17 – емкость для жидких исследуемых веществ или соразтворителей; 18 – баллон с углекислым газом; 19 – нагревательный элемент для пресса;  $T$  – термопара;  $P1$ ,  $P3$  – образцовые манометры;  $P2$  – тензодатчик давления;  $P4$  – вакуумный манометр

Сапфировая трубка зажимается между фланцами (2 и 3) из нержавеющей стали. Герметизация осуществляется фторопластовыми кольцами (4), которые при необходимости заменяются на углеграфитовые или золотые. Нижний фланец (3) служит поршнем с резиновыми кольцами (5), установленным в основании (6) и перемещающимся вверх или вниз при подаче масла (7) в рабочую полость. Масло из резервуара (9) подается при помощи пресса (8), что обеспечивает необходимый обжим и герметизацию сапфировой трубки (1). При необходимости сапфировая трубка обжимается в кожухе с помощью фланцев с резьбой (рисунок 13). Все металлические детали, контактирующие с исследуемыми веществами, изготовлены из немагнитной нержавеющей пищевой стали.

Визуальная ячейка установлена в медной печи (10), предназначенной для равномерного распределения тепла. По всей длине корпуса печи размещены шесть нагревательных элементов. В нагревателе имеются пазы с герметично зафиксированными термостойкими стеклянными окнами (11). Зазор между сапфировой трубкой и печью заполняется дистиллированной водой или прозрачным термостойким маслом (12). Герметизация обеспечивается кольцами из термостойкой резины (13) [10, 45, 177].

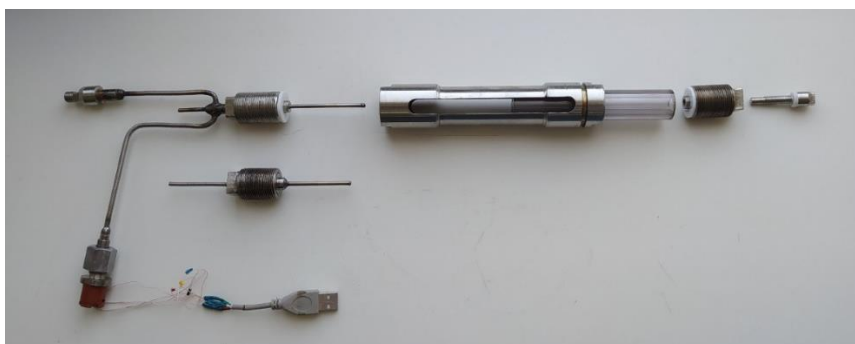


Рисунок 13 – Ячейка для визуальных исследований в разобранном состоянии. Заданная температура устанавливается и поддерживается с помощью прибора РИФ-101. Температура внутри сапфировой трубки измеряется медно-константановой термопарой ( $T$ ), которая устанавливается в специальный карман из нержавеющей пищевой стали, расположенный в центре ячейки. Измерения температуры проводятся с использованием компаратора напряжений Р3003. Градуировка термопары выполняется по данным образцового платинового термометра сопротивления. Точность измерений температуры составляет  $\pm 0,03$  °С. Цифрой 14 на рисунке 12 обозначена исследуемая жидкость или экстракт. Загрузка жидких или твердых веществ осуществляется через отверстие в нижнем фланце (3), где также предусмотрена возможность подключения вакуумной установки. После загрузки экстракта ячейка взвешивается. Затем, соединив вентиль ячейки (15) с прессом (16), закачивается необходимое количество углекислого газа (или другого газа) из баллона (18). Установка также позволяет подавать исследуемые жидкости или соразтворители в ячейку под давлением из

емкости (17) с помощью пресса (16). Точность подачи пресса составляет  $\pm 0,01$  см<sup>3</sup>.

При необходимости вещества можно нагревать до требуемой температуры в прессе с помощью нагревателя (19). Для измерения давления в ячейке используется тензодатчик Д25 (*P2*) с относительной погрешностью 0,2%, который градуируется на грузо-поршневом манометре МП-600 и термостатируется для исключения влияния колебаний комнатной температуры на показания. Образцовые манометры *P1* и *P3* показывают давление в баллоне с СО<sub>2</sub> и в системе гидравлического обжима сапфировой трубки соответственно. (*P4*) – вакуумный манометр. Экспериментальная установка позволяет визуально наблюдать и фиксировать фазовые переходы вблизи критической и сверхкритической областей параметров состояния вещества при температурах до 100°C и давлениях до 13 МПа [10, 45, 177].

### 2.3 Метод получения эфирного масла

Определение содержания эфирного масла выполнялось в соответствии с методикой, изложенной в ОФС 1.5.3.0010.15 Государственной фармакопеи Российской Федерации, XIV издания [178]. Высушенные надземные части растительного материала измельчались до фракции, проходящей через сито с диаметром отверстий 2 мм. Навеску измельчённого сырья массой 100 г помещали в круглодонную колбу объёмом 1000 мл, добавляли 300 мл дистиллированной воды и присоединяли колбу к паропроводной системе аппарата. После заполнения градуированной и сливной трубок водой начинали перегонку – интенсивность нагрева регулировали так, чтобы скорость поступления дистиллята в приёмник составляла примерно одну каплю в секунду. Процесс продолжался в течение трёх часов. По завершении перегонки дистиллят постепенно сливали через кран градуированной трубки, фиксируя объём выделившегося эфирного масла. Полученный дистиллят взвешивали, переносили в стеклянные ампулы, которые герметично запаивали и помещали на хранение в морозильную камеру при температуре –20 °С до проведения хромато-масс-спектрометрического анализа.

## 2.4 Метод получения жирных масел в аппарате Сокслета

Навеску измельчённого растительного материала массой около 10 г помещали в патрон, изготовленный из фильтровальной бумаги, после чего переносили его в экстрактор типа Сокслета объёмом 300 мл. К экстрактору присоединяли круглодонную колбу вместимостью 500 мл, которую устанавливали на водяной бане для проведения экстракции. Экстрактор сверху оснащен холодильником. В дистилляционную колбу заливают растворитель (хлороформ, гексан) и доводят до кипения. Испарившийся растворитель конденсируется в холодильнике и заливает патрон с образцом. Когда растворитель в экстракторе достигает уровня перелива, сифон откачивает растворитель с растворёнными жирорастворимыми веществами обратно в дистилляционную колбу (растворитель циркулирует через образец). Циклический процесс экстракции повторяется до тех пор, пока не будет достигнута полная экстракция и попадающий в экстрактор растворитель не будет окрашиваться (около 8 часов). [179, 178]. После завершения экстракции удаление растворителя проводили с использованием роторного испарителя при температуре 50–60 °С.

Для определения содержания липофильных веществ в абсолютно сухом сырье в процентах ( $X$ ) используется следующая формула:

$$X = \frac{a_1 \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot (100 - W)}$$

где  $a_1$  - масса сухого остатка, в граммах;

$a$  - навеска сырья, в граммах;

$W$  - влажность сырья, в процентах.

## 2.5 Определение состава летучих органических веществ экстрактов

Для анализа состава летучих органических веществ экстрактов использовали метод хромато-масс-спектрометрии с применением прибора Shimadzu GCMS QP2010 plus (Япония) и колонкой Supelco SLB TM-5ms (30m x 0,25mm x 0,25µm) в режиме «split». Гелий чистотой 99,9999% использовался в качестве газа носителя с расходом 1 мл/мин. Температуру колонки

повышали от 40 °С (с выдержкой 4 минуты) до 150 °С со скоростью 10 °С/мин, затем до 250 °С – с шагом 5 °С/мин. Температура инжектора составляла 280 °С, а интерфейса и детектора – 250 °С. Ионизация происходила с помощью электронного удара при энергии 70 эВ. Ток эмиссии катода был установлен на уровне 150 мкА. Диапазон регистрируемых ионов –  $m/z$  45-500. Для идентификации компонентов применялись лицензионные библиотеки масс-спектров NIST08 и FFNSC, с результатами которых проводилось сравнение полученных спектров и литературных данных (рисунок 14) [49, 112, 175].

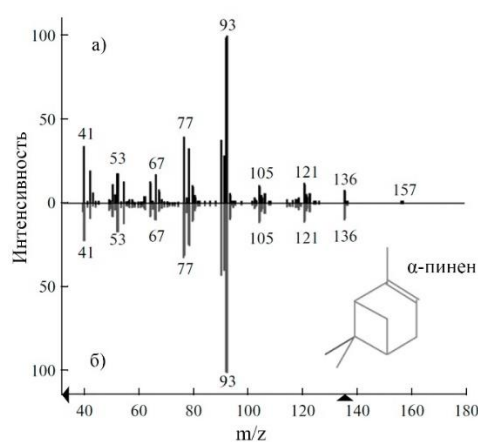


Рисунок 14 – Типичная схема сравнения полученных нами масс-спектров (а) и библиотечных данных NIST08, FFNSC (б) на примере  $\alpha$ -пинена

Перед проведением анализа проба разбавлялась в н-гексане (99,95%) в пропорции 1:500. Затем 1 мкл полученного раствора вводился в прибор, с делением потока в соотношении 1:40.

## 2.6 Определение состава жирных кислот экстрактов

Состав жирных кислот определяли с использованием хромато-масс-спектрометра Shimadzu GCMS QP2010 plus (Япония), оснащённого колонкой Supelco SLB TM-5ms (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм), в режиме «split». В качестве носителя газа использовался гелий чистотой 99,9999% с потоком 1 мл/мин. Температуру колонки повышали от 40 °С (выдержка 1 мин) до 280 °С с шагом 6 °С/мин, при этом время выдержки составляло 15 минут. Температура инжектора была установлена на уровне 280 °С, интерфейса и детектора — 250 °С. Ионизация осуществлялась методом электронного удара с энергией 70 эВ.

Ток эмиссии катода составлял 150 мкА, диапазон регистрируемых ионов — от  $m/z$  45 до 650. Идентификация компонентов проводилась с использованием лицензионных библиотек масс-спектров NIST08 и FFNSC.

Подготовка проб: Триглицериды жирных кислот переводились в метиловые эфиры жирных кислот посредством переэтерификации глицеридов. 10,0 мг образца помещали в 7,0 мл стеклянный сосуд с герметичной крышкой, добавляли 1,0 мл метилового спирта (ХЧ) и 100,0 мкл ацетилхлорида (чистота 99,95%). Сосуд с реакционной смесью герметично закрывали и помещали в сушильный шкаф на 60 минут при 80 °С. После охлаждения смеси добавляли 3,0 мл бидистиллированной воды, затем 1,0 мл н-гексана (чистота 99,95%) и интенсивно встряхивали. После этого 1,0 мкл верхнего слоя н-гексана вводили в газовый хроматограф [124].

## 2.7 Термодинамическое поведения систем, содержащих СК-СО<sub>2</sub>

Для компьютерного моделирования термодинамического поведения исследуемых систем использовался программный комплекс Symmetry, разработанный канадской компанией Virtual Materials Group и приобретённый крупнейшей в мире нефтедобывающей и нефтеперерабатывающей компанией Schlumberger. Платформа обладает рядом возможностей, включая:

- Моделирование фазовых равновесий как для однокомпонентных, так и для многокомпонентных систем.
- Симуляцию термодинамических и технологических процессов с поддержкой более 20 000 чистых веществ.
  - Более 100 000 коэффициентов бинарного взаимодействия.
  - Поддержку 80 термодинамических уравнений состояния.
  - Моделирование теплообменных процессов.
  - Подбор оборудования для различных технологических процессов.
  - Визуализацию проектируемых процессов.
  - Возможность создания собственной библиотеки индивидуальных веществ.

- Модификацию уравнений состояния на основе экспериментальных данных.

Все расчёты на платформе Symmetry проводились по договору с компанией Schlumberger Logeco, Inc. (Панама), согласно лицензии TWU-N65K, номер SIS-DSU-Donation-2019, от 9 сентября 2019 года.

## ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ СКФ ЭКСТРАКЦИИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

### 3.1 Динамика СК-СО<sub>2</sub> экстракции можжевельника продолговатого

Можжевельник обыкновенный используется в медицине как диуретическое средство, а также в фармацевтике, пищевой промышленности, парфюмерии и косметике. В связи с этим актуальна задача разработки новых методов переработки этого ценного растительного сырья. Одним из таких методов является экстракция с использованием сверхкритического диоксида углерода. Ряд исследований подтверждает высокое качество экстрактов из можжевельника, получаемых при различных температурах и давлениях [175, 176]. Однако в научных источниках не представлена информация о зависимости состава экстрактируемых веществ от давления при сверхкритической СО<sub>2</sub> экстракции. Эта научная проблема актуальна для разработки технологий селективной экстракции целевых компонентов из растительного сырья. Поскольку одним из важнейших преимуществ сверхкритической углекислотной экстракции является возможность получения нативных экстрактов без воздействия высокой температуры, которая может привести к разрушению термолабильных веществ, исследования проводились при фиксированной температуре (40°C), близкой к температуре окружающей среды. Также приведены сравнительные исследования компонентного состава сверхкритических углекислотных экстрактов и эфирного масла можжевельника продолговатого. Эти результаты могут создать научную основу для получения и разделения ценных биологически активных веществ для фармацевтической, пищевой и косметической промышленности, а также парфюмерии [175, 180].

Шишкоягоды можжевельника продолговатого были собраны в ноябре в Республике Дагестан (Россия), после чего они были высушены в тени на открытом воздухе при температуре 35-38°C в течение 20 дней. Хранение высушенного сырья происходило при комнатной температуре в бумажной упаковке. Перед проведением исследований сырье измельчали до частиц

размером 0,3-0,5 мм и определяли его влажность, которая составила 11,6% ( $\pm 0,3$ ). СК-СО<sub>2</sub> экстракцию проводили на установке, описанной в разделе 2.1, применяя два метода [175].

#### Метод 1

Измельченные зрелые шишкоягоды можжевельника обыкновенного подвергались СК экстракции с использованием диоксида углерода при давлениях 10, 15, 20, 25 и 30 МПа. Количественный выход экстрактивных веществ (в массовых процентах) определялся для каждой экстракции, при этом для каждой точки использовалась новая порция сырья. Температура в процессе экстракции оставалась постоянной и составляла 40°C.

#### Метод 2

Для изучения влияния давления на процесс экстракции различных классов веществ из шишкоягод можжевельника продолговатого проводилась последовательная экстракция одной и той же порции сырья при давлениях 10, 20 и 30 МПа, при фиксированной температуре 40°C. Процесс экстракции был выполнен поэтапно: сначала проводилась экстракция при 10 МПа, затем сырье повторно экстрагировалось при 20 МПа, и в завершение экстракция проводилась при 30 МПа. Состав полученных экстрактов анализировали с использованием метода хромато-масс-спектрометрии [175].

о всех экспериментах с можжевельником продолговатым время экстракции составляло 90 минут, скорость потока сверхкритического СО<sub>2</sub> поддерживалась на уровне  $1,5 \pm 0,05$  кг/ч, а температура оставалась постоянной и равной 40°C.

Для оценки эффективности экстракции сверхкритическим углекислым газом также было получено эфирное масло методом гидродистилляции в аппарате Клевенджера. Процесс проводился в течение 3 часов при атмосферном давлении и температуре 100°C (см. Раздел 2.3).

Результаты изучения выхода экстрактивных веществ по методу 1 представлены на рисунке 15 (кривая 1). При давлении экстракции 30 МПа был зафиксирован максимальный выход 8,46%. Кривая 2 рисунка 15 показывает

зависимость выхода экстрактивных веществ из можжевельника продолговатого при последовательной СК экстракции по методу 2. Суммарный выход составил 8,50%. Выход эфирного масла в аппарате Клевенджера составил 2,19%.

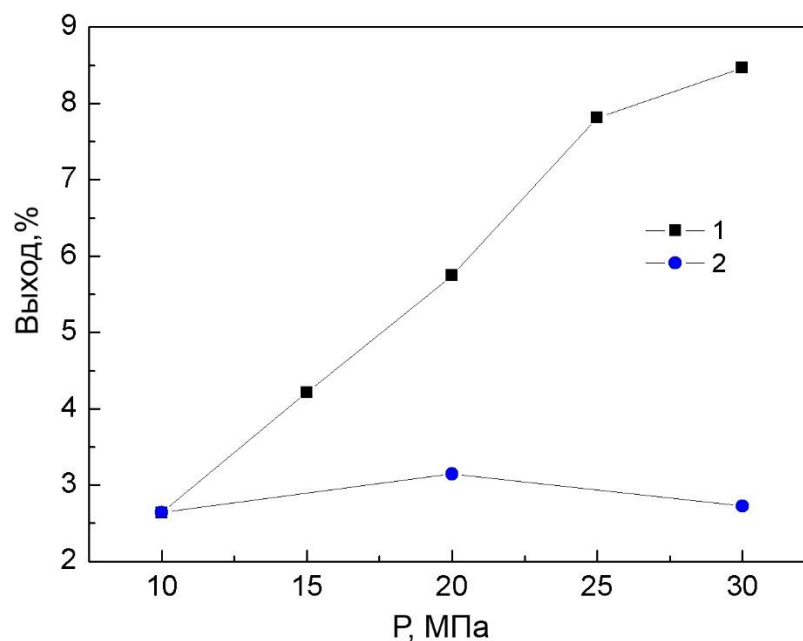


Рисунок 15 – Зависимость выхода экстрактивных веществ из шишкоягод можжевельника обыкновенного при СК-СО<sub>2</sub> экстракции: 1 – экстракция с использованием новой порции сырья для каждой точки; 2 – последовательная экстракция из одной порции сырья

Затем был проведен анализ компонентного состава экстрактов, полученных с помощью сверхкритической углекислотной экстракции при давлениях 10, 20 и 30 МПа из одной и той же порции сырья (метод 2), а также эфирного масла с использованием хромато-масс-спектрометрии (раздел 2.5).

Хроматограммы СК-СО<sub>2</sub> экстрактов (рисунки 16-18) демонстрируют, что выход веществ различной химической природы значительно зависит от давления процесса экстракции. Увеличение давления способствует извлечению соединений с более высокой молекулярной массой, что свидетельствует о возможности использования технологии СК-СО<sub>2</sub> для фракционирования биологически активных веществ.

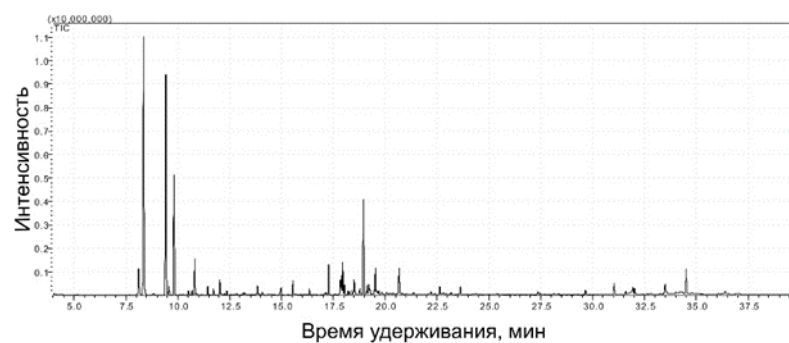


Рисунок 16 – Хроматограмма СК-СО<sub>2</sub> экстракта, полученного при давлении 10 МПа и температуре 40°C

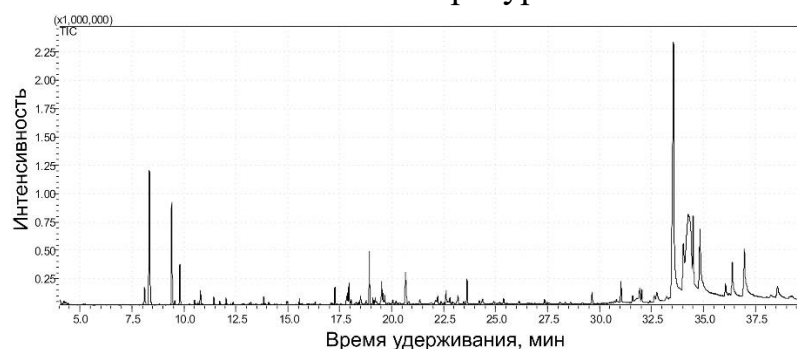


Рисунок 17 – Хроматограмма СК-СО<sub>2</sub> экстракта, полученного при давлении 20 МПа и температуре 40°C

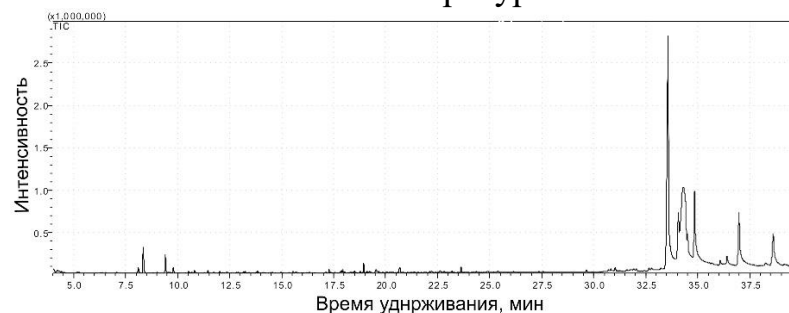


Рисунок 18 – Хроматограмма СК-СО<sub>2</sub> экстракта, полученного при давлении 30 МПа и температуре 40°C

Результаты компонентного состава СК-СО<sub>2</sub> экстрактов и эфирного масла приведены в таблице 2. Из полученных данных видно, что состав и концентрация основных компонентов ( $\alpha$ -пинен, сабинен, мирцен, лимонен,  $\beta$ -элемен,  $\beta$ -кубебен,  $\gamma$ -элемен, гермокрен-Д,  $\delta$ -кадинен) в экстракте, полученном с использованием СК-СО<sub>2</sub> при давлении 10 МПа, аналогичны таковым в эфирном масле.

Таблица 2 – Компонентный состав экстрактов можжевельника продолговатого: 1- эфирное масло; 2-СК-СО<sub>2</sub> экстракт, полученный при давлении 10 МПа; 3- СК-СО<sub>2</sub> экстракт, полученный при давлении 20 МПа; 4- СК-СО<sub>2</sub> экстракт, полученный при давлении 30 МПа

Вещество	Содержание (%)				
	1	2	3	4	5
Трициклен		0,1±0,01	0,06±0,01	–	–
<i>α</i> -туйен		1,15±0,02	2,55±0,04	0,77±0,01	0,3±0,01
<i>α</i> -пинен		35,12±0,49	30,56±0,46	7,22±0,11	1,44±0,02
Камфен		0,11±0,02	0,09±0,01	0,02±0,01	
Сабинен		10,15±0,13	9,46±0,14	2,06±0,03	0,91±0,02
<i>β</i> - пинен		0,54±0,02	0,65±0,01	0,15±0,01	0,03±0,02
Мирцен		9,72±0,14	8,6±0,13	1,48±0,03	0,24±0,01
Карен-дельта-2		0,02±0,01	0,02±0,01	–	–
<i>α</i> - фелландрен		0,03±0,01	0,04±0,01	0,02±0,01	–
<i>α</i> -терпинен		0,33±0,02	0,26±0,01	0,15±0,01	0,06±0,02
<i>пара</i> -цимен		0,19±0,01	0,34±0,01	0,1±0,01	0,03±0,02
Лимонен		2,11±0,03	2,53±0,04	0,53±0,01	0,09±0,03
<i>транс-β</i> -оцимен		0,13±0,02	0,08±0,01	–	–
<i>γ</i> -терпинен		0,56±0,02	0,81±0,02	0,36±0,01	0,1±0,02
<i>цис</i> -сабинен гидрат		0,12±0,01	0,11±0,01	0,03±0,01	0,01±0,01
Терпинолен		0,91±0,02	0,96±0,02	0,21±0,01	0,04±0,02
Борнеол		0,03±0,02	0,04±0,01	0,01±0,01	–
<i>пара</i> -цименен		0,02±0,01	0,1±0,01	–	–
<i>транс</i> -сабинен гидрат		0,03±0,01	0,23±0,01	0,1±0,01	0,02±0,01
<i>α</i> -фелландрен-8-ол		0,04±0,01	–	–	–
<i>α</i> -камфоленовый альдегид		0,03±0,02	0,1±0,01	0,03±0,01	–
<i>транс</i> -пинокарвеол		0,13±0,01	0,13±0,01	0,07±0,01	0,04±0,01
<i>цис</i> -вербенол		0,04±0,01	–	–	–
<i>транс</i> -вербенол		0,05±0,01	0,14±0,01	0,07±0,01	0,04±0,01
<i>цис-β</i> -терпинеол		0,07±0,02	0,41±0,01	0,12±0,01	
Терпинен-4-ол		0,93±0,02	0,55±0,01	0,21±0,01	0,09±0,02
<i>пара</i> -цимен-8-ол		–	0,07±0,01	0,03±0,01	0,01±0,01
(-)-Миртенол		0,05±0,02	0,02±0,01	0,01±0,01	–
<i>α</i> -терпинеол		0,07±0,01	0,15±0,01	0,05±0,01	0,02±0,01
<i>γ</i> - терпинеол		0,08±0,01	–	–	–
Вербенон		–	0,03±0,02	0,01±0,01	–
Метил 8-метил-нонаноат		–	0,04±0,01	–	–
<i>транс</i> -карвеол		–	0,02±0,01	0,02±0,01	–
<i>метил</i> -цитронеллат		0,14±0,01	0,37±0,01	0,09±0,01	0,01±0,01
Эпоксид изоаромадендрина		–	1,04±0,02	0,87±0,02	0,23±0,01
Борнил ацетат		0,42±0,02	–	–	–
Ундекан-2-он		–	0,86±0,02	0,19±0,01	0,07±0,02
Терпин-1-ен-4-ил ацетат		–	0,08±0,01	–	–
Ацетат изопулегола		0,14±0,01	0,41±0,01	0,41±0,01	0,09±0,02
<i>α</i> -кубебене		0,84±0,02	0,05±0,02	–	–
Цитронеллил ацетат		–	0,02±0,01	–	–
<i>α</i> -копаен		0,2±0,01	0,12±0,01	0,05±0,01	0,04±0,02
<i>β</i> -элемен		2,21±0,04	1,89±0,03	0,53±0,01	0,14±0,01
<i>β</i> -кубебене		1,99±0,03	1,05±0,02	0,3±0,01	0,08±0,02

1	2	3	4	5
Циклогексан, 1-этенил-1-метил-2,4-бис (1-метилэтенил)-, [1S-(1.альфа.,2.бета.,4.бета.)]	0,15±0,01	0,15±0,01	0,02±0,01	
1H-3a,7-метаноазулен, 2,3,6,7,8,8a-гексагидро-1,4,9,9-тетраметил-, (1.альфа.,3a.альфа.,7.альфа.,8a.бета.)	–	–	19,36±0,29	25,37±0,39
Бицикло[4.3.0]нонан, 7-метилен-2,4,4-триметил-2-винил	–	0,12±0,01	6,34±0,10	13,34±0,21
Кариофиллен - (E)	1,24±0,04	1,22±0,02	0,4±0,01	0,1±0,01
γ-Маалиене	–	0,08±0,02	0,03±0,01	–
Циклогексан, 1-этенил-1-метил-2-(1-метилэтенил)-4-(1-метилэтилиден)	0,5±0,02	0,36±0,01	0,09±0,02	0,02±0,01
Не идентифицировано	–	–	0,37±0,01	0,42±0,01
Изогермакрен D	0,5±0,02	0,3±0,01	0,09±0,01	–
Фарнезен (E)-, β-	0,31±0,01	0,24±0,01	0,04±0,01	–
ε- мууролен	0,61±0,02	0,31±0,01	0,09±0,01	–
α- гумулен	1,54±0,03	1,26±0,02	0,37±0,01	0,08±0,01
Аллоаромадендрена оксид-(1)	0,22±0,05	0,22±0,01	0,21±0,07	0,06±0,03
Оксид аромандрина-(2)	–	0,03±0,01	0,15±0,01	0,08±0,03
Оксид аромандрина-(1)	–	0,05±0,03	0,11±0,02	
γ-элемен	3,81±0,06	2,15±0,03	0,67±0,02	0,14±0,01
Кадина-1(6),4-диен	0,27±0,01	–	–	–
γ-мууролен	0,54±0,02	0,48±0,01	0,15±0,01	0,06±0,03
Гермакрен D	12,32±0,19	10,81±0,16	2,82±0,04	0,42±0,01
α-аморфен	1,25±0,02	0,93±0,01	0,32±0,07	0,07±0,01
γ-аморфен	1,18±0,02	0,68±0,01	0,17±0,06	0,05±0,03
δ-гвайена	–	–	4,52±0,07	5,82±0,09
β- селинен	0,42±0,01	0,67±0,01	0,22±0,01	0,08±0,01
Бициклогермакрен	0,04±0,01	0,04±0,01	–	–
ε-аморфен	0,5±0,01	0,61±0,01	0,13±0,09	–
α-бисаболен (Z)	0,07±0,01	0,17±0,01	–	–
α-бисаболен	–	0,25±0,01	0,25±0,01	0,06±0,02
γ-бисаболен (Z)	–	0,06±0,01	–	–
γ-кадинен	0,44±0,01	0,31±0,01	0,14±0,07	–
δ-кадинен	1,82±0,03	1,91±0,03	0,82±0,01	0,18±0,01
1H-Циклопроп[е] азулен-7-ол, декагидро-1,1,7-триметил-4-метилен-, [1a-(1a.альфа.,4a.альфа.,7.бета.,7a.бета.,7b.альфа.)]		0,18±0,01	0,35±0,07	0,13±0,02
(-)-спатуленол	–	0,08±0,02	0,14±0,10	0,05±0,02
α- кадинен	0,11±0,01	–	–	–
α- бисаболен (E)	–	0,08±0,02	–	–
α- Элемол	0,13±0,01	0,14±0,02	0,14±0,01	0,05±0,02
Гермакрен-Б	0,11±0,01	–	–	–
Неролидол (E)	–	0,03±0,02	–	–

1	2	3	4	5
Аморф-4-ен - 1-альфа-, 10-альфа-эпокси-	–	–	0,25±0,05	0,11±0,03
$\beta$ - гумулен	–	2,19±0,03	5,56±0,08	5,17±0,08
Спатуленол	0,53±0,02	0,74±0,02	0,64±0,03	0,17±0,01
$\alpha$ - кадинол	0,48±0,03	–	–	–
Оксид кариофиллена	0,15±0,02	0,19±0,01	0,15±0,04	0,03±0,02
Гленол	–	–	1,16±0,02	5,35±0,08
Сальвиал-4(14)-ен-1-он	–	0,06±0,03	–	–
Бицикло[7.2.0]ундекан-3-ол - 11,11-диметил-, 4,8-бис(метилен)	0,1±0,02	0,08±0,02	0,09±0,07	–
Кадин-4-ен-10-ол	0,92±0,02	0,17±0,01	0,29±0,04	0,06±0,02
Гермакрен Д-4-ол	0,4±0,01	1,8±0,03	1,21±0,02	0,25±0,01
1,5-Циклодекадиен, 1,5-диметил-8-(1-метилэтилиден)-, (Е,Е)	–	0,05±0,01	4,2±0,06	7,19±0,11
$\alpha$ - Бисаболол	0,07±0,03	0,57±0,02	0,48±0,03	0,1±0,01
Не идентифицировано	–	0,09±0,03	0,06±0,04	–
Не идентифицировано	0,07±0,02	0,18±0,01	0,19±0,03	0,07±0,03
6-Изопропенил-4,8 а-диметил-1,2,3,5,6,7,8,8 а-октагидро-нафталин-2-ол	0,19±0,01	0,19±0,01	0,31±0,03	0,11±0,01
Бицикло[10.1.0] тридека-4,8-диен -13-окса-, триметил	0,21±0,01	0,27±0,01	0,32±0,02	0,07±0,03
Не идентифицировано	–	0,62±0,01	1,01±0,02	0,28±0,01
7R,8R-8-Гидрокси-4-изопропилиден- 7-метилбицикло [5.3.1] ундец-1-ен	–	0,1±0,02	0,2±0,01	0,06±0,02
<i>цис,цис,цис</i> -7,10,13-гексадекатриенал	–	–	0,11±0,01	0,18±0,01
Не идентифицировано	–	0,09±0,05	–	–
Не идентифицировано	–	0,12±0,01	0,09±0,02	–
Камфорин - <i>m</i>	–	0,13±0,01	0,06±0,05	–
7-Изопропил-1,1,4 а-триметил-1,2,3,4,4а,9,10,10 а-октагидрофенантрин	–	0,39±0,02	0,53±0,02	0,12±0,01
Не идентифицировано	–	–	0,09±0,02	0,13±0,02
Маноил оксид 13-эпи	–	0,07±0,04	0,06±0,04	–
Не идентифицировано	–	0,25±0,02	0,18±0,02	0,09±0,02
Манул	–	0,06±0,03	0,53±0,01	0,19±0,02
Неоцебрин	–	1,2±0,02	22,95±0,34	27,41±0,45
Каурен-18-ол, ацетат, (4.бета.)	–	0,51±0,01	0,5±0,03	0,12±0,01
Бицикло[9.3.1] пентадека-3,7-диен-12-ол, 4,8,12,15,15-пентаметил-, [1R-(1R*,3E,7E,11R*,12R*)]	–	0,48±0,02	0,49±0,02	0,13±0,01
Метилвый эфир дигидроизоствивола	–	0,08±0,02	–	–
Кауран-18-ал, 17-(ацетилокси)-, (4бета.)	–	–	0,07±0,03	0,05±0,02

1	2	3	4	5
(+)-Agathadiol	–	0,05±0,01	0,36±0,02	0,18±0,01
1-Нафталинметанол, декагидро-5-(5-гидрокси-3-метил-3-пентенил)-1,4а-диметил-6-метилен-, [1S-[1.альфа.,4а.альфа.,5.альфа.(E),8а.бета.]]	–	0,09±0,02	0,66±0,01	0,56±0,01
9,19-Циклоэргост-24(28)-ен-3-ол, 4,14-диметил-ацетат, (3β,4альфа,5альфа)	–	0,22±0,01	2,42±0,04	1,11±0,02

Результаты показывают значительную разницу как в выходе, так и в составе полученных экстрактов в зависимости от метода и давления процесса. Экстракт, полученный с использованием сверхкритического углекислого газа при давлении 10 МПа, имеет состав, который наиболее схож с составом эфирного масла. Однако в эфирном масле было обнаружено 69 веществ (из которых 68 были идентифицированы), тогда как в экстракте, полученном методом СК-СО<sub>2</sub> экстракции при давлении 10 МПа, было обнаружено 99 веществ (идентифицировано 93). Зависимость выхода различных классов веществ от давления СК-СО<sub>2</sub> экстракции и метода представлена на рисунке 19 [175, 176].

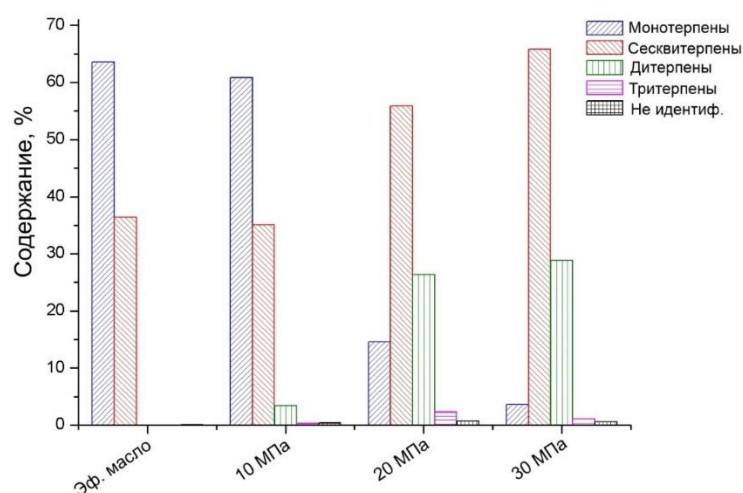


Рисунок 19 – Содержание основных классов веществ в эфирном масле и СК-СО<sub>2</sub> экстрактах, полученных при давлениях 10, 20 и 30 МПа при постоянной температуре 40°C

СК экстракт, полученный при 10 МПа, помимо монотерпенов (60,81%) и сесквитерпенов (35,07%), содержит также дитерпены (3,4%) и тритерпены

(0,33%). Следует отметить, что выход некоторых высокомолекулярных веществ может быть связан с их увлечением потоком сверхкритического флюида из экстрактора в сепаратор, а не с растворимостью в сверхкритической среде. В СК-СО<sub>2</sub> экстракте, полученном при давлении 20 МПа, было обнаружено 91 вещество, из которых 86 было идентифицировано. Основными компонентами являются неоцебрин, α-булнсен, бицикло[4.3.0]нонан, 7-метилен-2,4,4-триметил-2-винил, β-гумулен, δ-гвайена, α-пинен, сабинен. При 20 МПа доля сесквитерпенов увеличивается до 55,9%. Поскольку более легкие соединения (монотерпены) были экстрагированы при 10 МПа, их содержание в экстракте, полученном при 20 МПа, закономерно уменьшилось до 14,6%. Значительно увеличилось содержание дитерпенов (26,39%), также были экстрагированы тритерпены (2,31%). Это свидетельствует о повышении растворяющей способности СК-СО<sub>2</sub> при 20 МПа [175, 176].

В СК-СО<sub>2</sub> экстракте, полученном при давлении 30 МПа, удалось идентифицировать 66 из 70 соединений. Из них монотерпены составляют 3,64%, сесквитерпены – 65,78%, дитерпены – 28,85%, тритерпены – 1,11%, не идентифицировано 0,62%. Основные компоненты: неоцебрин, α-булнсен, бицикло [4.3.0]нонан, 7-метилен-2,4,4-триметил-2-винил, β-гумулен, δ-гвайена, α-пинен [175].

На наш взгляд, увеличение доли сесквитерпенов и дитерпенов в экстракте, полученном при 30 МПа, а также содержание монотерпенов в экстрактах, полученных при 20 и 30 МПа, связано не только с повышением растворяющей способности СК-СО<sub>2</sub>, но и с проникновением растворителя в более глубокие клеточные структуры растительного сырья благодаря повышению давления [10, 181, 182].

На основе полученных данных можно заключить, что давление в процессе сверхкритической СО<sub>2</sub>-экстракции влияет на динамику извлечения различных классов соединений. Значительное количество монотерпенов извлекается уже при давлении 10 МПа, а повышение давления способствует

увеличению доли сесквитерпенов и дитерпенов в экстракте, а также извлечению тритерпенов. Результаты показали, что экстракт, полученный при 10 МПа, по основным классам соединений схож с эфирным маслом, однако сверхкритическая экстракция имеет ряд преимуществ перед традиционными методами получения эфирного масла:

- ✓ Более высокий выход экстракта по сравнению с эфирным маслом, полученным в аппарате Клевенджера.
- ✓ СК-СО<sub>2</sub> экстракт значительно богаче биологически активными веществами.
- ✓ Технология сверхкритической экстракции позволяет осуществлять селективную экстракцию.
- ✓ Процесс экстракции проходит быстрее.
- ✓ Экстракция осуществляется без контакта с кислородом, что исключает окисление.

Эти результаты могут быть применены в промышленности для отдельной экстракции биологически активных веществ из можжевельника продолговатого [50, 175, 176].

### **3.2 Исследование влияния давления процесса СК-СО<sub>2</sub> экстракции на компонентный состав экстракта *Satureja hortensis* L**

Чабер садовый (*Satureja hortensis* L.) – это эфиромасличное растение семейства Lamiaceae, которое растет в Южной и Юго-Восточной Европе, включая Крым, а также в Юго-Западной и Средней Азии. Он встречается на Кавказе, особенно в среднем горном поясе, и широко культивируется в различных странах как пряная приправа и используется для профилактики и лечения различных заболеваний [47, 183].

Основными активными компонентами *S. hortensis* являются алкалоиды, иридоиды, гликозиды, органические и карбоновые кислоты, флавоноиды, дубильные вещества, фитонциды, сапонины и другие биологически активные вещества. Эфирное масло чабера садового обладает множеством полезных

свойств, таких как антиноцицептивное, противовоспалительное, противогрибковое, спазмолитическое, антидиарейное, противосудорожное, антиоксидантное, антипролиферативное и противомикробное действие. Летучие соединения растения преимущественно представляют собой кислородсодержащие монотерпены, среди которых особенно выделяются тимол и карвакрол [184–186]. В некоторых исследованиях упоминается о противораковом эффекте *S. hortensis*, однако на данный момент отсутствуют точные данные о том, какое именно вещество оказывает терапевтический эффект, а также не раскрыт механизм его действия [47–187].

Как было упомянуто ранее, наиболее эффективной технологией для извлечения биологически активных веществ является сверхкритическая углекислотная экстракция (СК-СО<sub>2</sub>). В связи с этим целью исследования было изучение влияния давления на компонентный состав *S. hortensis* при проведении СК экстракции, а также сравнение полученных данных с составом эфирного масла, полученного методом гидродистилляции в аппарате Клевенджера.

Для проведения исследования была собрана надземная часть *S. hortensis* в Республике Дагестан в конце октября 2021 года. После сушки сырья в течение 20 дней в хорошо проветриваемом помещении и его измельчения до частиц размером 0,5–0,7 мм, мы загрузили 185,02 г материала в экстрактор (рисунок 12) и провели СК-СО<sub>2</sub> экстракцию при давлении 10 МПа и температуре 50°C. Извлеченный экстракт был оценен по выходу. Затем, из той же порции сырья, была проведена вторичная экстракция при 30 МПа и температуре 50°C с дальнейшим определением выходного объема. Поток СК-СО<sub>2</sub> (1,5 ± 0,05 кг/ч) и время экстракции (90 минут) оставались неизменными для всех экспериментов [47].

Эфирное масло было получено методом гидродистилляции в аппарате Клевенджера, как указано в разделе 2.3. Компонентный состав всех полученных экстрактов определяли методом хромато-масс-спектрометрии, как описано в разделе 2.5.

При СК-СО<sub>2</sub> экстракции (10 и 30 МПа) выход экстракта составил 1,79 и 3,72 мас. %, соответственно, в то время как при гидродистилляции в аппарате Клевенджера выход эфирного масла составил 1,75 мас. %. Хроматограммы экстрактов, полученных при давлениях 10 и 30 МПа, а также эфирного масла чабера садового, представлены на рисунке 20. Из данных хроматограмм видно, что выход различных классов веществ зависит не только от давления, но и от выбранного метода экстракции.

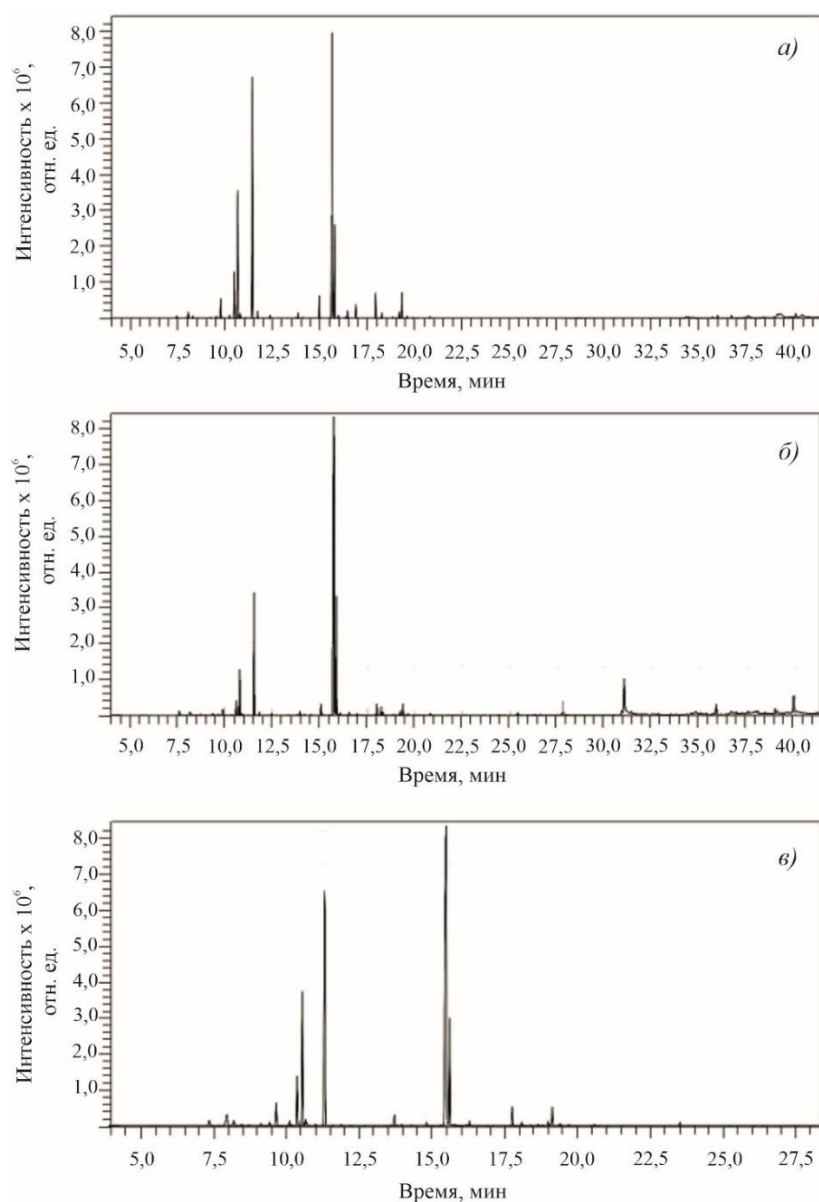


Рисунок 20 – Хроматограммы СК-СО<sub>2</sub>-экстрактов *S. hortensis*, полученных при давлении 10 МПа (а) и 30 МПа (б), а также эфирного масла (в)

Увеличение давления в процессе экстракции не только приводит к росту выхода высокомолекулярных соединений, но и улучшает способность СО<sub>2</sub>

проникать в клеточные структуры растительного сырья. Это подтверждается наличием в экстракте, полученном при 30 МПа, веществ, которые уже были извлечены при 10 МПа (таблица 3). Известно, что на начальном этапе экстракции (первые 5-10 минут) извлекается от 85 до 96% веществ, находящихся на поверхности сырья, благодаря его измельчению. Оставшиеся 4-15% веществ извлекаются в следующие  $\approx 45$  минут за счет проникновения  $\text{CO}_2$  и «вымывания» веществ из внутренних микрокапилляров растительного сырья [181, 182, 188, 189].

Таблица 3 – Компонентный состав СК- $\text{CO}_2$  экстрактов и эфирного масла *S. hortensis*

Вещество	Содержание, %		
	Эфирное масло	Давление СК- $\text{CO}_2$ экстракции, МПа	
		10	30
1	2	3	4
Монотерпены и их производные			
$\alpha$ - туйен	1,24 $\pm$ 0,02	0,91 $\pm$ 0,01	0,31 $\pm$ 0,01
$\alpha$ - пинен	0,59 $\pm$ 0,01	0,38 $\pm$ 0,01	–
Мирцен	1,99 $\pm$ 0,03	1,86 $\pm$ 0,03	0,66 $\pm$ 0,01
$\alpha$ - фелландрен	0,4 $\pm$ 0,02	0,38 $\pm$ 0,01	–
$\alpha$ - терпинен	4,25 $\pm$ 0,06	4,08 $\pm$ 0,06	1,49 $\pm$ 0,03
<i>p</i> - цимен	11,32 $\pm$ 0,17	11,27 $\pm$ 0,17	4,48 $\pm$ 0,07
Лимонен	0,55 $\pm$ 0,01	0,52 $\pm$ 0,01	–
$\beta$ - фелландрен	0,21 $\pm$ 0,02	0,16 $\pm$ 0,02	–
$\beta$ -(E)- оцимен	0,17 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,02	–
$\gamma$ - терпинен	21,71 $\pm$ 0,33	22,97 $\pm$ 0,34	11,26 $\pm$ 0,17
$\beta$ - <i>цис</i> - терпинеол	–	0,67 $\pm$ 0,01	0,34 $\pm$ 0,02
Терпинолен	0,13 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,02	–
<i>транс</i> - сабинен гидрат	0,1 $\pm$ 0,02	0,38 $\pm$ 0,01	0,22 $\pm$ 0,02
Камфора	–	0,11 $\pm$ 0,02	0,1 $\pm$ 0,02
Борнеол	0,1 $\pm$ 0,03	0,18 $\pm$ 0,02	0,16 $\pm$ 0,02
Терпинен-4-ол	0,82 $\pm$ 0,01	0,47 $\pm$ 0,01	0,37 $\pm$ 0,01
$\alpha$ - терпинеол	0,16 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,02
Бензол, 1-метокси-2-(1-метилэтиленил)	0,11 $\pm$ 0,02	–	–
Тимохинон	0,3 $\pm$ 0,02	1,7 $\pm$ 0,03	0,99 $\pm$ 0,01

1	2	3	4
Тимол	43,18±0,65	37,52±0,56	50,79±0,76
Карвакрол	7,38±0,11	6,56±0,10	9,9±0,15
<i>o</i> -втор-бутилфенол	0,11±0,02	0,32±0,01	–
Бициклогермакрин	0,1±0,02	0,23±0,02	–
Сесквитерпены и их производные			
(Е)- кариофиллен	1,49±0,02	2,03±0,03	1,06±0,02
Аромандрен	0,3±0,01	0,48±0,01	0,31±0,01
Гермакрин -Д	0,11±0,02	0,14±0,02	–
Виридифлорин	0,41±0,01	0,68±0,01	0,43±0,01
$\beta$ - бисаболен	1,4±0,02	2,22±0,03	1,16±0,02
$\gamma$ - мууролин	–	0,15±0,02	–
$\delta$ - кадинин	0,16±0,02	0,32±0,01	–
$\alpha$ -(Z)- бисаболен	0,13±0,02	0,21±0,01	–
Тимогидрохинон		0,17±0,02	
Спатуленол	0,19±0,02	0,31±0,02	0,28±0,02
Хамазулен	0,38±0,01		
Дитерпеноиды			
Неофитадиен			0,22±0,01
Жирные кислоты			
<i>n</i> - гексадекановая			1,8±0,03
линолевая			0,59±0,01
<i>метил</i> -линоленовая			5,83±0,09
Алканы			
<i>n</i> - пентакозан			0,22±0,01
<i>n</i> - триаконтан		0,65±0,01	2,01±0,03
<i>n</i> - гексакозан			0,4±0,01
<i>n</i> - нонакозан			0,28±0,01
Тритерпеноиды			
Сквален			0,62±0,01

Исследования показывают (таблица 4), что СК-СО<sub>2</sub> экстракция при давлениях до 30 МПа позволяет извлекать значительно большее количество различных классов веществ по сравнению с традиционным методом гидродистилляции в аппарате Клевенджера, используемым для получения летучих органических веществ [47].

Таблица 4 – Содержание основных классов веществ в экстрактах *S. hortensis*

Классы веществ	Эфирное масло	СК-СО <sub>2</sub> экстракт 10 МПа	СК-СО <sub>2</sub> экстракт 30 МПа
	Содержание, %		
Монотерпены	94,92	91,1	81,18
Сесквитерпены	4,58	6,71	3,24
Алканы	-	0,65	2,91
Дитерпены	-	-	0,22
Тритерпены	-	-	0,62
Жирные кислоты	-	-	8,22
Не идентифицировано	0,50	1,54	3,61

Исследования, представленные в таблице 3, показали, что, несмотря на сходство состава СК-СО<sub>2</sub> экстракта, полученного при давлении 10 МПа и температуре 40°C, с эфирным маслом, содержание тимохинона в сверхкритическом углекислотном экстракте (масс-спектр которого представлен на рисунке 21) в 5,66 раза выше, чем в эфирном масле, полученном методом гидродистилляции. Тимохинон является веществом с ингибирующим действием на пролиферацию различных раковых клеток, включая клетки рака предстательной железы. Его эффект основан на подавлении рецептора андрогена и ингибировании ангиогенеза [190, 191]. Таким образом, нами было обнаружено вещество с противораковым эффектом, о необходимости поиска которого упоминается в работе [187].

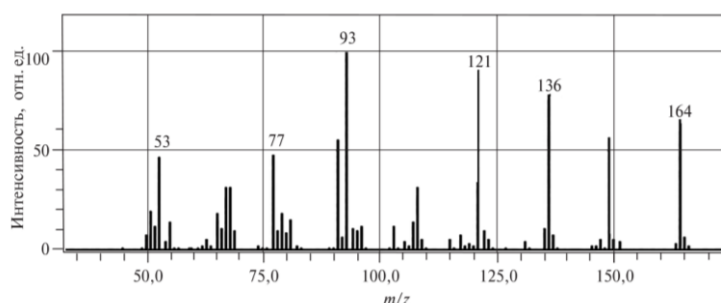


Рисунок 21 – Масс-спектр тимохинона

Отсутствие хамазулена в СК-СО<sub>2</sub> экстрактах и его присутствие в эфирном масле, где он образуется в результате гидролитического распада сесквитерпенового лактона под воздействием высоких температур (~100°C) и

водяного пара [192], подтверждает способность СК-СО<sub>2</sub> экстракции извлекать вещества без термической деструкции.

### **3.3 Зависимость компонентного состава СК-СО<sub>2</sub> экстракта моркови дикой от условий произрастания**

В литературе представлено множество исследований, посвящённых изучению растений, однако одни и те же виды растений, в зависимости от условий их произрастания, могут иметь различия в химическом составе [44, 192]. При изучении сверхкритической флюидной экстракции важно учитывать как качественный, так и количественный состав растительных веществ. Это необходимо, поскольку компоненты растений могут существенно воздействовать на критические параметры растворителя, что делает анализ и учёт этих факторов важными для прогнозирования эффективных термодинамических условий извлечения и фракционирования экстрактов [193, 194]. Для выявления амплитуды варьирования качественного и количественного химического состава СК-СО<sub>2</sub> экстрактов в зависимости от экологических условий в качестве модельного объекта была выбрана морковь дикая (*Daucus carota*), которая имеет широкий ареал произрастания. Образцы для исследований были собраны на значительном расстоянии друг от друга (до 3275 м) и на разных высотах над уровнем моря [112, 125].

Интерес к растениям семейства *Apiaceae* обусловлен их использованием в качестве овощей, специй и лекарств благодаря богатому химическому составу [112, 195–198]. В связи с этим возникает необходимость разработки технологий получения ценных биологически активных веществ из этих растений. Следовательно, цель работы заключается в изучении зависимости состава СК-СО<sub>2</sub> экстрактов (летучих органических веществ и жирных кислот) надземной части *D. carota* от экологических условий произрастания. Для проведения исследований были собраны образцы растений в период цветения и плодоношения в трёх географически различных точках с различными климатическими условиями:

- пригород города Монастир (Тунис);
- пригород города Дербент (Россия), расположенный на расстоянии 3275 м от города Монастир (Тунис);
- окрестности села Ушниг (Россия), на высоте 864 м над уровнем моря, расположенные на расстоянии 28 км от города Дербент.

В таблице 5 приведены некоторые особенности мест сбора растений.

Таблица 5 – Характеристики географических точек сбора образцов *D. carota*

Населенный пункт	Среднесуточная температура, °С	Среднемесячные осадки, мм	Среднесуточная коротковолновая солнечная энергия на м <sup>2</sup> , kWh	Высота над уровнем моря, м.
Монастир (Тунис)	19,9	257,1	5,25	4
Дербент (Россия)	13,7	207,3	4,29	-12
Ушниг (Россия)	9,5	190,7	4,47	864

Экстракцию проводили чистым сверхкритическим углекислым газом из высушенных и измельчённых (0,3–0,5 мм) образцов дикорастущей моркови на экспериментальной установке, описанной в разделе 2.1, при давлении 30 МПа и температуре 50°C. Скорость потока сверхкритического углекислого газа (1,5 ± 0,05 кг/ч) и время процесса (90 минут) были постоянными для каждого эксперимента.

Полученные экстракты имели грязно-жёлтый цвет, запах моркови и вязкую консистенцию (рисунок 22). Экстракт из монастирского образца был более текучим.



Рисунок 22 – Экстракт дикорастущей моркови, собранной в с. Ушниг (Россия), полученный методом сверхкритической  $\text{CO}_2$  экстракции

Выход экстрактивных веществ существенно различался в зависимости от места произрастания растения, при этом максимальное значение было получено для монастырского образца (рисунок 23).

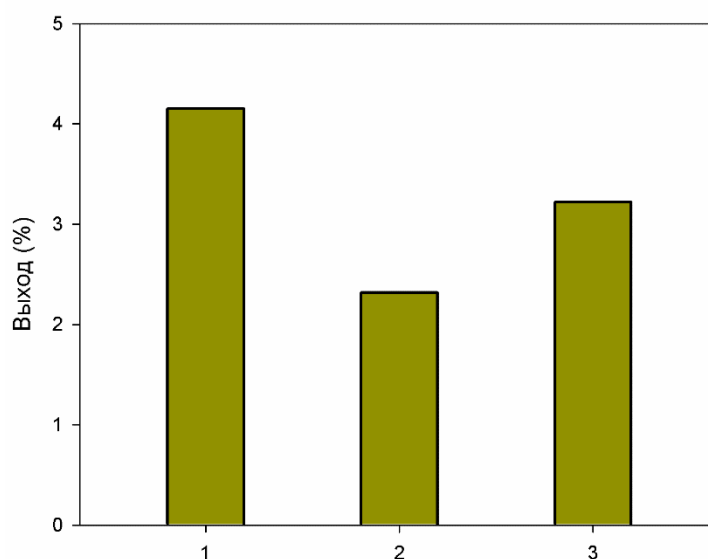


Рисунок 23 – Выход экстрактивных веществ из *D. carota* методом СК- $\text{CO}_2$  экстракции (30 МПа, 50 °С) в зависимости от мест произрастания: 1 – Монастир (Тунис); 2 – Дербент (Россия); 3 – Ушниг (Россия)

Исследование компонентного состава летучих органических веществ экстрактов, проведённое с использованием метода хромато-масс-спектрометрии, описанного в разделе 2.5, показало, что в образцах из

Монастира и Ушнига содержится одинаковое количество веществ (36), в то время как в экстрактах из Дербента – 30. При этом соотношение содержания этих веществ значительно варьируется в зависимости от условий произрастания (таблица 6) [112, 124, 195].

Таблица 6 – Компонентный состав СК-СО<sub>2</sub> экстрактов *D. carota*

Компоненты	Монастир	Дербент	Ушниг
	Содержание, %		
1	2	3	4
$\alpha$ -Туйен	-	-	0,53±0,01
$\alpha$ -Пинен	2,79±0,02	11,57±0,06	4,72±0,03
Камфен	0,43±0,01	0,69±0,02	0,27±0,01
Сабинен	2,49±0,02	0,94±0,02	11,12±0,05
$\beta$ -Пинен	1,49±0,02	0,52±0,01	0,49±0,01
Мирцен	0,69±0,01	0,66±0,01	0,70±0,01
П-Цимен	-	-	0,08±0,01
Лимонен	0,45±0,01	2,78±0,03	0,78±0,01
( <i>E</i> )- $\beta$ -оцимен	-	-	0,05±0,02
$\gamma$ -терпинен	-	-	0,09±0,01
Терпинеол, <i>цис</i> - $\beta$	-	-	0,17±0,01
Сабиненгидрат- <i>транс</i>	-	-	0,15±0,01
$\alpha$ - Камфоленальдегид	-	0,18±0,01	-
<i>транс</i> -Пинокарвеол	0,23±0,01	0,27±0,01	-
<i>транс</i> -Вербенол	0,49±0,02	0,88±0,02	0,20±0,01
Пинокарвон	0,15±0,01	0,11±0,01	-
Терпинен-4-ол	-	-	0,14±0,01
Миртенал	0,29±0,01	0,20±0,01	-
Вербенон	0,20±0,01	0,27±0,01	-
<i>транс</i> -Карвеол	-	0,16±0,01	-
Гераниол	0,46±0,02	-	-
Борнилацетат	0,11±0,01	-	0,06±0,01
$\alpha$ - Терпинилацетат	0,07±0,02	-	0,08±0,01
Нерилацетат	0,11±0,01	-	-
$\alpha$ - Лонгипинен	1,55±0,02	-	-
Геранил ацетат	18,11±0,09	0,25±0,01	0,93±0,02

1	2	3	4
$\alpha$ - Копаен	-	0,09±0,01	0,13±0,01
$\beta$ - Элемен	0,16±0,01	0,12±0,02	0,25±0,01
(E)- Кариофиллен	1,75±0,02	0,26±0,01	0,65±0,01
$\alpha$ - цис Бергамотена	-	0,38±0,01	5,18±0,04
$\gamma$ - Элемен	0,77±0,02	-	-
Сесквисабинен	0,20±0,01	-	0,14±0,01
(E)- $\beta$ - Фарнезене	0,20±0,01	0,28±0,01	0,84±0,02
$\beta$ - Фарнезене	0,10±0,01	0,14±0,01	0,46±0,01
$\beta$ - транс Бергамотен	-	0,09±0,01	0,39±0,01
$\alpha$ - Гумулен	0,47±0,02	-	0,09±0,01
$\beta$ - Акорадиен	-	-	0,08±0,02
Гермокрен Д	-	0,16±0,01	0,45±0,01
Метилизоэвгенол	2,23±0,03	-	-
$\alpha$ - Бульнесен	0,93±0,02	-	-
$\beta$ - Бисаболен	13,87±0,07	0,14±0,01	0,83±0,02
Элемицин	6,14±0,04	-	0,19±0,01
Кариофиллен оксид	0,85±0,02		0,29±0,01
цис- Туйопсен	0,27±0,01	-	-
$\alpha$ - Бисаболол	1,61±0,02	-	-
Азароне	3,25±0,03	-	-
Юниперкамфор	3,75±0,03	-	-
Фитон	-	0,09±0,01	-
н-гексадекановая кислота	1,22±0,02	7,45±0,04	1,97±0,03
Фитол	-	2,29±0,02	0,82±0,02
9,12- Октадекадиеновая кислота (Z, Z)	0,66±0,01	4,78±0,03	1,47±0,02
Метиллиноленат	-	4,74±0,03	1,75±0,03
Октадекановая кислота	-	0,34±0,01	-
н-триаконтан	0,57±0,01	1,13±0,02	0,80±0,02
Идентифицировано (%)	69,11±0,39	49,63±0,25	49,76±0,3
Не идентифицировано (%)	30,89±0,17	50,37±0,27	50,24±0,31

Геранил ацетат, являющийся одним из основных компонентов в образце из Монастира (18,11%), в образцах из Дербента и Ушнига содержится значительно меньше – 0,25% и 0,93% соответственно. Напротив, содержание  $\alpha$ -пинена в дербентском образце составляет 11,57%, в ушнигском – 4,72%, а в монастырском – лишь 2,79% (рисунок 24).

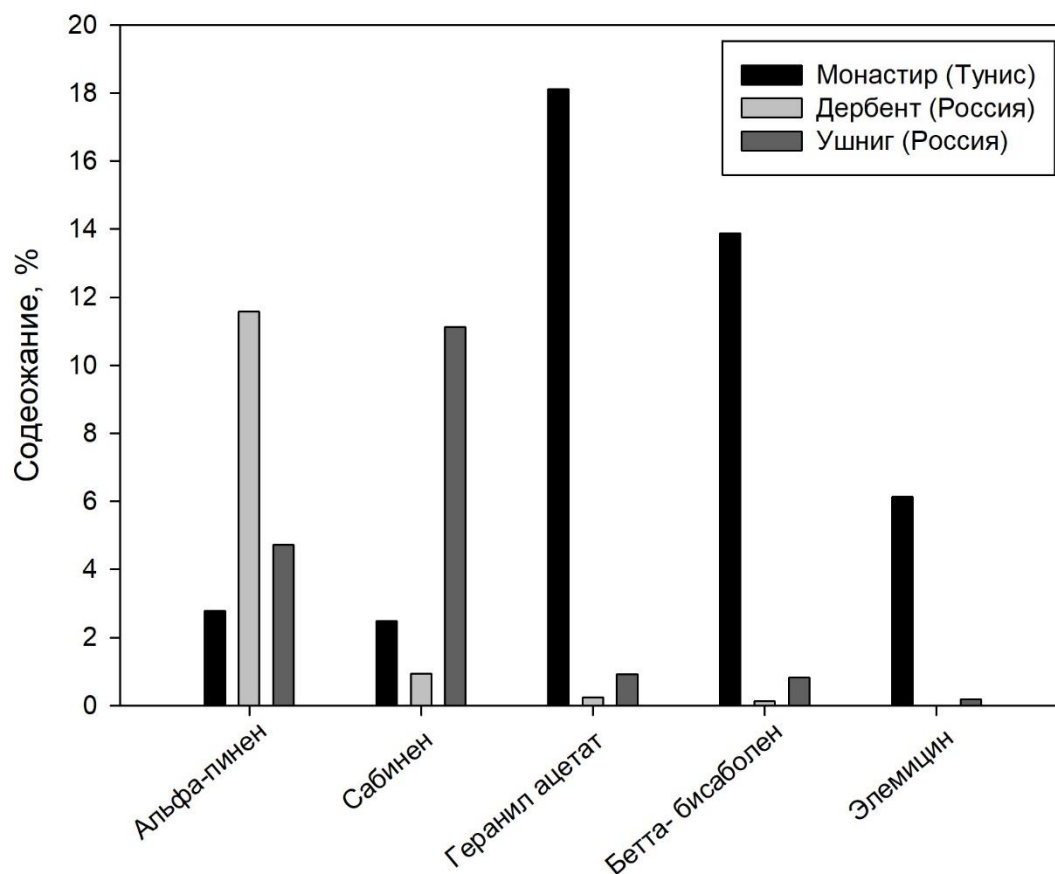


Рисунок 24 – Содержание некоторых летучих органических веществ в экстрактах *D. carota*, полученных с использованием сверхкритической углекислоты, в зависимости от экологических условий произрастания

В образцах было обнаружено значительное количество неидентифицированных соединений. По нашему мнению, это в основном жирные кислоты, которые плохо разделяются на колонке марки 5MS в нативном виде, что затрудняет их идентификацию. В связи с этим экстракты были дополнительно исследованы после предварительного метилирования, как описано в разделе 2.6. Результаты исследований приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Состав жирных кислот СК-СО<sub>2</sub> экстрактов надземной части *D. carota*, собранных в различных экологических условиях

Жирная кислота	Монастир	Дербент	Ушниг
	Содержание, %		
Капроновая	0,24±0,01	0,19±0,01	0,21±0,01
Каприловая	0,02±0,01	0,07±0,01	0,09±0,01
Пеларгоновая	0,14±0,01	0,06±0,01	0,03±0,01
Каприновая	0,04±0,01	6,10±0,04	7,04±0,04
Лауриновая	2,44±0,02	0,21±0,01	0,54±0,01
Миристиновая	2,78±0,02	1,27±0,01	1,60±0,01
Пентадециловая	1,52±0,01	0,51±0,01	0,68±0,01
Пентадециловая	0,55±0,01	1,43±0,01	0,71±0,01
Пальмитолеиновая	0,90±0,01	1,41±0,01	0,89±0,01
Пальмитиновая	27,5±0,17	26,59±0,16	22,99±0,14
Маргариновая	1,02±0,01	0,85±0,01	0,48±0,01
α-Линоленовая	27,94±0,17	20,08±0,12	21,87±0,13
Стеариновая	6,54±0,04	5,76±0,03	6,65±0,04
Арахидиновая	2,99±0,02	4,07±0,02	2,49±0,02
Генэйкоциловая	0,89±0,01	0,94±0,01	0,89±0,01
Бегеновая	4,45±0,03	5,66±0,03	7,61±0,05
Трикоциловая	2,00±0,01	2,27±0,01	1,95±0,01
Лигноцериновая	5,53±0,03	9,34±0,06	10,80±0,06
Пентакоциловая	0,63±0,01	0,81±0,01	0,81±0,01
Церотиновая	3,32±0,02	3,17±0,02	3,53±0,02
Гептакоциловая	0,33±0,01	0,25±0,01	0,46±0,01
Монтановая	7,28±0,04	7,96±0,05	6,87±0,04
Нонакоциловая	0,95±0,01	1,00±0,01	0,81±0,01

Исследования не показали значительных различий в составе жирных кислот в зависимости от места произрастания растения (рисунок 25). Однако в экстракте *D. carota* была обнаружена нонакозановая кислота, которая образуется в процессе метаболических реакций в растениях. Ранее её наличие в надземной части моркови дикой не упоминалось в литературе. Согласно данным таблицы 7, можно сделать вывод о высокой ценности надземной части *D. carota* как сырья, благодаря значительному содержанию биологически активных жирных кислот. Известно, что жирные кислоты играют важную роль в различных физиологических процессах в клетках человеческого организма [112, 124].

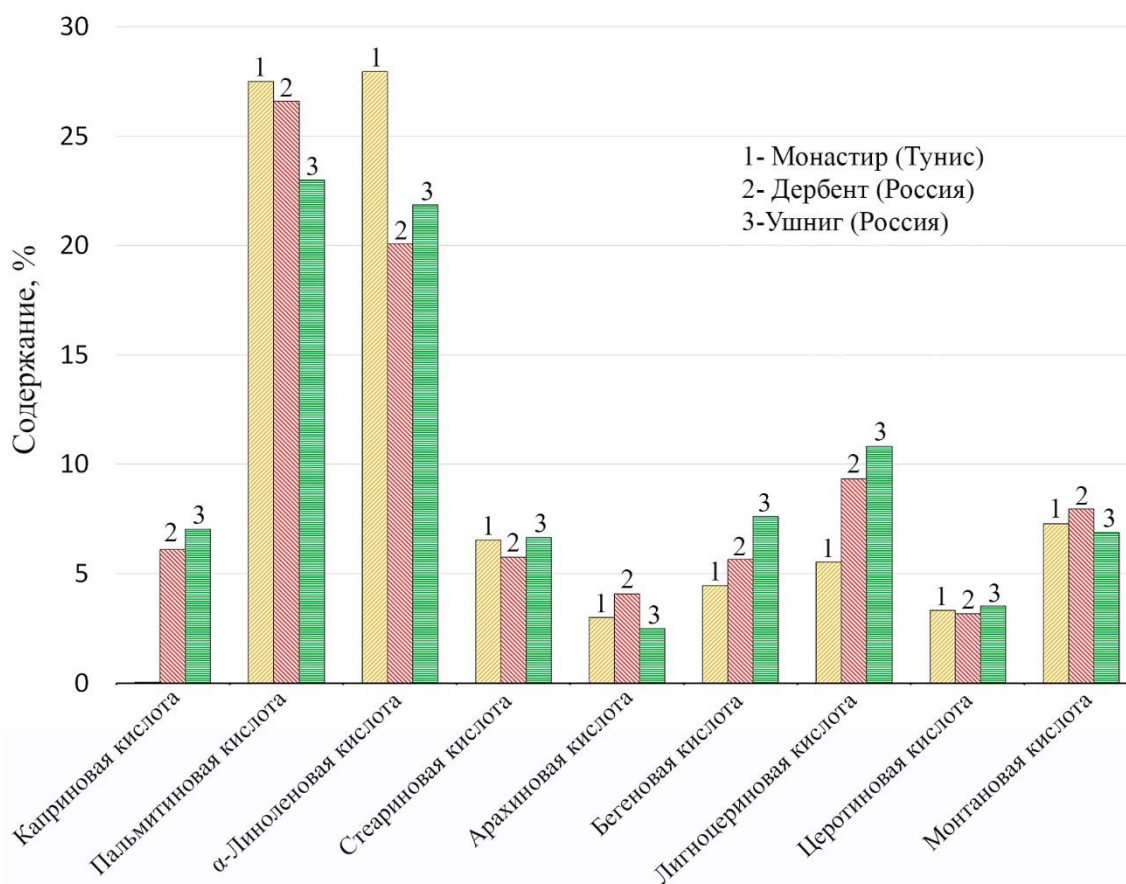


Рисунок 25 – Содержания основных жирных кислот в СК-СО<sub>2</sub> экстрактах *D. carota* в зависимости от места произрастания: 1 – Монастир (Тунис); 2 – Дербент (Россия); 3 – Ушниг (Россия)

Исследования показывают, что состав сверхкритических углекислотных экстрактов в зависимости от места произрастания растения может существенно отличаться. Это, в свою очередь, требует индивидуального подхода при определении эффективных параметров сверхкритической флюидной экстракции даже внутри одного вида растения, поскольку экстрагируемые вещества могут существенно влиять на критические параметры смеси в зависимости от химического состава растения. Это актуализирует необходимость изучения влияния отдельных веществ растительного происхождения на термодинамическое поведение смеси [112, 124].

### 3.4 Влияние соразтворителя на процесс и химический состав СК экстрактов

Население многих развивающихся стран страдает от несбалансированного питания и испытывает дефицит продовольственных ресурсов. Недостаток жирных кислот в ежедневном рационе повышает риск развития сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний, онкологических патологий, астмы, артрита, депрессии, шизофрении, а также нарушений развития ребёнка [49, 199–202]. Так, пальмитолеиновая, арахидоновая и тимнодоновая кислоты применяются для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, патологий органов зрения и артрита, способствуют ремиссии болезни Альцгеймера, нормализации уровня холестерина и артериального давления [49, 203]. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) также играют важную роль в поддержании функций мозга, эритропоэза и иммунной системы.

Одними из наиболее перспективных источников физиологически активных веществ являются микроводоросли. Известно, что микроводоросли способны в короткие сроки продуцировать значительные количества жирных кислот [204–206]. Они характеризуются коротким жизненным циклом и неприхотливостью к условиям культивирования: для их роста необходимы лишь вода, солнечный свет и питательные вещества. При этом микроводоросли не требуют использования плодородных земель и не зависят от сезонных факторов. Кроме того, они эффективны в решении экологических задач, в частности при очистке сточных вод, и обладают высокой способностью к утилизации углекислого газа (до 1,9 кг CO<sub>2</sub> на 1 кг сухой биомассы) [207].

Производство полиненасыщенных жирных кислот требует поиска экономичных и возобновляемых источников их получения, а также совершенствования технологий экстракции. Учитывая высокую чувствительность природных веществ к окислению, особое внимание

уделяется разработке методов экстракции, исключаящих контакт с кислородом воздуха [49, 208, 209].

Ранее в литературе сообщалось о получении липидов из микроводорослей *Spirulina (Arthrospira) maxima*, *Spirulina (Arthrospira) platensis*, *Botryococcus braunii*, *Chlorella vulgaris*, *Isochrysis galbana* и *Nannochloropsis sp.* методом СК флюидной экстракции [49, 202, 206, 210–218]. Однако способы получения жирных кислот методом СК-СО<sub>2</sub>-экстракции с применением соразтворителей остаются недостаточно изученными. Подробные экспериментальные данные необходимы для разработки прогностической математической модели процесса СК-экстракции, более глубокого понимания его механизма на молекулярном уровне, а также для оценки влияния химической природы сверхкритического флюида и соразтворителя на состав экстрагируемых веществ.

Объектом исследования выбрана микроводоросль *Nannochloropsis salina* – один из наиболее перспективных продуцентов эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) [49, 219–221]. Образец был получен из штамма компании Solix BioSystems (США, Колорадо). Культивирование проводилось в фотобиореакторе с использованием солёной воды; полученный биоматериал сразу замораживался и хранился при температуре –25 °С. Подробное описание процесса выращивания представлено в работе [222]. Замороженные микроводоросли представляли собой кремообразную массу тёмно-зелёного цвета (рисунок 26).

Перед проведением исследований образцы размораживались при комнатной температуре, затем наносились слоем толщиной 1–2 мм на фторопластовую плёнку и сушились в тени в хорошо вентилируемом помещении при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего дополнительно высушивались в сушильном шкафу при 40 °С в течение 2 ч. Начальная влажность биомассы составляла 68,63 %, конечная – 5,12 %. Высушенные микроводоросли перед экстракцией измельчались в лабораторной мельнице до размера частиц 0,5–1,0 мм [49].

В качестве реагентов использовались следующие вещества: диоксид углерода (99,95 %), ацетон (99,75 %), этанол (96 %), n-гексан (99,95 %) и хлороформ (99,5 %).



Рисунок 26 – Замороженный образец микроводорослей *Nannochloropsis salina* (компания Solix BioSystems, Колорадо, США)

Измельчённое сырьё массой 80 г загружали в экстрактор экспериментальной установки, описанной в разделе 2.1, и подвергали экстракции СК-СО<sub>2</sub>. Экстракцию проводили как в чистом СК-СО<sub>2</sub>, так и с использованием соразтворителей – этанола и ацетона. При использовании этанола соотношение СК-СО<sub>2</sub>: этанол составляло 96,8: 3,2 мас.% (0,0306 мол.%), а при использовании ацетона – 96,9 : 3,1 мас.% (0,0237 мол.%). Количество добавляемого соразтворителя подбирали таким образом, чтобы при рабочих термодинамических параметрах система находилась в сверхкритической гомогенной фазе (рисунки 27 и 28) [223].

Время экстракции составляло 90 мин. Скорость потока сверхкритической жидкости поддерживалась на уровне  $(1,5 \pm 0,05)$  кг/ч. Температура 40 °С и давление 32 МПа оставались постоянными в течение всех экспериментов.

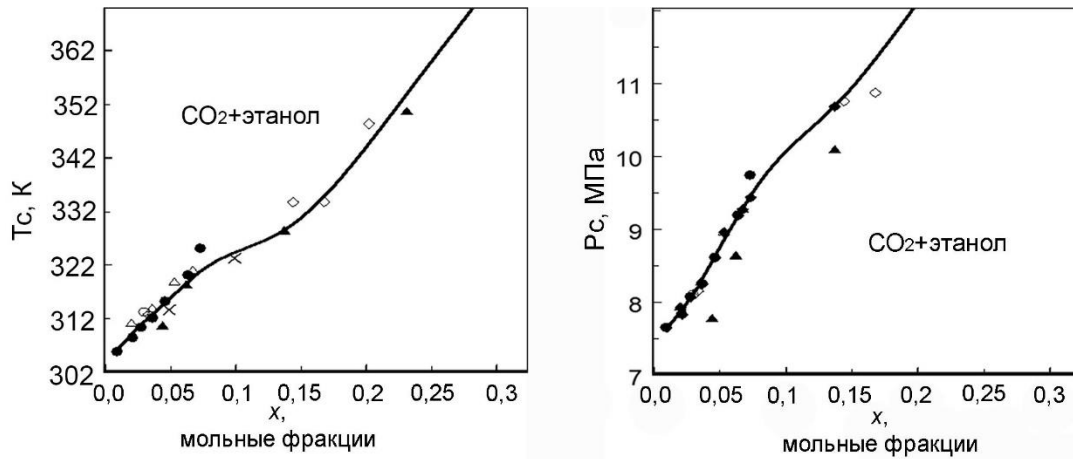


Рисунок 27 – Критические линии ( $T_c$ - $x$  и  $P_c$ - $x$  проекции) системы CO<sub>2</sub>+этанол в зависимости от концентрации. ● - [224]; ▲ - [225]; × - [226]; ◇ - [227]; ○ - [228]; △ - [130]

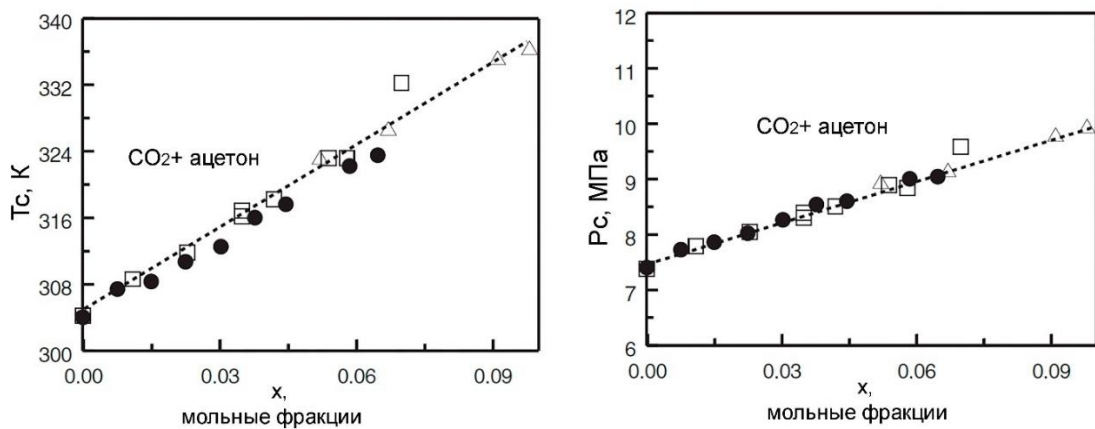


Рисунок 28 – Критические линии ( $T_c$ - $x$  и  $P_c$ - $x$  проекции) системы CO<sub>2</sub>+ацетон в зависимости от концентрации: ●-[229]; □-[230]; [227]; △-[231]

Для извлечения масла из *Nannochloropsis salina* в аппарате Сокслета полученный порошок заворачивали в фильтровальную бумагу и помещали в экстрактор аппарата Сокслета, конструкция которого описана в разделе 2.4. После завершения процесса экстракции растворитель (*n*-гексан или хлороформ) удаляли на роторном испарителе. Содержание масла определяли в массовых процентах (мас.%) относительно исходной массы загруженного сырья.

Максимальный выход масла (6,38%) был получен при экстракции сверхкритическим диоксидом углерода (СК-CO<sub>2</sub>), модифицированным ацетоном. Этот результат лишь незначительно отличается от выхода,

достигнутого при экстракции чистым СК-СО<sub>2</sub> (6,25%). Как видно из рисунка 38, содержание жирных кислот в экстрактах примерно одинаково и колеблется в пределах 3,65–4,12%. Однако сверхкритические флюидные экстракты содержат больше сопутствующих веществ (2,21%), чем экстракты, полученные в аппарате Сокслета с использованием н-гексана или хлороформа (0,7%). Это связано с высокой растворяющей способностью сверхкритических флюидов. Содержание жирных кислот в экстрактах, полученных методом Сокслета, оказалось несколько ниже, чем в сверхкритических экстрактах [49, 208] (рисунок 29).

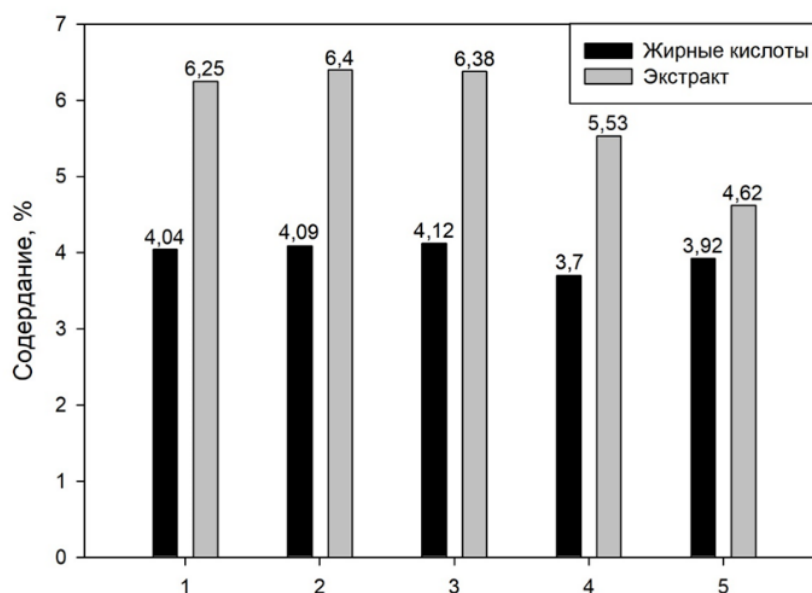


Рисунок 29 – Общий выход экстрактивных веществ и содержание в них жирных кислот: 1 – СК-СО<sub>2</sub>-экстракция; 2 – СК-СО<sub>2</sub> + этанол; 3 – СК-СО<sub>2</sub> + ацетон; 4 – экстракт, полученный методом Сокслета (н-гексан); 5 – экстракт, полученный методом Сокслета (хлороформ)

Состав жирных кислот в предварительно метилированных экстрактах микроводорослей определяли методом хромато-масс-спектрометрии, подробно описанным в разделе 2.6. Типичная хроматограмма экстракта микроводорослей представлена на рисунке 30.

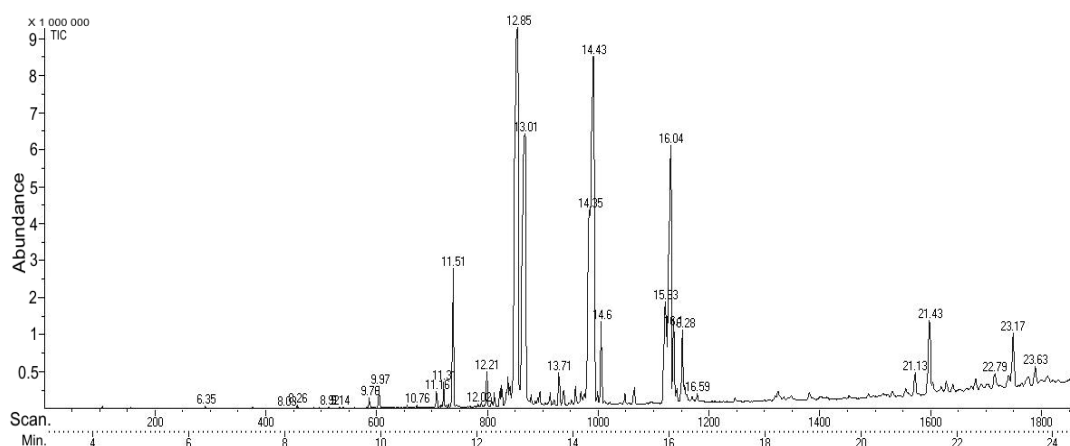


Рисунок 30 – Хроматограмма экстракта *Nannochloropsis salina*, полученного методом сверхкритической флюидной экстракции с использованием СК-СО<sub>2</sub> + ацетона в качестве растворителя при давлении 32 МПа и температуре 40 °С

Компонентный жирнокислотный состав экстрактов представлен в таблице 8.

Таблица 8 – Жирнокислотный состав экстрактов *Nannochloropsis salina*, полученных различными методами экстракции и растворителями: 1 – СК-СО<sub>2</sub>-экстракция; 2 – СК-СО<sub>2</sub> + этанол; 3 – СК-СО<sub>2</sub> + ацетон; 4 – экстракт, полученный методом Сокслета (*n*-гексан); 5 – экстракт, полученный методом Сокслета (хлороформ)

Жирная кислота	Содержание, %				
	1	2	3	4	5
1	2	3	4	5	6
Капроновая	следы	0,01±0,01	0,01±0,01	следы	следы
Каприловая	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	следы	следы
Каприновая	следы	0,03±0,01	0,02±0,01	следы	следы
Лауриновая	0,42±0,02	0,4±0,01	0,4±0,01	0,39±0,02	0,27±0,02
Тридекановая	0,03±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,01±0,01	0,02±0,01
Миристиновая	2,71±0,04	2,87±0,04	2,7±0,04	3,2±0,09	3,06±0,05
<i>цис</i> -10-пентадеценовая	0,05±0,01	0,04±0,01	0,05±0,01	0,03±0,01	0,01±0,01
Пентадекановая	0,5±0,01	0,5±0,02	0,05±0,01	0,2±0,01	0,15±0,01
Пальмитолеиновая	25,12±0,38	25,78±0,39	27,34±0,41	26,61±0,40	27,11±0,40
Пальмитиновая	17,87±0,27	17,45±0,26	17,5±0,26	18,62±0,28	18,98±0,29
<i>цис</i> -10-гептадеценовая	0,06±0,01	0,03±0,01	0,04±0,01	0,02±0,01	0,05±0,01
Маргариновая	0,56±0,02	0,66±0,02	0,5±0,01	0,5±0,01	0,17±0,01
<i>г</i> -линоленовая	5,32±0,08	5,26±0,08	5,3±0,08	5,92±0,09	6,34±0,09

1	2	3	4	5	6
Олеиновая	19,47±0,29	20,29±0,30	19,4±0,29	19,58±0,29	19,2±0,29
Стеариновая	1,22±0,02	1,11±0,03	1,1±0,02	1,23±0,02	1,11±0,02
Арахидоновая	5,88±0,09	5,69±0,09	5,7±0,09	5,98±0,09	5,88±0,09
<i>цис</i> -5.8.11.14.17-эйкозапентаеновая	13,09±0,2	12,34±0,19	12,5±0,19	12,83±0,19	12,48±0,19
<i>цис</i> -8.11.14-эйкозатриеновая	1,78±0,03	1,65±0,03	1,64±0,03	1,45±0,02	1,65±0,02
<i>цис</i> -11,14-эйкозадиеновая	0,06±0,01	0,07±0,01	0,05±0,01	0,06±0,01	0,03±0,01
Нервоновая	0,65±0,02	0,88±0,01	0,7±0,01	0,3±0,01	0,27±0,01
Лигноцериновая	3,12±0,05	3±0,05	3±0,05	1,67±0,03	1,45±0,02
Церотовая	2,05±0,03	1,89±0,09	1,95±0,03	1,4±0,02	1,77±0,03

Результаты исследования показали, что экстракты представляют собой сложные смеси как полиненасыщенных, так и насыщенных жирных кислот. Используемые сорастворители для СК-СО<sub>2</sub> (например, этанол и ацетон) влияют на количественный выход жирных кислот, однако состав экстрактов в плане их содержания остаётся почти неизменным [49, 208].

Процесс сверхкритической экстракции имеет ряд преимуществ по сравнению с экстракцией в аппарате Сокслета: высокая скорость процесса, низкотемпературный режим экстракции, бесконтактность с кислородом, что позволяет получать термолабильные соединения, а также экологичность метода.

Таким образом, метод сверхкритической флюидной экстракции предоставляет широкие перспективы для выделения биологически ценных компонентов, применимых в фармацевтической и пищевой промышленности, как из водорослей, так и из различного растительного сырья или отдельных его частей.

### 3.5 Визуальные исследования фазового поведения СК экстракта вблизи критической точки растворителя (CO<sub>2</sub>)

Для визуального наблюдения процессов, происходящих в сверхкритическом экстракционном реакторе, были проведены исследования фазового поведения экстракта шалфея лекарственного в среде суб- и сверхкритического CO<sub>2</sub> используя оптическую ячейку высокого давления. Предварительно полученный СК-CO<sub>2</sub> экстракт листьев шалфея, полученный при давлении 30 МПа и температуре 31,6 °С на установке, описанной в разделе 2.1, был загружен в оптическую ячейку высокого давления, описанную в разделе 2.2, в количестве 1,45 г. Химический состав экстракта (таблица 9) определяли методом хромато-масс-спектрометрии, подробно описанным в разделе 2.5.

Таблица 9 – Состав СК-CO<sub>2</sub> экстракта листьев шалфея лекарственного, полученного при давлении 30 МПа и температуре 31,6°С [45]

Вещество	Содержание, %
1	2
α-Туйон	7,44±0,11
β-Туйон	2,00±0,03
α-Пинен	1,11±0,02
β- Пинен	0,07±0,01
α-Терпинен	0,03±0,01
γ-Терпинен	0,06±0,01
Камфора	5,41±0,08
Линалоол	0,16±0,01
3-Карен	0,08±0,01
п-Цимол	0,23±0,01
α-Терпинеол	0,03±0,01
Лимонен	0,13±0,01
Карвон	0,04±0,01
Линалоол	0,16±0,01
1-Циклопропилазулен-4-ол	6,31±0,09
Азулен	4,18±0,06
Кариофиллен	3,32±0,05
1,8-Цинеол (Эвкалиптол)	2,24±0,03
Тимол	0,10±0,01
Маноол	20,73±0,31
Борнеол	1,96±0,03
Каламенен	0,01±0,01
Борнилацетат	0,80±0,02
Камфен	0,10±0,01

1	2
12-Оксибицикло[9.1.0]додека-3,7-диен	0,74±0,01
Глауциловый спирт	1,00±0,02
Тотарол	1,44±0,02
Кариофиллен-оксид	0,45±0,01
9(1H)-Фенантрон	1,02±0,02
Декагидро-1,1,4а-триметилнафтален	0,35±0,02
Октадекадиеновая кислота	1,41±0,02
6,6-Диметил-бицикло[3.1.1]гептан	0,03±0,02
Аромандрен-оксид	0,33±0,01
Цис-α-санталол	0,05±0,01
Миртенол	0,13±0,01
Фитол	0,44±0,02
Нимбиол	0,57±0,03
Аромадендрен	0,14±0,01
Ацетофенон	0,10±0,01
1,2,2,3-Тетраметилциклопентен-3-енол	0,10±0,01
Изотуйол	0,09±0,01
Терпинолен	0,08±0,01
Пинанон-3	0,12±0,01
Бензиловый спирт	0,35±0,03
Нафталин	0,29±0,02
1,2,3,5,6,8а-гексагидронафталин	0,03±0,01
Гексадека-2,6,10,14-тетраен-1-ол	0,17±0,01
Аллоаромадендрен-оксид	0,02±0,01
Тетрацикло[6.3.2.0(2,5).0(1,8)]тридекан	0,05±0,01
Октадеценная кислота	1,57±0,03
9,12,15-октадекатриеновая кислота	0,12±0,01
гексадекановой кислоты	0,14±0,01
Октадекатриеновая кислота	3,12±0,05
Н-Гексадекановая кислота	3,70±0,06
Линолевая кислота	0,03±0,01
Олеиновая кислота	0,08±0,02
Метилэвгенол	0,01±0,01
5-Метил-2-(1-метилэтил)-циклогексанол	0,05±0,01
Спатуленол	0,11±0,01
Насыщенные углеводороды (парафины)	22,04±0,33
Не идентифицированные соединения	2,83

Экстракт представляет собой при нормальных условиях вязкое, однофазное, непрозрачное вещество (фракция I, рисунок 31-а). В ячейке с экстрактом устанавливалась температура, при которой был получен экстракт (31,6 °С). После термостатирования в ячейку подавали жидкий углекислый газ до давления 6,5 МПа, при котором экстракт и диоксид углерода, взаимодействуя, образовали одну газовую фазу и четыре жидкие фазы: I – темного цвета, II – темно-коричневого цвета, III – золотистого цвета, IV – прозрачная (рисунок

31-б), и наблюдался мениск раздела жидкость-газ. Подача углекислого газа в ячейку осуществлялась таким образом, чтобы избыток тепла, образующийся за счет повышения давления, успевал рассеяться, и изотермический процесс не нарушался. Наблюдаемое уменьшение угла смачиваемости экстракта и стенок сапфировой трубки свидетельствует о значительном снижении его вязкости при взаимодействии с  $\text{CO}_2$ . Вещества экстракта, растворяясь в углекислом газе, разделяются на фракции, по всей видимости, в зависимости от молекулярной массы растворяемых веществ. В реальном экстракционном процессе при данных параметрах мы имеем дело с жидкостной углекислотной экстракцией, несмотря на то, что температура системы немного выше критической точки растворителя ( $\text{CO}_2$ ) [10, 177, 232].

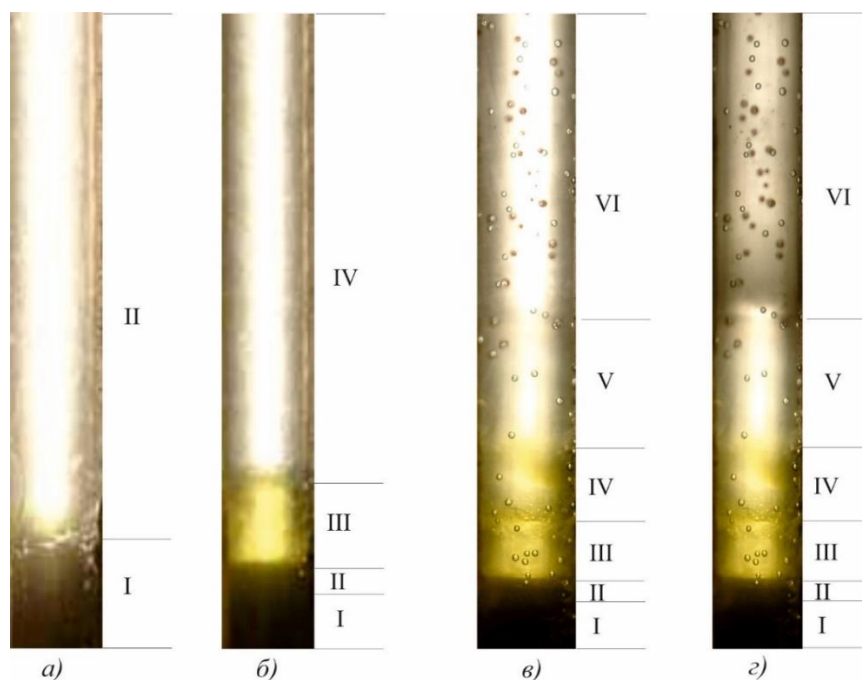


Рисунок 31 – Разделение экстракта шалфея лекарственного на фракции под воздействием давления в среде диоксида углерода при постоянной температуре  $31,6^{\circ}\text{C}$ : а)- 0 МПа; б)-6,5 МПа; в)- 11,32 МПа; з)-  $\approx 11,9$  МПа

При дальнейшей подаче новой порции диоксида углерода в ячейку и достижении критического давления чистого углекислого газа (7,38 МПа) незначительно увеличился только объем фракций III и IV (рисунок 31-б), а капли новой порции углекислого газа падали до границы раздела газовой и жидкой фаз (до IV) значительно медленнее, чем при давлении, существенно

ниже критического. Признаков перехода системы в сверхкритическое состояние не наблюдалось (граница раздела жидкость-газ сохранялась). После достижения давления 87,48 МПа граница раздела жидкость-газ исчезла, и капли новой порции углекислого газа, попадая в ячейку, падали не вертикально вниз, а по не прямой траектории и значительно медленнее, при этом исчезали (растворялись) пролетов 1-4 см. Повышение давления продолжило расслоение экстракта в ячейке, и при давлении 11,32 МПа завершилось образование VI фракции (рисунок 31-в). Повышение давления до 13 МПа (максимально допустимое для ячейки) не вызвало заметных изменений фаз в трубке. После достижения предельно допустимого давления 13 МПа было начато понижение давления. При давлении около 11,9 МПа в ячейке наблюдалась опалесценция в фракции VI (рисунок 31-г), что указывает на достижение критической точки (локальный переход в сверхкритическое состояние). Давление опалесценции было трудно точно зафиксировать, так как она продолжалась менее секунды. При повторном повышении и снижении давления картина повторялась. Это свидетельствует о том, что в сверхкритическое состояние переходит лишь небольшая область многокомпонентной смеси, в зависимости от природы и количества растворённых в данной фракции веществ. Последующее снижение давления напоминало вскипание фракций V-I, однако опалесценция в этих фракциях не наблюдалась. Следует отметить, что пузырьки, видимые на рисунках 31 -в и 31 -г, образованы в масле на окнах нагревателя визуальной ячейки (рисунок 12). Таким образом, в процессе извлечения сверхкритическим углекислым газом сложных многокомпонентных смесей одновременно со сверхкритической флюидной экстракцией может происходить и жидкостная углекислотная экстракция [10, 45, 232].

Как видно из рисунка 31, состав экстракта прямо влияет на термодинамические параметры растворимости различных компонентов смеси в сверхкритическом  $\text{CO}_2$ . Очевидно, что отдельные компоненты экстракта воздействуют на КТ системы. Чем больше веществ в экстракте, тем сложнее

предсказать поведение смеси в суб- и сверхкритической областях, что подчеркивает важность изучения фазового поведения и структурных свойств бинарных систем  $\text{CO}_2 + \text{ВРП}$ . Полученные данные могут быть полезны для глубокого понимания влияния природы вещества на критические и структурные характеристики сверхкритических флюидов, а также для прогнозирования оптимальных параметров экстракции и разработки сепараторов сложных смесей и экстракционных реакторов. [10, 45, 233].

### **Выводы по главе 3**

1. Получены новые экспериментальные данные зависимости выхода экстрактивных веществ и состава экстрактов от изменения давления процесса СК- $\text{CO}_2$  экстракции. Повышение давления процесса приводит к увеличению в экстракте доли веществ высокой молекулярной массы. СК- $\text{CO}_2$  экстракция показала такие преимущества над традиционным способом получения эфирного масла как: увеличение количественного выхода, состав значительно разнообразнее, быстрота процесса.

2. Экспериментально определено влияние соразтворителей на СК флюидную экстракцию жирорастворимых веществ *Nannochloropsis salina*. Установлено, что применение СК флюидов в качестве растворителей (чистый СК- $\text{CO}_2$ , СК- $\text{CO}_2$  +этанол (96,8:3,2 мас.%), СК- $\text{CO}_2$  +ацетон (96,9:3,1 мас.%) увеличивает общий выход жирорастворимых веществ по сравнению с экстракцией в аппарате Сокслета с применением жидкого гексана или хлороформа. Аналогичная картина наблюдается и по содержанию в экстрактах жирных кислот. Модификация СК- $\text{CO}_2$  соразтворителями позволяет увеличивать выход целевого вещества, не повышая технологические условия процесса сверхкритической экстракции.

3. Исследования составов СК- $\text{CO}_2$  экстрактов растений, произрастающих в разных экологических условия, показали существенные различия как по качеству, так и по количеству содержания различных веществ в образцах.

4. Экспериментально показана возможность извлечения из растительного сырья методом СК-СО<sub>2</sub> экстракции термолабильных веществ без термической деструкции.

5. В оптической ячейке высокого давления зафиксирован локальный переход в сверхкритическое состояние многокомпонентной смеси в зависимости от природы и молекулярной массы растворенных веществ из-за градиентов концентрации смеси СК-СО<sub>2</sub> + ВРП.

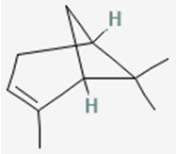

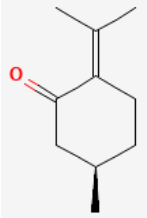
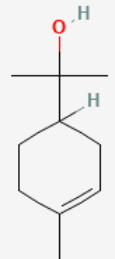

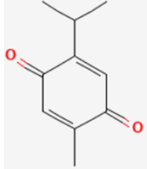
## ГЛАВА 4 ТЕРМОДИНАМИКА ПРОЦЕССА СК ФЛЮИДНОЙ ЭКСТРАКЦИИ

### 4.1 Выбор модельных веществ

Как было показано выше, растительные СК-СО<sub>2</sub> экстракты представляет собой довольно сложную смесь преимущественно липофильных веществ, включающих летучие органические соединения, триглицериды жирных кислот, стерины, хиноны и т.д. Качественный и количественный состав этих веществ может влиять на растворимость сверхкритического флюида, изменяя его критические параметры. Изучение воздействия каждого вещества растительного происхождения на критические параметры сверхкритических растворителей является сложной задачей из-за большого числа и химического разнообразия растительных метаболитов. В связи с этим становится актуальной разработка расчетных методов для определения поведения систем «СКФ + ВРП».

В научной литературе представлено значительное количество исследований, посвящённых анализу влияния числа атомов углерода в молекуле на термодинамическое поведение углеводородов в субкритических и сверхкритических условиях одного из компонентов. В рамках нашего исследования были выбраны вещества природного (растительного) происхождения, содержащие одинаковое количество атомов углерода, но различающиеся числом атомов водорода и кислорода. Также были выбраны вещества с идентичными химическими формулами, но различающиеся по химической природе. На их примере мы рассчитаем ряд термодинамических параметров, характеризующих их взаимодействие с диоксидом углерода в суб- и сверхкритическом состояниях (таблица 10).

Таблица 10 – Модельные вещества растительного происхождения и их некоторые физико-химические свойства

Вещество	Структурная формула	Молекулярная формула	Молярная масса г/моль	Плотность при 20 °С, г/см <sup>3</sup>	Описание
α- пинен		C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136,23	0,859	Прозрачная бесцветная жидкость со скипидарным запахом
Камфора		C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	152,23	0,99	Белый кристаллический порошок с сильным запахом нафталина.
Пулегон		C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	152,23	0,932	Прозрачная светло-коричневая жидкость с травянисто-мятным, смолистым запахом.
Терпинеол		C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	154,25	0,935	Бесцветная вязкая жидкость с запахом сирени
Линалоол		C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	154,25	0,870	Бесцветная жидкость с цветочным, пряным, древесным ароматом
Тимохинон		C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	164,20	1.1	Твердое соединение

## 4.2 Определение критических параметров бинарных систем

Критическая линия смесей в  $P_c$ -х проекции имеет сложное поведение.

Применение аддитивного правила (для идеальной смеси) для расчёта

критической кривой  $P_c$ -х сложных реальных смесей является некорректным. Разница между экспериментально определённым и рассчитанным по аддитивной зависимости значением  $P_c$  возрастает с увеличением различий в молекулярной массе, форме, размерах и химической природе молекул компонентов. Максимальные значения критического давления, как правило, фиксируются для смесей, в которых массовые доли обоих компонентов близки. Эти особенности поведения критических параметров в смесях требуют точного выбора модели для прогнозирования термодинамических свойств. Поэтому для моделирования термодинамических характеристик бинарных систем были проведены расчеты с использованием различных уравнений состояния. Наиболее достоверные результаты, хорошо совпадающие с экспериментальными данными, были получены при использовании уравнения состояния Пенга–Робинсона [234]:

$$P = \frac{R \cdot T}{V-b} - \frac{a}{V(V+b)+b(V-b)} \quad (3)$$

Где  $a = a_c \cdot \alpha$ ;

$$\alpha^{0,5} = 1 + (0,37646 + 1,54226 \cdot \omega - 0,2992 \cdot \omega^2) \cdot (1 - T_r^{0,5});$$

$$a_c = 0,457235 \cdot \frac{(RT_c)^2}{P_c};$$

$$b = 0,077796 \frac{RT_c}{P_c};$$

$$T_r = \frac{T}{T_c}.$$

Критические параметры веществ определяются по методу Чью-Праусница через определение поверхностной доли каждого вещества:

$$\theta_j = \frac{y_j V_{c,j}^{2/3}}{\sum_i y_i V_{c,i}^{2/3}}. \quad (4)$$

Когда как критическая температура бинарных систем определялась по формуле:

$$T_{c,T} = \sum_j \theta_j T_{c,j} + \sum_i \sum_j \theta_i \theta_j \tau_{ij}, \quad (5)$$

где  $T_{c,T}$  – критическая температура (К) смеси;

$T_{c,j}$  – Критическая температура  $j$ -го чистого компонента (К);

$y_j$  – мольная доля  $j$ -го компонента.

Критический объём определяли с использованием следующего уравнения:

$$V_{c,T} = \sum_j \theta_j V_{c,j} + \sum_i \sum_j \theta_i \theta_j \zeta_{ij}, \quad (6)$$

где  $\zeta_{ij} = 0$ ,  $\zeta_{ij}$  ( $i \neq j$ ) параметр взаимодействия смеси, который определяется:

$$\Psi_T = A + B\delta_T + C\delta_T^2 + D\delta_T^3 + E\delta_T^4; \quad (7)$$

$$\Psi_T = \frac{2\zeta_{ij}}{V_{c,i} + V_{c,j}}; \quad (8)$$

$$\delta_T = \left| \frac{V_{c,i}^{2/3} - V_{c,j}^{2/3}}{V_{c,j}^{2/3} + V_{c,i}^{2/3}} \right|. \quad (9)$$

Критическое давление рассчитывается по формуле:

$$P_{c,T} = \frac{RT_{c,T}}{V_{c,T} - b_m} - \frac{a_m}{T_{c,T}^{1/2} V_{c,T} (V_{c,T} + b_m)}, \quad (10)$$

Где  $P_{c,T}$  – критическое давление смеси;

$V_j^*$  – мольный объём  $j$ -го чистого компонента, см<sup>3</sup>/моль;

$Y_j$  – мольная доля  $j$ -го компонента.

Расчет коэффициентов проводится по следующим формулам:

$$b_m = \sum_j y_j b_j = \sum_j \frac{y_j \Omega_{b,j}^* RT_{c,j}}{P_{c,j}}, \quad (11)$$

$$a_m = \sum_i \sum_j y_i y_j a_{ij}; \quad (12)$$

$$\Omega_{b,j}^* = 0,0867 - 0,011 \cdot \omega_j^2; \quad (13)$$

$$a_{ii} = \frac{\Omega_{a,i}^* R^2 T_{c,i}^{2,5}}{P_{c,i}}; \quad (14)$$

$$a_{ij} = \frac{(\Omega_{a,i}^* + \Omega_{a,j}^*) RT_{c,ij}^{1,5} (V_{c,i} + V_{c,j})}{4[0,291 - 0,04(\omega_i + \omega_j)]}; \quad (15)$$

$$T_{c,ij} = (1 - k_{ij}) \sqrt{T_{c,i} T_{c,j}}; \quad (16)$$

$$\Omega_{a,j}^* = \left( \frac{RT_{c,j}}{V_{c,j} - b_j} - P_{c,j} \right) \frac{P_{c,j} V_{c,j} (V_{c,j} - b)}{(RT_{c,j})^2}. \quad (17)$$

В наших расчетах, критические параметры веществ определялись с помощью программного обеспечения Symmetry, описание которой дается в разделе 2.8. Коэффициенты бинарного взаимодействия  $k_{ij}$  (правила смещения) использовались по умолчанию из программы. Аналогичный подход также был

использован для определения термодинамического поведения систем «этанол/триглицерид жирной кислоты» [30].

### 4.3 Исследование термодинамических свойств систем, участвующих в СК экстракционных процессах природных веществ из растительного сырья

Точность расчетов программы Symmetry была проверена (тестовые исследования) путем сравнения полученных нами расчетных данных с литературными экспериментальными данными для системы СК- $\text{CO}_2$ +камфора для различных температур: 304, 314, 324, 334, 344, 354 К [158]. Полученные данные демонстрируют высокую точность расчетов (рисунок 32).

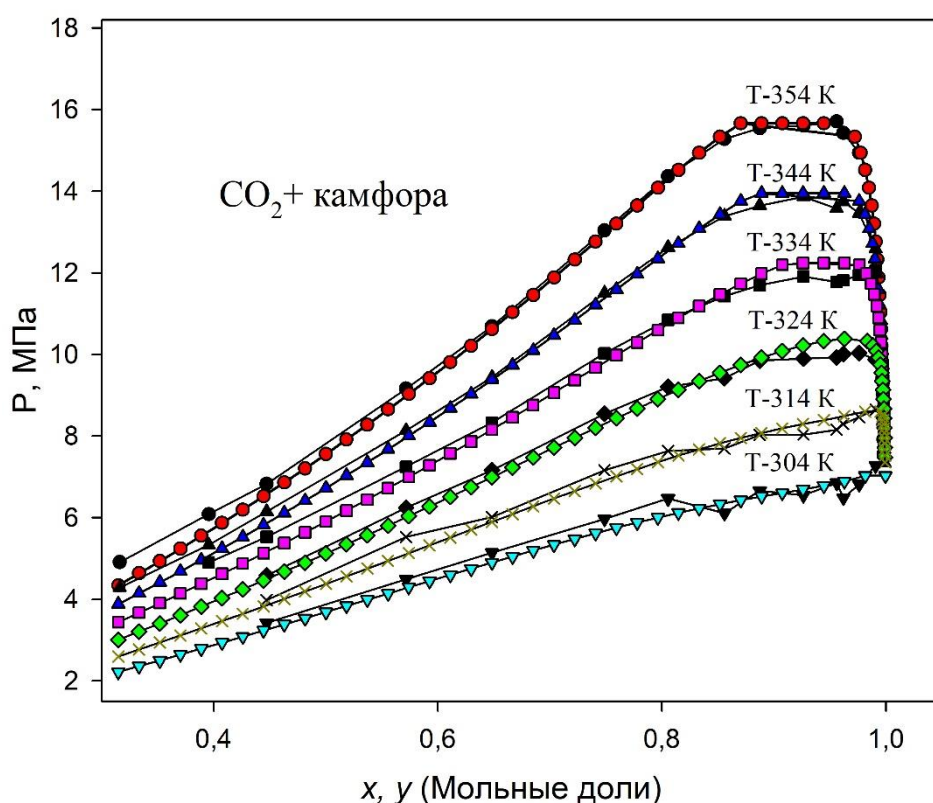


Рисунок 32 –  $P$ - $T$ - $x$ - $y$  диаграмма фазового равновесия бинарной системы  $\text{CO}_2$  + камфора для различных изотерм: Символы ( $\bullet$ ,  $\blacktriangle$ ,  $\blacksquare$ ,  $\blacklozenge$ ,  $\times$ ,  $\blacktriangledown$ )- экспериментальные данные [158]; а ( $\bullet$ ,  $\blacktriangle$ ,  $\blacksquare$ ,  $\blacklozenge$ ,  $\times$ ,  $\blacktriangledown$ ) данная работа

Отклонения расчетных данных от экспериментальных определялась по формуле (18)

$$\delta = \frac{D_1 - D_2}{\max(D_1, D_2)} \cdot 100\% \quad , \quad (18)$$

где,  $D_1$  это данные, полученные из литературных источников [158], а  $D_2$ - полученные нами расчетные данные в программе Symmetry.

Как видно из таблицы 11, максимальное расхождение между расчетными от экспериментальными данными вблизи критической точки не превышало 3,7 %, а вдали от критической точки (где концентрация растворителя значительно ниже) расхождение было немного выше и составило 5,6%, исходя из чего мы можем сделать вывод, что программа может быть использована для дальнейших расчётов.

Таблица 11 – Сравнение литературных [158] и наших данных для системы CO<sub>2</sub>+камфора по изотермам  $T$  - 304, 314, 324, 334, 344 и 354 К

$T_c$ , К	Концентрация CO <sub>2</sub> , моль доли	Литература, $P_c$ , МПа	Наши данные, $P_c$ , МПа	Ошибка, $\delta$ %
304	0,971	6,7	6,96	3,7
	0,901	6,63	6,58	0,7
	0,701	5,58	5,32	4,6
	0,501	3,89	3,69	5,1
314	0,971	8,54	8,42	1,4
	0,901	8,16	8,04	1,4
	0,701	6,62	6,44	2,7
	0,501	4,65	4,39	5,5
324	0,971	10,36	10,03	3,2
	0,901	10,03	9,87	1,6
	0,701	7,9	7,69	2,7
	0,501	5,31	5,14	3,3
334	0,971	12,2	11,9	2,4
	0,901	12,12	11,77	2,9
	0,701	9,22	9,02	2,2
	0,501	6,27	5,92	5,6
344	0,971	13,77	13,58	1,4
	0,901	13,96	13,73	1,6
	0,701	10,53	10,41	1,1
	0,501	7,01	6,73	3,9
354	0,971	15,35	15,13	1,4
	0,901	15,66	15,57	0,6
	0,701	11,9	11,81	0,8
	0,501	7,84	7,57	3,4

Аналогично была определена  $P$ - $T$ - $x$ - $y$  зависимость для системы диоксид углерода+ тимохинон по изотермам 304, 314, 324, 334, 344 и 354 К (рисунок 41). Тимохинон – природное соединение имеющее большое количество защитных свойств, включая антиоксидантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, противораковое и противомикробное. Он способен индуцировать апоптоз раковых клеток, регулировать про- и антиапоптотичные гены и ингибировать метастазирование рака. [190, 191, 235 – 238]. Из рисунка 33 видим, что чем выше температура системы, тем при более высоких концентрациях второго компонента (тимохинона) достигается критическая точка.

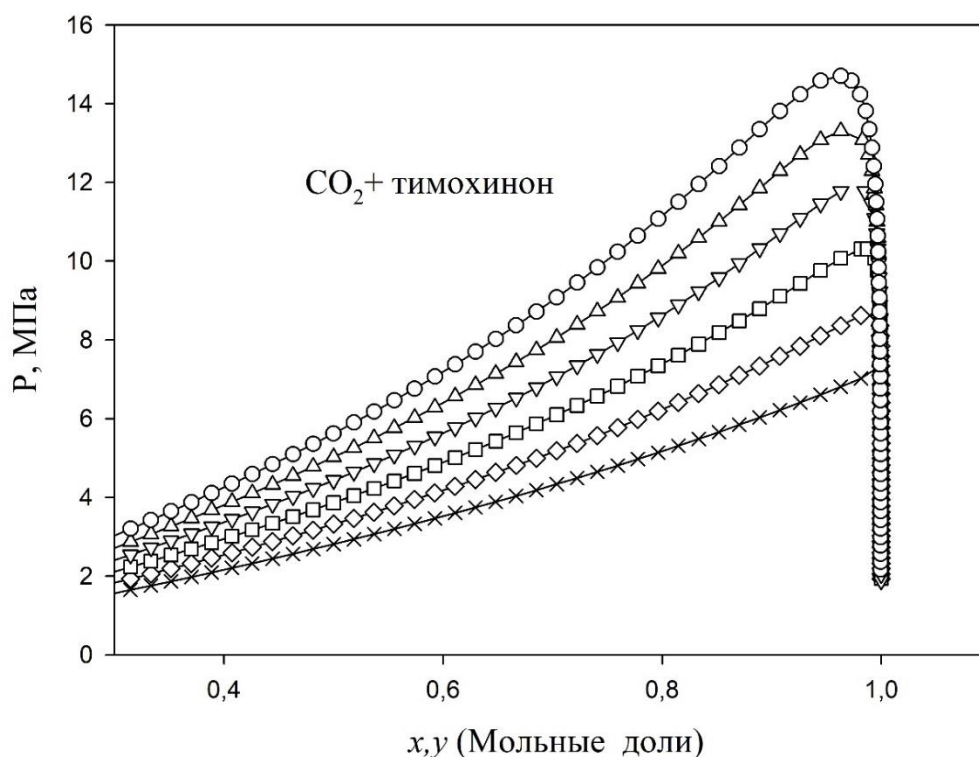


Рисунок 33 –  $P$ - $T$ - $x$ - $y$  диаграмма фазового равновесия бинарной системы диоксид углерода + тимохинон для изотерм:  $\circ$  -  $T=354$  К,  $\triangle$  -  $T=344$  К,  $\nabla$  -  $T=334$  К,  $\square$  -  $T=324$  К,  $\diamond$  -  $T=314$  К,  $\times$  -  $T=304$  К

Как важного составляющего в экстракционных процессах, нами была выявлена зависимость  $P$ - $T$  (фазовая диаграмма) для малых концентраций (0,001, 0,005, 0,05, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 массовых %) тимохинона в диоксиде углерода суб- и сверхкритической области (рисунок 34). Где мы наблюдаем

увеличение критической точки смеси с увеличением концентрации растворенного вещества в диоксиде углерода.

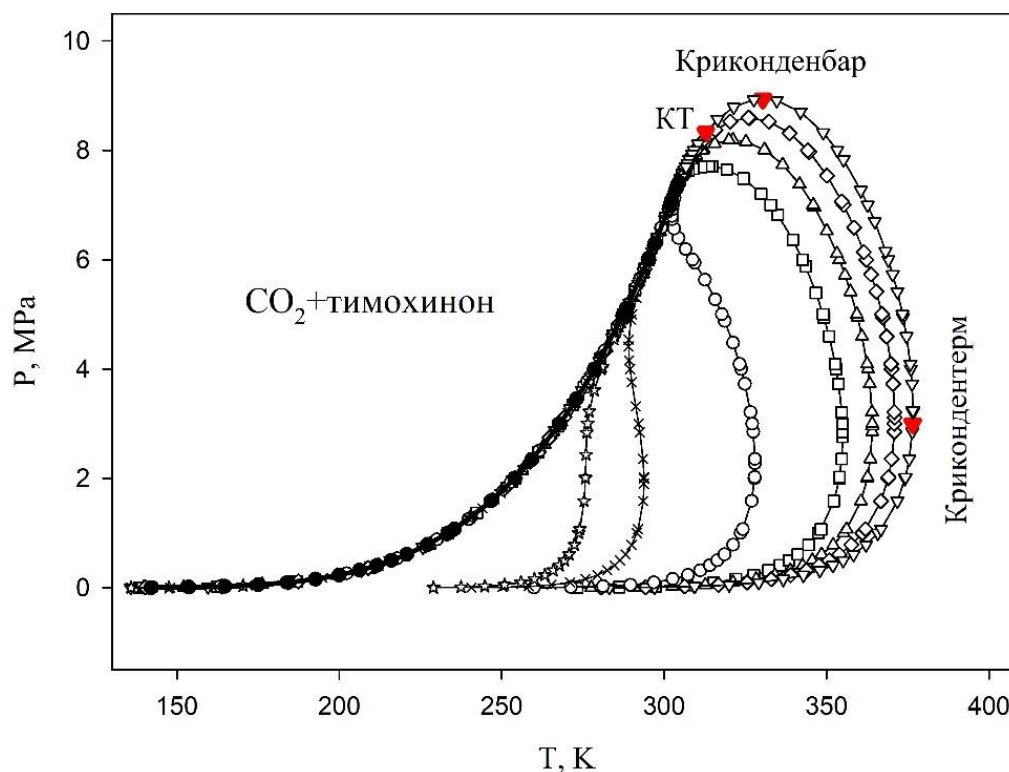


Рисунок 34 –  $P$ - $T$  фазовая диаграмма системы  $\text{CO}_2$ +тимохинон:  $\nabla$ - 0,5%,  $\diamond$ - 0,4%,  $\triangle$ - 0,3%,  $\square$ -0,2%,  $\circ$ - 0,05%,  $\times$  - 0,005%,  $*$ -0,001%,  $\bullet$ -чистый  $\text{CO}_2$

Внутри петли вещества находятся в двухфазном состоянии. Чем больше растворенное вещество – тем больше область, в которой система находится в двухфазном состоянии. Экстракция вещества (в нашем случае тимохинона) будет происходить лучше при параметрах выше точек крикондентермы и криконденбары. Незначительное увеличение концентрации растворенного вещества существенно увеличивает вероятность попадания в двухфазную область смеси.

Для оценки воздействия ВРП на критические параметры диоксида углерода, мы определили критические кривые  $P_c$  -х и  $T_c$  -х на примере системы  $\text{CO}_2$  + тимохинон (рисунки 35 и 36). Исследования показали, что  $P_c$  резко растет от значения критического давления чистого диоксида углерода (7,381 МПа) до концентрации 0,15 мольных долей тимохинона в диоксиде углерода, а

далее уменьшается до достижения критического давления чистого тимохинона (2,002 МПа).  $P_c - x$  кривая смеси  $\text{CO}_2 +$  тимохинон проходит через максимум при концентрации около 0,15 мольных долей тимохинона.

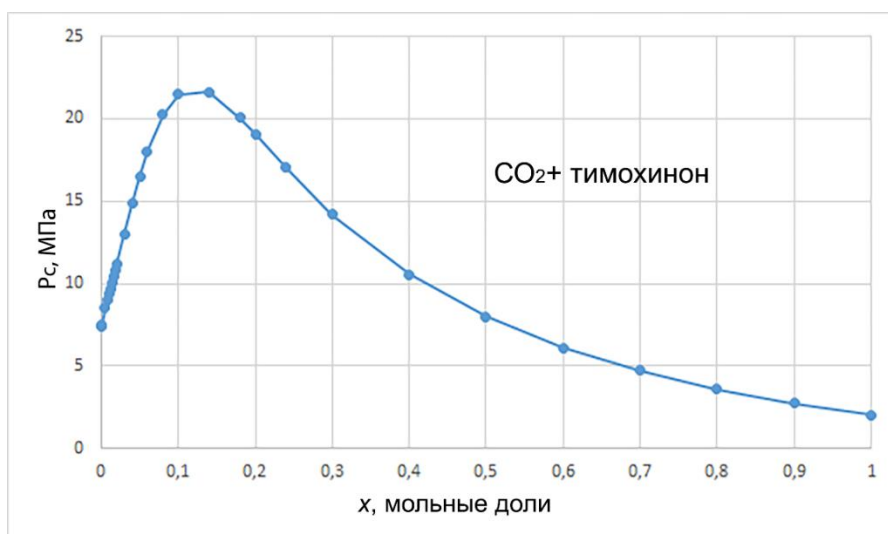


Рисунок 35 – Поведение  $P_c - x$  критической линии системы  $\text{CO}_2 +$  тимохинон

Критическая температура системы  $\text{CO}_2 +$  тимохинон с увеличением концентрации тимохинона возрастает начиная от  $T_c \text{ CO}_2$  (304,2 К) и заканчивается в критической температуре чистого тимохинона 691,496 К (рисунок 45), при этом более резкий рост наблюдается до концентрации 0,3 мольных долей.

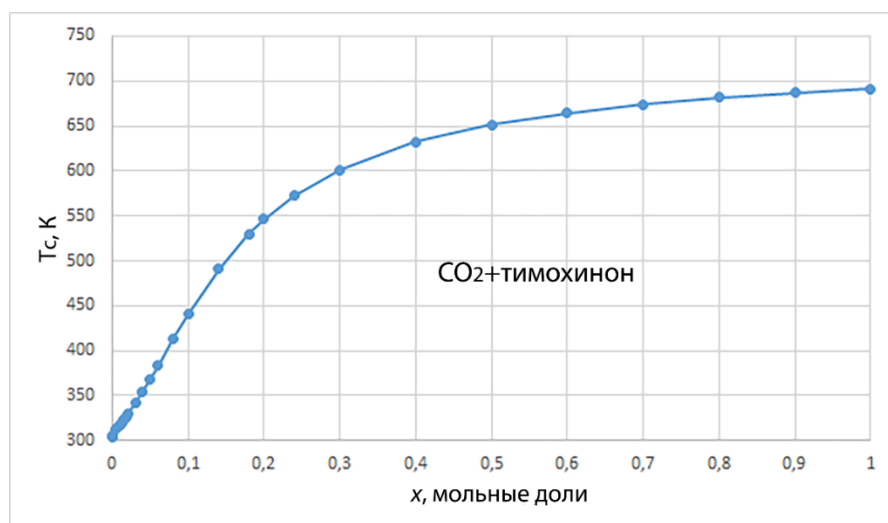


Рисунок 36 – Поведение  $T_c - x$  критической линии системы  $\text{CO}_2 +$  тимохинон

На  $P_c - T_c$  зависимости критические точки диоксида углерода и тимохинона соединяются непрерывной линией (фазовая диаграмма I-типа по классификации Скотта ван Коненбурга [61]), что является очень важным положительным показателем для сверхкритической флюидной экстракции (рисунок 37). Такие вещества могут быть использованы как модификаторы в экстракционных процессах.

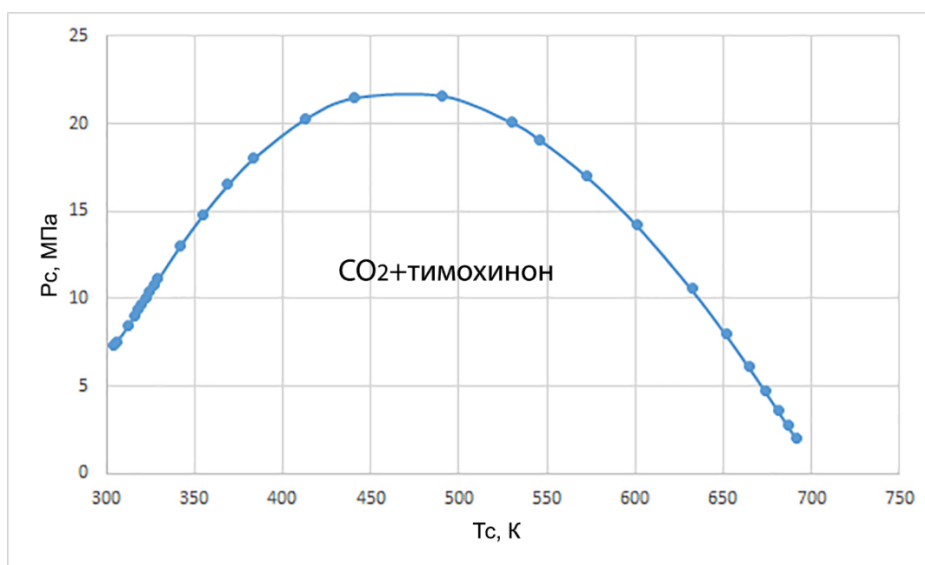


Рисунок 37 – Поведение  $P_c - T_c$  критической линии системы  $\text{CO}_2$ + тимохинон

Из литературных данных мы знаем, что в смеси, где одним компонентом (растворителем) является  $\text{CO}_2$ ,  $P_c - T_c$  зависимость имеет прямую связь с числом атомов углерода растворенного вещества (рисунок 8). ВРП не редко имеют одинаковое число атомов углерода, но отличаются числом атомов водорода и кислорода, могут быть идентичны по химической формуле, но существенно отличаться по структурной формуле, как, к примеру, выбранные нами в качестве модельных веществ  $\alpha$ - пинен ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ ), камфора ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ ), пулегон ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ ), терпинеол ( $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ ), линалоол ( $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ ), тимохинон ( $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ ) (таблица 11). В связи с этим, задача определения  $P-T$  зависимости для модельных веществ в смеси  $\text{CO}_2$  в зависимости от природы растворенного компонента представляет собой важный аспект для фундаментального понимания сверхкритического состояния вещества, а

также для развития и прогнозирования сверхкритических экстракционных процессов.

Как было сказано выше, критические линии бинарных растворов могут существенно зависеть от типа взаимодействия молекул смеси, критических параметров и химических различий между молекулами. Для определения данной закономерности были определены кривые насыщения и критические линии для всех модельных веществ (рисунок 38 -а), которые образуют разные петли в зависимости от природы вещества и существенно отличаются по критическим параметрам  $P_c$  и  $T_c$ .

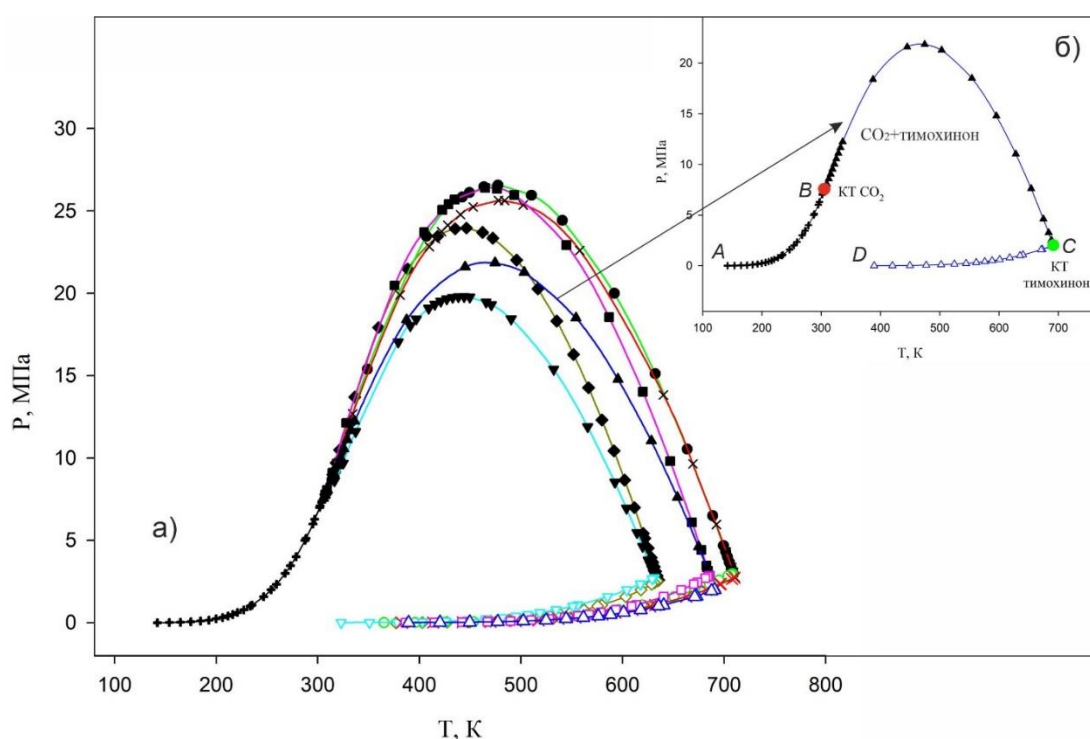


Рисунок 38 – а) - критические линии бинарных систем в  $P_c$ - $T_c$  проекциях: —●—  $CO_2$ +камфора, —■—  $CO_2$ +терпинеол, —×—  $CO_2$ +пулегон, —◆—  $CO_2$ +линалоол, —▲—  $CO_2$ +timoхинон, —▼—  $CO_2$ + $\alpha$ -пинен и давления насыщенных паров чистых компонентов: —○— камфора, —□— терпинеол, —×— пулегон, —◇— линалоол, —△— тимохинон, —▽—  $\alpha$ -пинен, —+—  $CO_2$ ; б) – давление насыщенных паров чистого  $CO_2$  (A-B), критическая линия системы  $CO_2$ +timoхинон (B-C) и давление насыщенных паров чистого тимохинона (D-C).

Рассматривая детально, как пример,  $P$ - $T$  диаграмму системы  $CO_2$ +timoхинон (рисунка 38 -б) мы видим, что критическая линия смеси (BC) начинается в

критической точке более летучего и основного компонента  $\text{CO}_2$  (точка  $B$ ) и заканчивается в критической точке второго компонента тимохинона (точка  $C$ ). Под критической кривой располагается двухфазная область, а над ней - однофазная (сверхкритическое состояние вещества), обладающая аномально высокой растворяющей способностью за счет интенсивных флуктуаций плотности. Отрезки  $AB$  и  $CD$  -кривые давления насыщенных паров чистых веществ для  $\text{CO}_2$  и тимохинона соответственно, которые также заканчиваются в их критических точках ( $B$  и  $C$ ). Критические давления исследуемых веществ не высокие и отличаются друг от друга менее чем на 1 МПа (2,002- 2,99 МПа) тогда как критические температуры имеют высокие значения (631,998 - 710,324 К) и различаются более чем на 78 К (таблица 12).

Таблица 12 – Критические давление и температура исследуемых веществ

Вещество	$P_c$ , МПа	$T_c$ , К
Тимохинон	2,00	691,5
Линалоол	2,56	635,0
Камфора	2,99	709,0
Альфа пинен	2,76	632,0
Терпинеол	2,85	686,0
Пулегон	2,74	710,3

Полученные результаты хорошо согласуются с данными из литературы для систем  $\text{CO}_2$  + ароматический углеводород (с учетом числа углеродных атомов в исследуемых веществах) и показывают поведение критических линий, типичное для систем  $\text{CO}_2$  +  $n$ -алкан с числом углеродных атомов  $n > 5$  [85, 239–243].

Исследуемые вещества по форме петли, начальным и конечным углам наклона критических линий условно можно разделить на 2 группы: в первой группе  $\text{CO}_2$ +тимохинон,  $\text{CO}_2$ +камфора,  $\text{CO}_2$ + $\alpha$ -пинен и  $\text{CO}_2$ +пулегон, а во второй группе  $\text{CO}_2$ +линалоол и  $\text{CO}_2$ +терпинеол (рисунки 38 - а). Как мы знаем из теории бесконечно разбавленных растворов, поведение смесей вблизи критической точки чистого растворителя определяются начальным

поведением (углам наклона) критических линий  $\frac{dT_c}{dx}$  и  $\frac{dP_c}{dx}$  при  $x \rightarrow 0$  и производной кривой давления насыщенных паров в КТ чистого растворителя  $\left(\frac{dP_s}{dT}\right)_{\text{схс}}^c$ , в нашем случае  $\text{CO}_2$ . Данную зависимость впервые выявил Кричевский И.Р. [244] (см. ниже).

#### **4.4 Определение зависимости теплоемкости $C_p$ для системы $\text{CO}_2$ +тимохинон от температуры, давления и концентрации смеси**

Известно, что теплоёмкость чистых веществ и смесей, в зависимости от их природы и термодинамического состояния, может проявлять различный характер изменения с температурой, давлением и составом. Для большинства веществ характерно увеличение теплоёмкости при возрастании температуры. Одной из важнейших характеристик, определяющих поведение системы вблизи критической точки, является изобарная теплоёмкость ( $C_p$ ). Данный параметр может быть использован для оценки оптимальных условий растворимости биологически активных веществ в сверхкритических флюидах. Обычно, характерные максимумы  $C_p$  СКФ определяет границы области перехода системы от «газоподобного» к «жидкоподобному» состоянию, так называемую линия Видома [4-6]. Линия Видома определяет область оптимального протекания сверхкритических экстракционных процессов. Даже незначительные количества примесей способны существенно изменять критические параметры чистого растворителя, а следовательно, и его термодинамические свойства (в частности, теплоёмкость  $C_p$ ) в окрестности критической точки. Изучение калорических свойств систем позволяет получить ценную информацию о характере взаимодействия молекул растворителя и растворённого ВРП, которые различаются по размерам, структуре, форме и химической природе. С учётом значительных различий и сложного химического состава растительных веществ, зависящего от экологических условий их произрастания, представляется актуальным

исследование зависимости теплоёмкости  $C_p$  от концентрации растворённого вещества вблизи критической точки растворителя. Для выявления данной зависимости мы определили с помощью уравнения состояния Пенга Робинсона зависимость теплоёмкости  $C_p$  от давления  $P$  в пределах 7- 9 МПа (вблизи критического давления чистого растворителя,  $\text{CO}_2$ ) с шагом 0,01 МПа по изотермам от 300 до 315 К с шагом 0,05 К для 5 малых концентраций тимохинона ( $x \rightarrow 0$ ) в  $\text{CO}_2$  0,001: 99,999%, 0,03:99,07%, 0,1:99,9%, 0,3:99,7%, 0,5:99,5%.

При концентрационном соотношении  $\text{CO}_2$  и тимохинона 0,001:99,999% наблюдается резкий скачок теплоёмкости до значения 21 438,9 кДж/(кмоль·К) при давлении 7,4 МПа и температуре 304,31 К, что соответствует условиям, близким к критической точке чистого диоксида углерода (7,38 МПа и 304,13 К). Данный факт свидетельствует о том, что даже минимальная примесь (0,001%) оказывает заметное влияние на положение критической точки  $\text{CO}_2$  (рисунок 39).

При увеличении концентрации тимохинона до 0,03% максимум теплоёмкости снижается до 14 142,9 кДж/(кмоль·К), то есть более чем в 1,5 раза, тогда как критическое давление и температура изменяются незначительно ( $P = 7,402$  МПа,  $T = 304,37$  К) (рисунок 40).

Аналогичные расчёты, выполненные для концентраций 0,1%, 0,3% и 0,5%, также показали существенное снижение максимума теплоёмкости с ростом концентрации тимохинона в  $\text{CO}_2$  (рисунки 41 – 43). Обобщённая зависимость теплоёмкости от концентрации представлена на рисунке 44.

Разница между значениями теплоёмкости  $C_p$  при минимальной (0,001%) и максимальной (0,5%) концентрациях тимохинона в диоксиде углерода превышает 16,5 раз. Значения максимумов теплоёмкостей (линия Видома) и соответствующие критические параметры для исследованных концентраций приведены в таблице 13.

Коэффициенты бинарного взаимодействия (правила смещения), использованные в расчётах, принимались по умолчанию – согласно

значениям, заложенным разработчиками программы, что соответствует классическому правилу смещения Ван-дер-Ваальса.

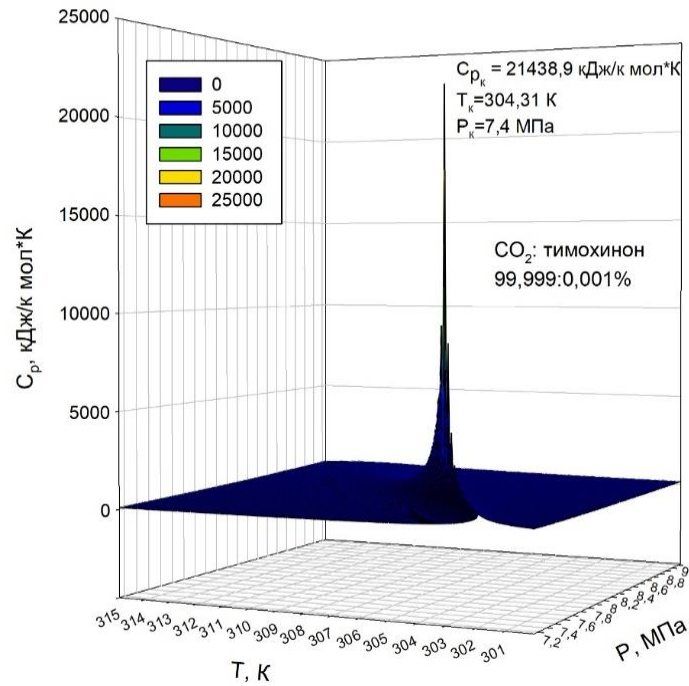


Рисунок 39 – Зависимость теплоемкости  $C_p$  от давления по изотермам 300 - 315 К для концентрации тимохинона в  $\text{CO}_2$  0,001 %

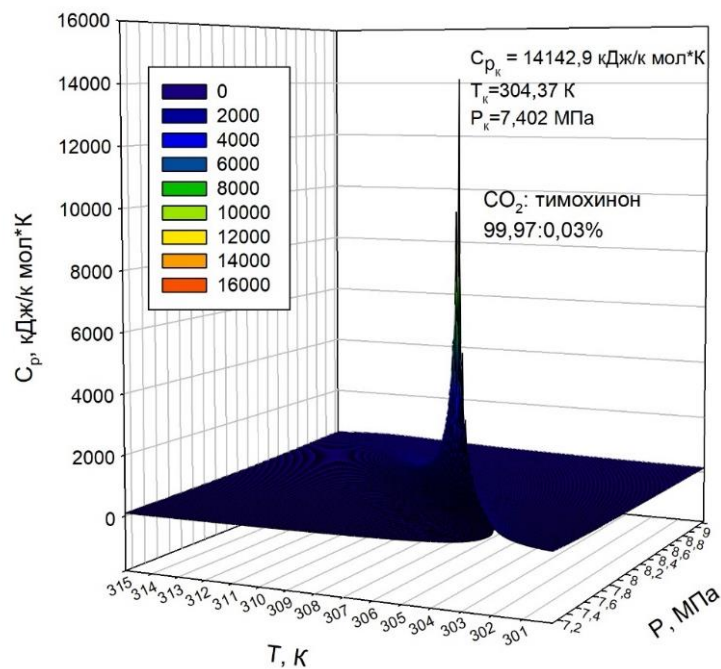


Рисунок 40 – Зависимость теплоемкости  $C_p$  от давления по изотермам 300 - 315 К для концентрации тимохинона в  $\text{CO}_2$  0,03 %

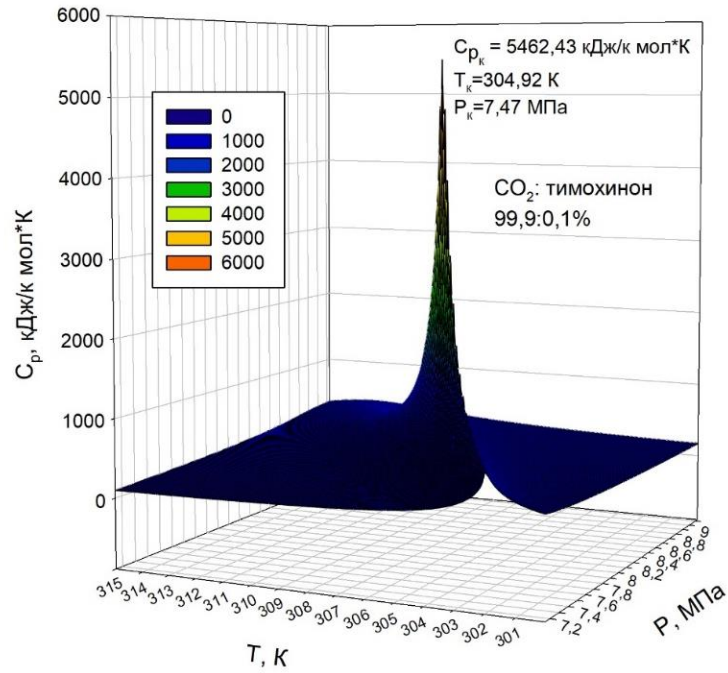


Рисунок 41 – Зависимость теплоемкости  $C_p$  от давления по изотермам 300 - 315 К для концентрации тимохинона в  $\text{CO}_2$  0,1 %

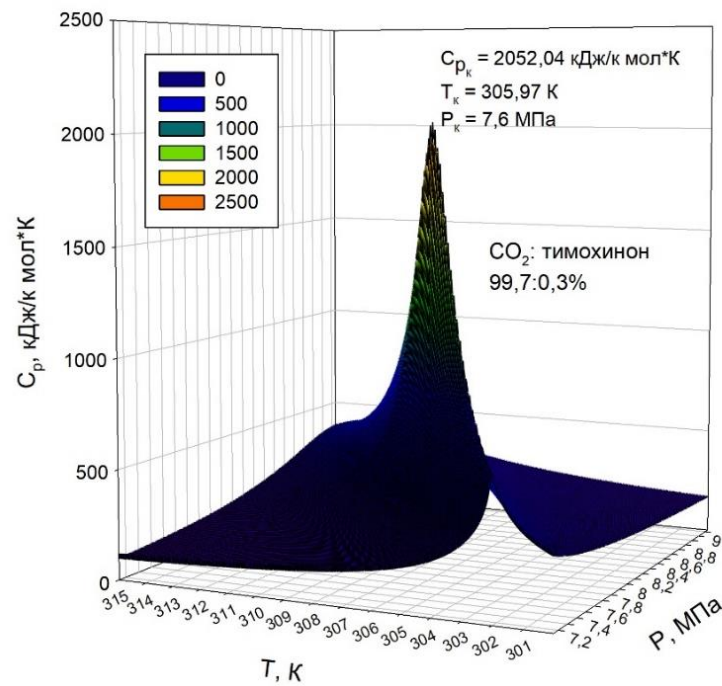


Рисунок 42 – Зависимость теплоемкости  $C_p$  от давления по изотермам 300 - 315 К для концентрации тимохинона в  $\text{CO}_2$  0,3 %

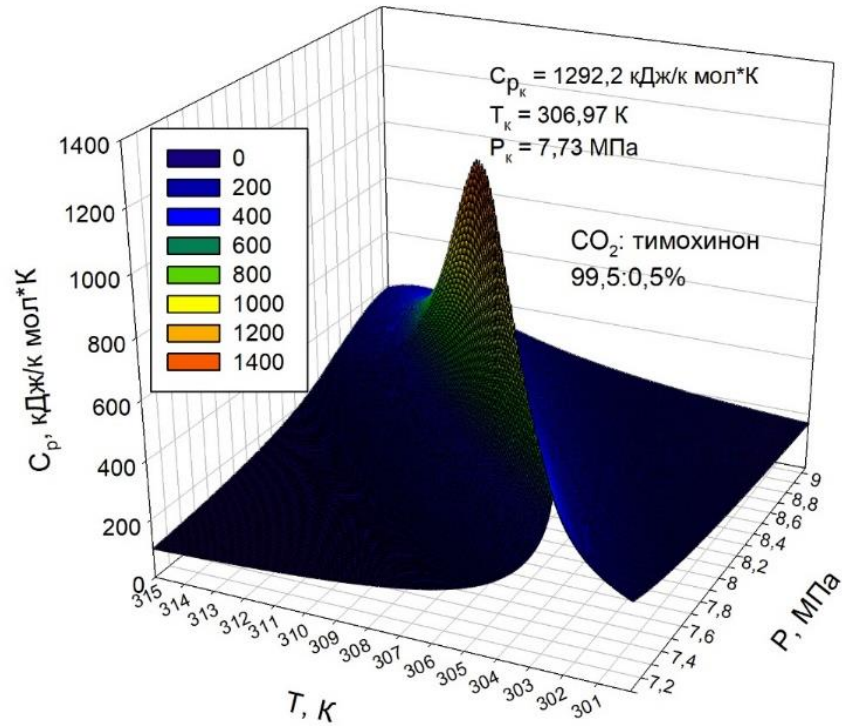


Рисунок 43 – Зависимость теплоемкости  $C_p$  от давления по изотермам 300 - 315 К для концентрации тимохинона в  $\text{CO}_2$  0,5 %

Таблица 13 – Максимумы теплоемкости  $C_p$  от давления  $P$  (линия Видома) по изотермам для разных концентраций тимохинона в  $\text{CO}_2$

Концентрация тимохинона (%)	$C_p$ (максимум), кДж/к мол-К	$T$ , К	$P$ , МПа
0,001	21438,9	304,31	7,400
0,03	14142,9	304,37	7,402
0,1	5462,43	304,92	7,470
0,3	2052,04	305,97	7,600
0,5	1292,2	306,97	7,730

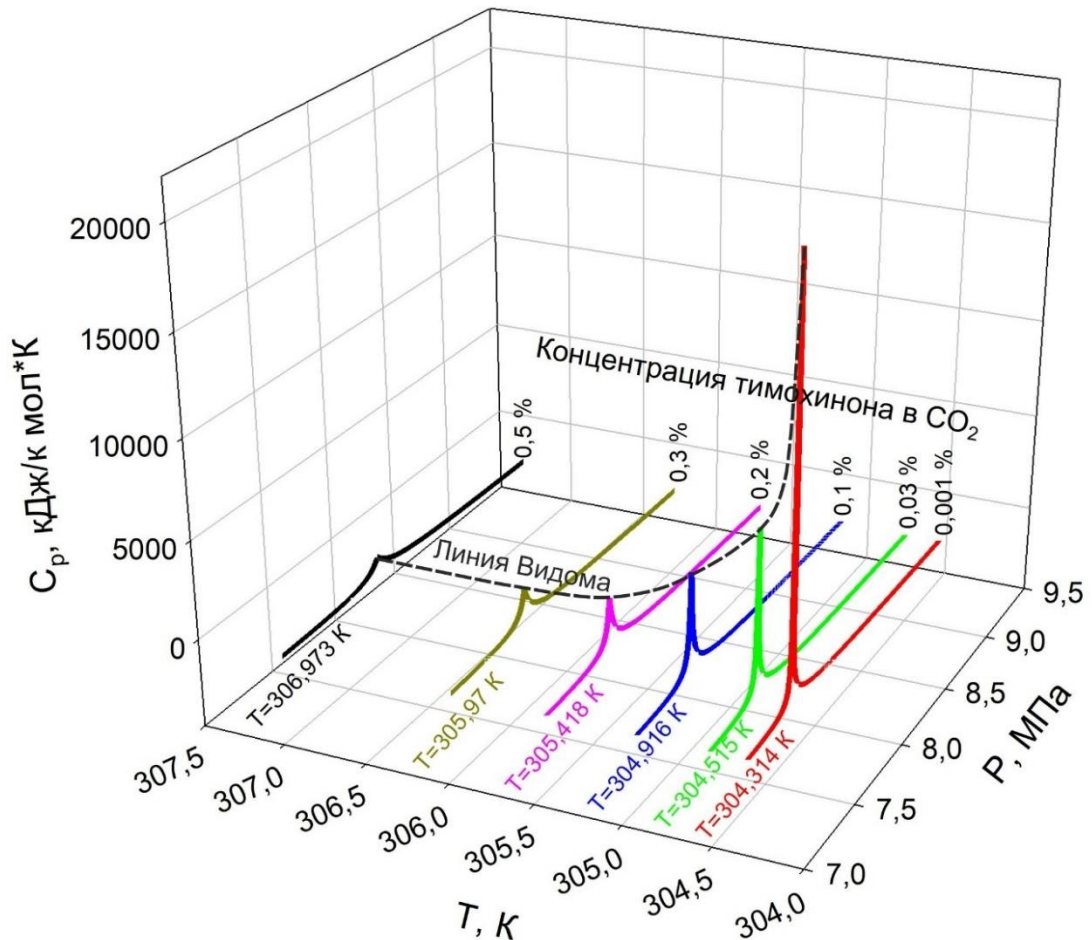


Рисунок 44 – Зависимость теплоемкости  $C_p$  от температуры и давления при различных концентрациях тимохинона в  $\text{CO}_2$ . Пунктирная линия-Линия Видома

Из расчётов видно, что увеличение концентрации растворённого вещества приводит к уменьшению теплоёмкости системы в критической точке и смещению её положения по температуре и давлению в сторону увеличения. В случае, когда концентрация растворённого вещества в диоксиде углерода стремится к нулю, изобарная теплоёмкость ( $C_p$ ) стремится к бесконечности. Это означает, что при уменьшении содержания растворённого вещества наблюдается повышение эффективности его экстракции сверхкритическим диоксидом углерода.

Линия максимумов теплоёмкости  $C_p$  в  $T$ - $P$ -проекции, также называемая линией Видома, является важной характеристикой бинарной системы, определяющей границу закритических аномалий, т.е., как состояния максимального влияния флуктуаций на термодинамические свойства системы.

Данное свойство может быть использовано для прогнозирования оптимальных термодинамических параметров процесса сверхкритической флюидной экстракции. Таким образом, линия Видома может рассматриваться как линия оптимума СКФ экстракции для исследуемого вещества.

#### 4.5 Вычисление параметра Кричевского и его значение для СК экстракционных процессов

В бесконечно разбавленных растворах примеси играют важную роль в термодинамическом поведении системы за счет микроскопических явления, обусловленных возмущением плотности за счет присутствия растворенного вещества, короткодействующих и далекодействующих межмолекулярных взаимодействий, которые определяются корреляционным радиусом чистого растворителя  $\xi^2 \sim K_T$  (уравнение 19, рисунок 5) и расходимостью изотермической сжимаемости  $K_T \rightarrow \infty$ .

$$\xi = \xi_0^\pm |t|^{-\nu}, \quad (\Delta\bar{\rho}=0, t \geq 0, \text{ и } \Delta\bar{\rho} = \Delta\bar{\rho}_{cxc}) \quad (19)$$

В данном исследовании выбор систем при бесконечном разбавлении обусловлен тем, что при таком подходе взаимодействие между молекулами растворённого вещества можно считать пренебрежимо малым из-за их крайне низкой концентрации. В этих условиях отклонение свойств системы от характеристик чистого растворителя определяется исключительно взаимодействием между молекулами растворителя и растворённого вещества. Такой метод служит эффективным инструментом для анализа влияния природы межмолекулярных взаимодействий между разнородными частицами – различающимися по размеру, форме и полярности – растворителя и растворённого вещества.

Значимую роль в изучении поведения БРР вблизи и сверхкритической обрости внес Российский ученый Кричевский И.Р., который впервые получил соотношение, связывающее производные  $\frac{dT_c}{dx}$ ,  $\frac{dP_c}{dx}$  при  $x \rightarrow 0$ ,  $\left(\frac{dP_s}{dT}\right)_{cxc}^c$  в

критической точке чистого растворителя и величину  $\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{V_c T_c}^{\infty}$  (параметр Кричевского), определяющийся по уравнениям (20) и (21), см. ниже. Данные уравнения уникальны тем, что, по углам наклона касательных к критическим линиям ( $P_c - x$ , и  $T_c - x$ ) и углу наклона касательной к кривой давления насыщенных паров в критической точке чистого растворителя можно определить характер поведения системы при любых температурах и давлениях суб- и сверхкритической области (см. ниже).

Параметр Кричевского имеет фундаментальное значение в исследовании экстракционных процессов (например, для правильного выбора растворителя для экстракции конкретных веществ, определения оптимальной растворимости и т.д.) и сепарации ценных биологически активных ВРП, изучение которых экспериментальными методами представляется весьма сложной из-за их большого количества, разнообразия, окси-и термонеустойчивости. Физический смысл параметра Кричевского можно объяснить следующим образом. В систему (чистый растворитель,  $\text{CO}_2$ ), где поддерживаются критические параметры ( $T=T_c$  и  $V=V_c$ ), добавляем одну молекулу другого вещества (бесконечно разбавленный раствор) при постоянном объеме и температуре ( $T=T_c$  и  $V=V_c$ ), в результате чего молекулы углекислого газа и добавленного растворяемого вещества могут как притягиваться, так и отталкиваться, что приводит к увеличению или уменьшению давления системы, то есть производная  $(\partial P / \partial x)_{T_c V_c}^c$  меняет знак на (+) или (-) в зависимости от химической природы растворяемого вещества. В случае, если молекулы диоксида углерода и добавленного вещества притягиваются – давление в сосуде уменьшается (отрицательное значение параметра Кричевского). И, наоборот, если молекулы отталкиваются, то давление увеличивается за счет увеличения пространства между добавленной молекулой растворяемого вещества и молекулами  $\text{CO}_2$  (положительное значение параметра Кричевского).

Параметр Кричевского рассчитывается из уравнений [244, 245]:

$$\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{V_C T_C}^{\infty} = \left(\frac{dP_C}{dx}\right)_{CRL}^C - \left(\frac{dP_S}{dT}\right)_{CXС}^C \left(\frac{dT_C}{dx}\right)_{CRL}^C \quad (20)$$

или эквивалентной форме можно записать в виде

$$\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{V_C T_C}^C = \left[ \left(\frac{dP_C}{dT_C}\right)_{CRL}^C - \left(\frac{dP_S}{dT}\right)_{CXС}^C \right] \left(\frac{dT_C}{dx}\right)_{CRL}^C \quad (21)$$

Для расчёта параметра Кричевского необходимо знать следующие величины:

- $(dP_C/dx)$  – производная, начальный наклон  $P_C(x)$  кривой;
- $(dT_C/dx)$  – производная, начальный наклон  $T_C(x)$  кривой;
- $\left(\frac{dP_S}{dT}\right)_{CXС}^C$  – начальный наклон кривой давления насыщенных паров в КТ

чистого растворителя (для  $\text{CO}_2$  эта величина равна 0,1712 МПа/К [28]).

Параметр Кричевского характеризует "силу" взаимодействия молекул растворителя и растворённого вещества. Вещества, для которых параметр

Кричевского отрицателен  $\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{V_C T_C}^{\infty} < 0$ , экстрагируются легко, что

свидетельствует о правильности выбора критического растворителя. В случае

положительного значения параметра Кричевского  $\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{V_C T_C}^{\infty} > 0$ , экстракция

становится сложной или невозможной, что указывает на необходимость подбора другого критического растворителя для этих компонентов.

Анализ литературных данных для систем  $\text{CO}_2+n$ -алкан показывает, что параметр Кричевского находится в прямой зависимости от числа атомов углерода молекул веществ [52, 56, 57, 73 – 75, 246 – 250]. Чем больше число атомов углерода  $n$ -алкана- тем лучше он взаимодействует (растворяется) в углекислом газе (рисунок 45).

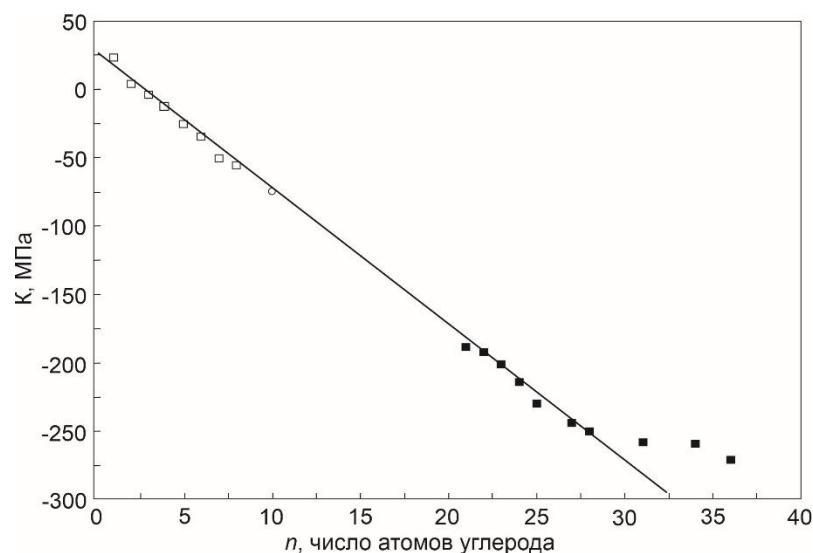


Рисунок 45 – Зависимость параметра Кривежского от числа атомов углерода для систем  $\text{CO}_2+n$ -алкан.  $\square$ -[57, 250];  $\circ$ -[81, 82];  $\blacksquare$ -[251]

Однако, как известно, термодинамическое поведение веществ, имеющих одинаковое число атомов углерода в молекуле, но различающихся по химической природе, в суб- и сверхкритической областях может существенно отличаться. Данное различие может быть выявлено посредством анализа параметра Кривежского. Нашей задачей является расчёт параметра Кривежского для ВРП различной химической природы, содержащих одинаковое число атомов углерода ( $n = 10$ ), но различающихся по содержанию атомов водорода и кислорода, а также для веществ, имеющих идентичные химические формулы, но отличающихся структурным строением:  $\alpha$ -пинен ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ ), камфора ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ ), пулегон ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ ), терпинеол ( $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ ), линалоол ( $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ ) и тимохинон ( $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ ). Поскольку алгоритм расчёта для всех веществ идентичен, в дальнейшем рассмотрены детальные вычисления параметра Кривежского на примере системы  $\text{CO}_2 +$  тимохинон.

Критические давления для системы  $\text{CO}_2 +$  тимохинон при малых концентрациях второго компонента (тимохинона) в диапазоне температур 304, 314, 324, 334, 344 и 354 К, полученные расчётным методом с использованием программы Symmetry, представлены в таблице 14.

Таблицы 14 – Критические параметры системы CO<sub>2</sub>+timoхинон

$x$ , TIMOXINON (МОЛ. ДОЛИ)	$P_c$ , МПа	$T_c$ , К
0	7,36	304,13
0,007	8,72	314,0
0,014	10,31	324,0
0,023	11,87	334,0
0,032	13,31	344,0

По полученным данным (при  $x \rightarrow 0$ ) строим зависимости  $P_c - x$  и  $T_c - x$  (рисунки 46 и 47). Далее, аппроксимировав кривые, описываем их полиномом второго порядка

$$P_c(x) = P_c(\text{CO}_2) + P_1x + P_2x^2 \quad , \quad (22)$$

$$T_c(x) = T_c(\text{CO}_2) + T_1x + T_2x^2 \quad , \quad (23)$$

определяем коэффициенты:  $P_1=225,71$  МПа,  $P_2 = -1257,6$  МПа ,  $T_1=1517,55$  К, и  $T_2 = -8928,33$  К.

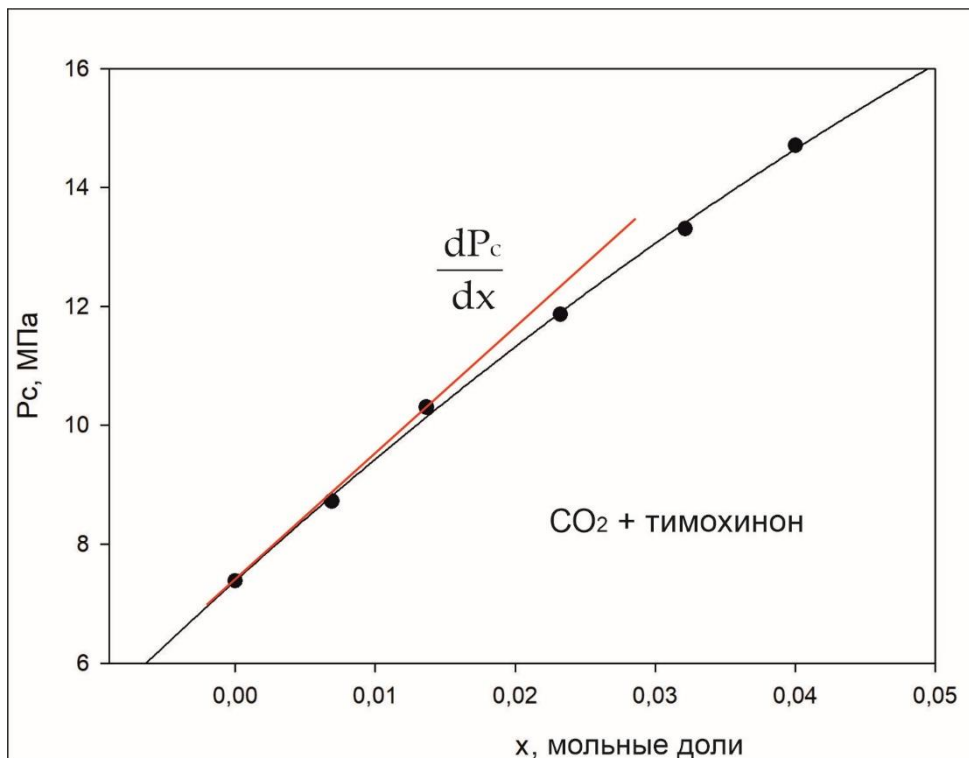


Рисунок 46 –  $P_c - x$  диаграмма (критическая линия) системы CO<sub>2</sub>+ timoхинон вблизи КТ чистого CO<sub>2</sub>

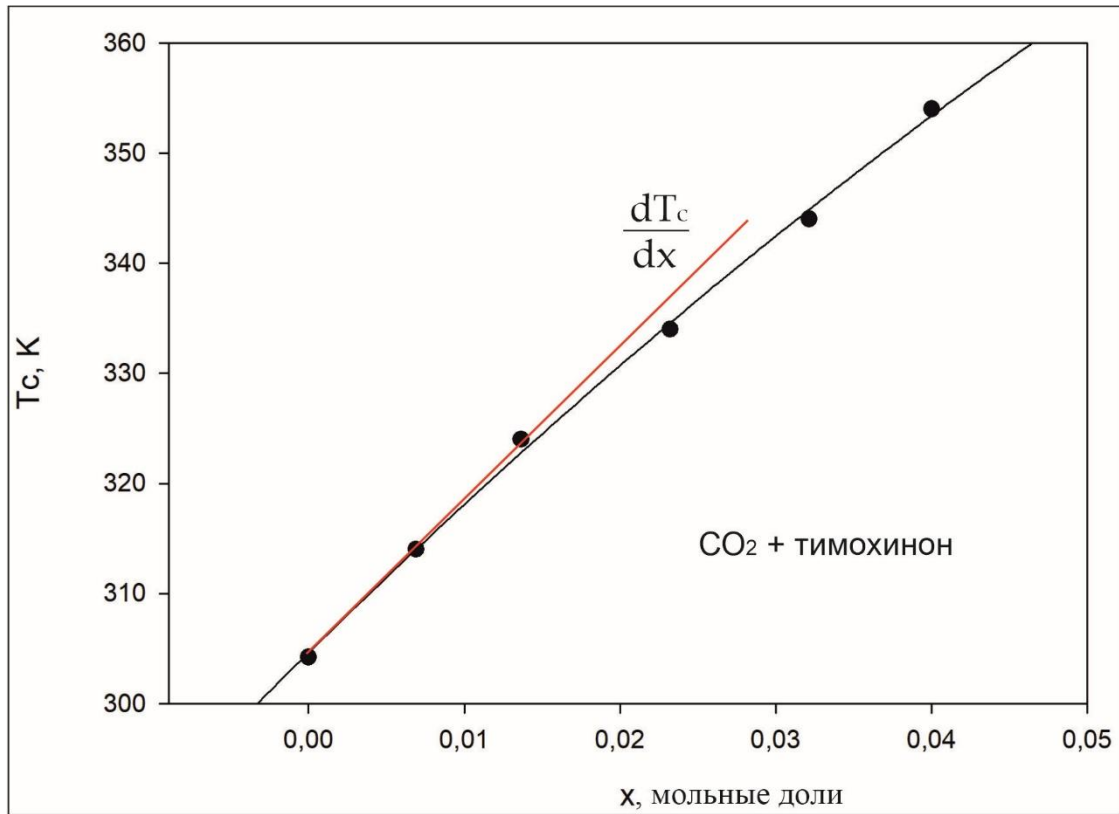


Рисунок 47 –  $T_c - x$  диаграмма (критическая линия) системы  $\text{CO}_2 + \text{тимохинон}$  вблизи КТ чистого  $\text{CO}_2$

Используя рассчитанные значения производных критических линий  $P_c(x)$  и  $T_c(x)$  из уравнений (22) и (23), первые члены ( $P_c(\text{CO}_2)$ ) и  $T_c(\text{CO}_2)$  будут равны нулю и при  $x \rightarrow 0$  члены  $P_2x^2$  и  $T_2x^2$  также будет пренебрежимо малы и ими можно пренебречь. Остаются только члены  $P_1$  и  $T_1$ ,

следовательно

$$\left(\frac{dP_c}{dx}\right)_{vcTc} = 225,71 \text{ МПа},$$

$$\left(\frac{dT_c}{dx}\right)_{vcTc} = 1517,55 \text{ К},$$

$$\left(\frac{dP_s}{dT}\right)_{схс}^c - \text{известная и постоянная величина для } \text{CO}_2, \text{ которая равна } 0,1712$$

МПа/К (рисунок 48).

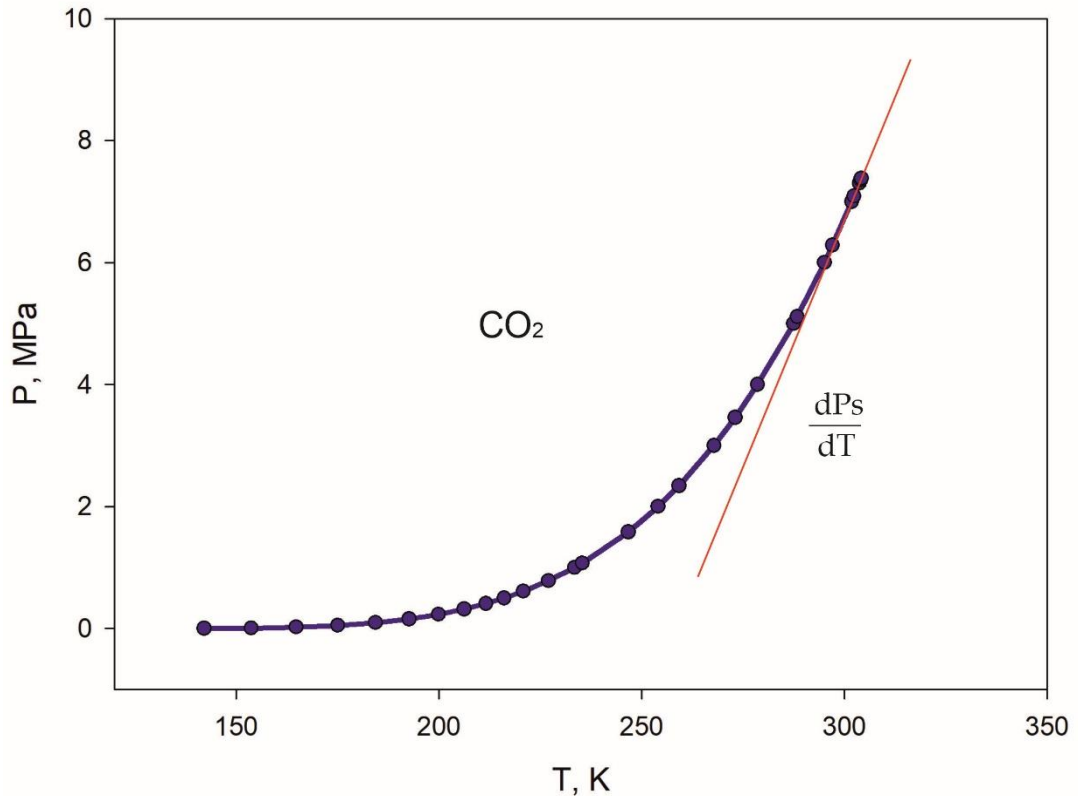


Рисунок 48 – Наклон кривой насыщения паров углекислого газа в критической точке [28]

Таким образом, все элементы уравнения (20) нам известны, что позволяет рассчитать параметр Кричевского.

$$\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{V_c T_c}^{\infty} = 225,71 - 0,1712 * 1517,55 = -34,09 \text{ МПа.}$$

Аналогичным образом, на основании начальных наклонов критических параметров бинарных систем  $\text{CO}_2$  +  $\alpha$ -пинен,  $\text{CO}_2$  + камфора,  $\text{CO}_2$  + пулегон,  $\text{CO}_2$  + линалоол и  $\text{CO}_2$  + терпинеол (таблицы 15–19) были рассчитаны параметры Кричевского для каждой смеси; полученные значения приведены в таблице 20.

Таблицы 15 – Критические параметры бинарной системы CO<sub>2</sub>+ $\alpha$ -пинен в области КТ CO<sub>2</sub>

$x$ , $\alpha$ -пинен (мол. доли)	$P_c$ , МПа	$T_c$ , К
0	7,34	304,0
0,013	8,35	314,0
0,032	9,53	324,0
0,065	11,04	334,0
0,091	12,51	344,0

Таблицы 16 – Критические параметры бинарной системы CO<sub>2</sub>+камфора в области КТ CO<sub>2</sub>

$x$ , камфора (мол. доли)	$P_c$ , МПа	$T_c$ , К
0	7,35	304,0
0,011	8,62	314,0
0,037	10,38	324,0
0,060	12,23	334,0
0,078	13,95	344,0

Таблица 17 – Критические параметры бинарной системы CO<sub>2</sub> + пулегон в области КТ CO<sub>2</sub>

$x$ , пулегон (мол. доли)	$P_c$ , МПа	$T_c$ , К
0	7,35	304,0
0,008	8,84	314,0
0,022	10,71	324,0
0,032	12,51	334,0
0,043	14,13	344,0

Таблицы 18 – Критические параметры бинарной системы CO<sub>2</sub>+ линалоол в области КТ CO<sub>2</sub>

$x$ , линалоол (мол. доли)	$P_c$ , МПа	$T_c$ , К
0	7,37	304,0
0,011	8,84	314,0
0,038	10,9	324,0
0,054	12,8	334,0
0,066	14,5	344,0

Таблицы 19 – Критические параметры бинарной системы CO<sub>2</sub>+ терпинеол в области КТ CO<sub>2</sub>

$x$ , терпинеол (мол. доли)	$P_c$ , МПа	$T_c$ , К
0	7,36	304,0
0,013	8,996	314,0
0,028	11,1	324,0
0,043	12,97	334,0
0,055	14,69	344,0

Таблица 20 – Параметр Кричевского для исследуемых веществ, где для

$$\text{чистого CO}_2 \left( \frac{dP_c}{dT} \right)_{схс}^c = 0,1712 \text{ МПа [28]}$$

Вещества	$\left( \frac{dP_c}{dx} \right)_{VcTc}^c$ , МПа	$\left( \frac{dT_c}{dx} \right)_{VcTc}^c$ , К	$\left( \frac{\partial P}{\partial x} \right)_{VcTc}^\infty$ , МПа
CO <sub>2</sub> +тимохинон	225,71	1517,55	-34,09
CO <sub>2</sub> + α-пинен	64,52	614,63	-40,71
CO <sub>2</sub> +камфора	74,42	516,17	-13,95
CO <sub>2</sub> +пулегон	149,70	886,22	-2,03
CO <sub>2</sub> +линалоол	76,46	434,94	2,00
CO <sub>2</sub> +терпинеол	129,39	689,29	11,38

Исследуемые вещества разделились на две группы (аналогично результатам при построении критических линий, см. рисунок 38) – с положительным и отрицательным значениями параметра Кричевского. Исходя из определения данного параметра, можно сделать вывод, что в системах CO<sub>2</sub> + α-пинен, CO<sub>2</sub> + тимохинон, CO<sub>2</sub> + камфора и CO<sub>2</sub> + пулегон взаимодействие между молекулами носит характер притяжения. Это означает, что экстракция указанных соединений сверхкритическим диоксидом углерода должна протекать более эффективно.

Исследуемые вещества разделились на 2 группы (как и при построении критических линий-рисунок 38) с положительным и отрицательным знаками параметра Кричевского. Исходя из определения параметра Кричевского можно сказать, что молекулы систем CO<sub>2</sub> +α-пинен, CO<sub>2</sub> +тимохинон, CO<sub>2</sub> +камфора, CO<sub>2</sub> +пулегон притягиваются, то есть, экстракция углекислым газом перечисленных веществ будет проходить эффективнее, а молекулы CO<sub>2</sub>

+линалоола и  $\text{CO}_2$  + терпинеол отталкиваются от молекул  $\text{CO}_2$ , то есть, экстракция данных веществ будет проходить хуже ( $\text{CO}_2$  в критическом состоянии не подходящий растворитель для этих компонентов).

Таким образом, параметр Кричевского позволяет анализировать свойства БРР вблизи критической точки и может быть использован как критерий выбора сверхкритического растворителя для экстракции целевых веществ.

#### 4.6 Расчет парциального мольного объема для систем $\text{CO}_2$ + ВРП

Одним из ключевых фундаментальных свойств смесей БРР является парциальный мольный объем ( $\bar{V}_2^\infty$ ) растворённого вещества вблизи критической точки чистого растворителя, который тесно связан с аномально высокой сжимаемостью в критической области [243, 252, 163, 164, 172]. Парциальный мольный объем играет важную роль в определении растворимости веществ вблизи критической точкой, где происходит резкое аномальное увеличение  $\bar{V}_2^\infty$  из-за расходимости изотермической сжимаемости, подчиняющейся скейлинговому степенному закону  $K_T \propto (T - T_C)^{-\gamma} \rightarrow \infty$ . Учитывая это, значение парциального мольного объема имеет важное значение для процессов экстракции и сепарации биологически активных веществ в сверхкритической среде.

Часто в практике применяется расчет парциального мольного объема  $\bar{V}_i$  ( $i=1, 2$ ), через наклон,  $(\partial V_m / \partial x)_{P,T}$ , по линии  $V_m - x$  зависимости вдоль изотермы-изобары по формулам [163, 164, 171, 243, 252, 253, 254]

$$\bar{V}_1 = V_m - x \left( \frac{\partial V_m}{\partial x} \right)_{P,T}, \quad \bar{V}_2 = V_m + (1 - x) \left( \frac{\partial V_m}{\partial x} \right)_{P,T}, \quad (24)$$

Особый интерес представляет поведение  $(\partial V_m / \partial x)_{P,T}$  вдоль критической изотермы – изобары, где данная величина имеет расходимость при  $x \rightarrow 0$ . В наших исследованиях парциальный мольный объем для систем  $\text{CO}_2$ +ВРП ( $\alpha$ -пинен, тимохинон, камфора, пулегон, линалоола терпинеол) был рассчитан

через параметр Кричевского,  $\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{TcVc}^{\infty}$  при бесконечном разбавлении, используя известное соотношение [160, 250, 255 – 258]

$$\bar{V}_2^{\infty} = \rho_0^{-1} \left[ K_T \left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{TcVc}^{\infty} + 1 \right] \quad (25)$$

где  $K_T$  - изотермическая сжимаемость чистого растворителя ( $\text{CO}_2$ ),  $\rho_0$  - плотность чистого растворителя ( $\text{CO}_2$ ),  $\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{TcVc}^{\infty}$  – параметр Кричевского.

Как видно из уравнении (25), вблизи критической температуры диоксида углерода парциальный мольный объём стремится к бесконечности (как положительной, так и отрицательной). Это свойство проявляется независимо от физико-химических характеристик взаимодействующих веществ, поскольку изотермическая сжимаемость всех чистых веществ вблизи критической точки стремится к бесконечности (универсальное свойство). Однако парциальный мольный объём имеет сильную зависимость от температуры и может быть использован в качестве критерия оценки растворимости веществ. Исходя из этого были проведены расчёты зависимости  $\bar{V}_2^{\infty}$  от температуры вблизи критической точки чистого растворителя (диоксида углерода) при температурах 306, 308, 310 и 312 К на примере системы  $\text{CO}_2$ +timoхинон (рисунок 49).

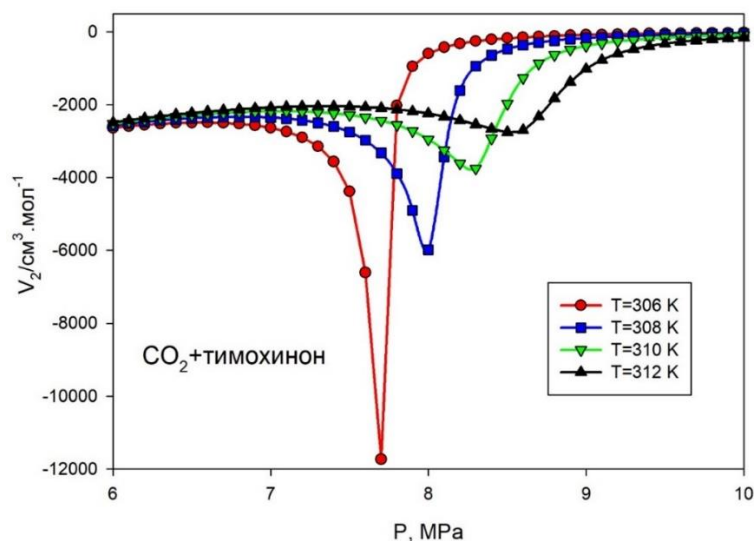


Рисунок 49 – Парциальный мольный объём системы  $\text{CO}_2$ +timoхинон вдоль сверхкритических изотерм 306, 308, 310 и 312 К

Результаты показали, что парциальный мольный объём системы аномально резко снижается (отрицательно расходится) вблизи критической температуры углекислого газа, что объясняется интенсивными флуктуациями плотности при приближении к критической точке. При увеличении температуры (удалении от критической точки) данный эффект ослабевает.

На рисунке 50 показаны результаты расчётов, позволяющие сопоставить значения парциальных мольных объёмов для бинарных систем на основе диоксида углерода ( $\text{CO}_2$ ) и модельных компонентов:  $\alpha$ -пинена, тимохинона, камфоры, пулегона, линалоола и терпинеола. Все данные получены для фиксированной температуры 308 К, соответствующей сверхкритическим условиям растворителя.

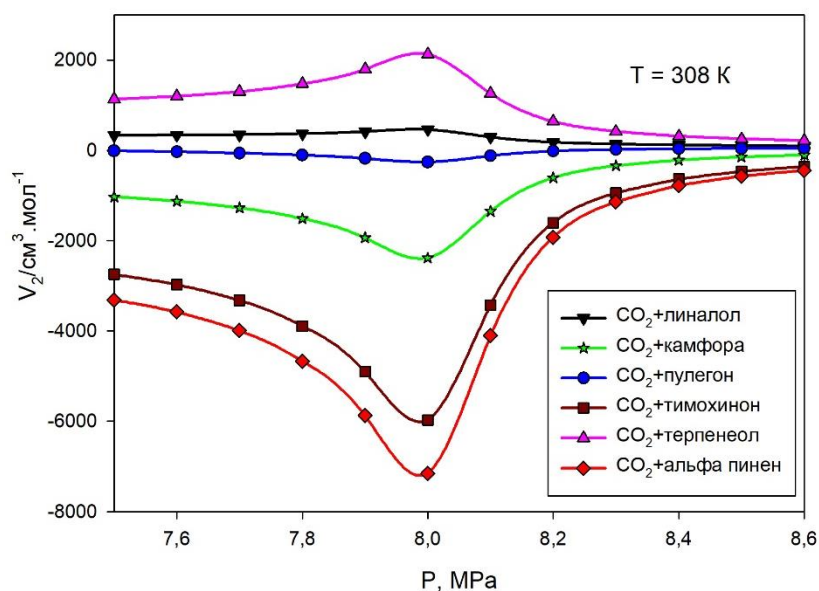


Рисунок 50 – Парциальные мольные объемы как функция давления для модельных систем вдоль фиксированной сверхкритической изотермы  $T=308$  К

Таким образом, по аналогии с параметром Кричевского, отрицательные значения парциального мольного объёма для систем  $\text{CO}_2$  +  $\alpha$ -пинен,  $\text{CO}_2$  + тимохинон,  $\text{CO}_2$  + камфора и  $\text{CO}_2$  + пулегон указывают на хорошую растворимость этих веществ в сверхкритическом диоксиде углерода. Напротив, положительные значения парциального мольного объёма для систем  $\text{CO}_2$  + линалоол и  $\text{CO}_2$  + терпинеол свидетельствуют о том, что сверхкритический  $\text{CO}_2$  является менее подходящим экстрагентом для данных

компонентов. В целом, чем меньше парциальный мольный объём растворённого вещества, тем выше его растворимость в сверхкритическом диоксиде углерода.

#### Выводы по главе 4

1. Определены критические линии  $T_c - x$ ,  $P_c - x$ ,  $P_c - T_c$  в проекциях и изотермическое фазовое равновесие ( $P-T-x-y$ ) и ( $P - T$ ) диаграммы для системы  $\text{CO}_2 + \text{ВРП}$ .

2. Установлено, что увеличение концентрации растворённого вещества в сверхкритическом флюиде повышает вероятность перехода системы в двухфазную область, что является негативным фактором для СК  $\text{CO}_2$  экстракции.

3. Выявлена взаимосвязь изобарной теплоёмкости ( $C_p$ ) системы  $\text{CO}_2 + \text{timoхинон}$  с изменением давления, температуры и концентрации при  $x \rightarrow 0$ . Установлено, что увеличение доли растворённого вещества вызывает существенное уменьшение теплоёмкости в критической области смеси и приводит к смещению критических параметров в сторону более высоких температур и давлений. При стремлении концентрации растворённого вещества к нулю, теплоемкость ( $C_p$ ) стремится к бесконечности. Линия максимумов теплоемкости ( $C_p$ ) в зависимости от  $T-P-x$  (линия Видома) определяет оптимум экстракционного процесса.

4. Из данных критических линий вычислены значения параметра Кричевского для бинарных смесей  $\text{CO}_2$  с модельными веществами растительного происхождения. Для бинарных систем  $\text{CO}_2$  с  $\alpha$ -пиненом, тимохиноном, камфорой и пулегоном значение параметра оказалось отрицательным, что свидетельствует о преобладании межмолекулярных взаимодействий притяжения между компонентами. В то же время для систем  $\text{CO}_2 + \text{линалоол}$  и  $\text{CO}_2 + \text{терпинеол}$  получены положительные значения параметра, что указывает на взаимодействия отталкивающего характера между компонентами. Иными словами, параметр Кричевского может рассматриваться как критерий выбора сверхкритического растворителя для

прогнозирования потенциальной эффективности процесса экстракции, а также как один из базовых параметров при разработке интеллектуальных систем поддержки принятия решений (искусственного интеллекта).

5. Получены новые данные по поведению парциальных мольных объемов для систем  $\text{CO}_2$ +ВРП вблизи и в сверхкритических условиях чистого растворителя, с учётом изменения давления в сверхкритических изотермах. Выявлены особенности их поведения, такие как положительная или отрицательная расходимость в зависимости от растворимости ВРП в сверхкритическом  $\text{CO}_2$ . Для систем  $\text{CO}_2$ + $\alpha$ -пинен,  $\text{CO}_2$ +timoхинон,  $\text{CO}_2$ +камфора,  $\text{CO}_2$ +пулегон наблюдается снижение парциального мольного объема вблизи критической точки углекислого газа, тогда как для систем  $\text{CO}_2$ +линалоол и  $\text{CO}_2$ +терпинеол – его увеличение. С приближением к критической точке углекислого газа парциальный мольный объём ( $\bar{V}_2^\infty$ ) стремится к  $\pm$  бесконечности в зависимости от природы растворяемого вещества.

## ГЛАВА 5 ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНЫХ СВОЙСТВ СИСТЕМ СК-CO<sub>2</sub>+ВРП

### 5.1 Определение прямых и полных корреляционных интегралов

Киквуд и Буфф [259] получили связь параметра Кричевского с интегралами полной (ИПОКФ) и прямой (ИПРКФ) корреляционных функций (см. также [160, 161, 256, 255, 260 – 265]), и возможность влияния растворенных молекул на структуру сверхкритического растворителя. Это имеет фундаментально важное значение для науки и практических приложений (сверхкритической флюидной технологии). Фундаментальность концепции параметра Кричевского состоит в том, что он связан с микроструктурными свойствами БРР вблизи критического и в сверхкритическом состояниях и отражает микроскопическую перестройку структуры (плотности) критического растворителя, содержащего растворённое вещество, по отношению к плотности растворителя в идеальном растворе. Согласно основным положениям флуктуационной теории БРР растворов, величина  $(1-C_{12}^{\infty})$ , известная как обобщённый параметр Кричевского [266], является прямым теоретическим следствием данной модели [259, 264, 267]

$$1-C_{ij}^{\infty} = \frac{G_{12}^{\infty}}{1+G_{11}}+1 \quad (26)$$

где  $G_{ij} = \rho \int_0^{\infty} (g_{ij}^{\infty} - 1) 4\pi r^2 dr$  пространственный (безразмерный) интеграл от полной корреляционной функции, который определяется через радиальную функцию распределения (РФР)  $g_{ij}^{\infty}$ ;  $C_{ij}$  – интеграл от полной корреляционной функции  $c_{ij}(r)$ , введенный О’Коннелом [268].

Величины  $C_{12}$  и  $H_{12}$ , соответствующие прямому и полному корреляционным интегралам, определяются из

$$C_{12} = \int c_{12}(r) dr, H_{12} = \int h_{12}(r) dr, \quad (27)$$

где  $c_{12}(r)$  - прямая корреляционная функция, а  $h_{12}(r) = g_{12}(r) - 1$  – полная корреляционные функции для взаимодействующих молекул растворителя (1) и растворенного веществ (2),  $g_{12}(r)$  – РФР.

Поведение парциального мольного объёма, а также размеры кластеров стремятся к плюсу или минусу бесконечности, подобно изотермической сжимаемости (см. выше). Расходимость  $G_{12}$  обусловлен критической дальнедействующей частью функции распределения  $g_{ij}(r)$  (рисунок 51) [269].

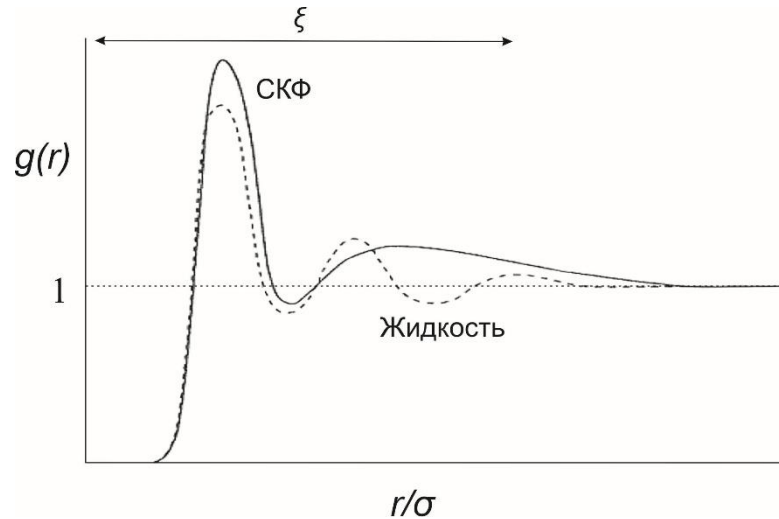


Рисунок 51 – Осциляционно-затухающее поведение сверхкритического флюида (сплошная линия) и осциляционное поведение жидкости (пунктирная линия)

Левент Сенгерс показала, что интеграл полной корреляционной функции связан с параметром Кричевского  $\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{TV}$  соотношением [252]

$$\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{TV} = RT\rho\{(1-x)(C_{11} - C_{12}) - x(C_{12} - C_{22})\}. \quad (28)$$

Это уравнение позволяет вычислять параметр Кричевского через корреляционные интегралы ( $C_{11}$  и  $C_{12}$ ) или, наоборот, определять их из этого параметра.

Для БРР парциальный мольный объем и параметр Кричевского могут быть использованы для расчета прямого  $C_{12}$  и полного  $H_{12}$  корреляционных интегралов для выявления локальных микроскопических эффектах вблизи критической точки и выражаются следующим образом [267, 270, 271]

$$-C_{12} = \frac{\bar{V}_2^\infty}{K_T RT \rho} - \frac{1}{\rho}, \quad (29)$$

$$\bar{V}_2^\infty = V + (H_{11} + H_{12}), \quad (30)$$

$$-C_{12} = \frac{1}{RT \rho^2} \left[ J + \frac{1}{K_T} \right] - \frac{1}{\rho}. \quad (31)$$

Поскольку в критической точке изотермическая сжимаемость ( $K_T$ ) стремиться к бесконечности, то прямой корреляционный интеграл можно записать следующим образом

$$-C_{12} = \frac{1}{RT_c \rho_c^2} J_c - \frac{1}{\rho_c}, \quad (32)$$

$J_c = (\partial P / \partial x)_{T_c V_c}^\infty$  (параметр Кричевского конечна в критической точке). Иными словами, прямой корреляционный интеграл ( $C_{12}$ ) содержит полную информацию о макроскопических взаимодействиях частиц вблизи критической точки, а также об изменениях плотности на малых расстояниях в окрестности молекулы растворителя (в данном случае диоксида углерода) и молекул ВРП. Согласно уравнению (32), при отрицательном значении прямого корреляционного интеграла  $C_{12}$  молекулы диоксида углерода и ВРП притягиваются, в то время как при положительном значении наблюдается обратная закономерность.

Интегралы прямой ( $C_{12}$ ) и полный ( $H_{12}$ ) корреляционной функций связаны через уравнение Орнштейна-Церника и имеют следующий вид

$$H_{12} = C_{12} + \rho C_{12} H_{11}, \quad (33)$$

где

$$-H_{12} = -K_T J - 1 + K_T R T \rho$$

или

$$-H_{12} = \bar{V}_2^\infty / V. \quad (34)$$

Также существует зависимость параметра Кричевского от полного корреляционного интеграла, которая выражается в следующей форме [272].

$$\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{TV}^\infty = \rho(H_{11} - H_{12})/K_T \quad (35)$$

где  $K_T$  изотермическая сжимаемость,  $\rho$  – плотность чистого растворителя. А прямой корреляционный интеграл  $C_{12}$  для взаимодействующих молекул (углекислого газа и ВРП) связан с параметром Кричевского соотношением [267, 273, 274]

$$\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{TV}^\infty = RT \rho^2 (C_{11} - C_{12}). \quad (36).$$

Расчеты  $C_{12}$  по уравнению (31) на примере системы  $\text{CO}_2$ + тимохинон демонстрируют, что прямой корреляционный интеграл слабо зависит от температуры (рисунок 52), но сильно зависит от природы вещества (рисунок 53) тогда как полный корреляционный ( $H_{12}$ ) интеграл, рассчитанный из соотношения (38) демонстрирует сильную связь от температуры (рисунок 54) и от природы вещества (рисунок 55).

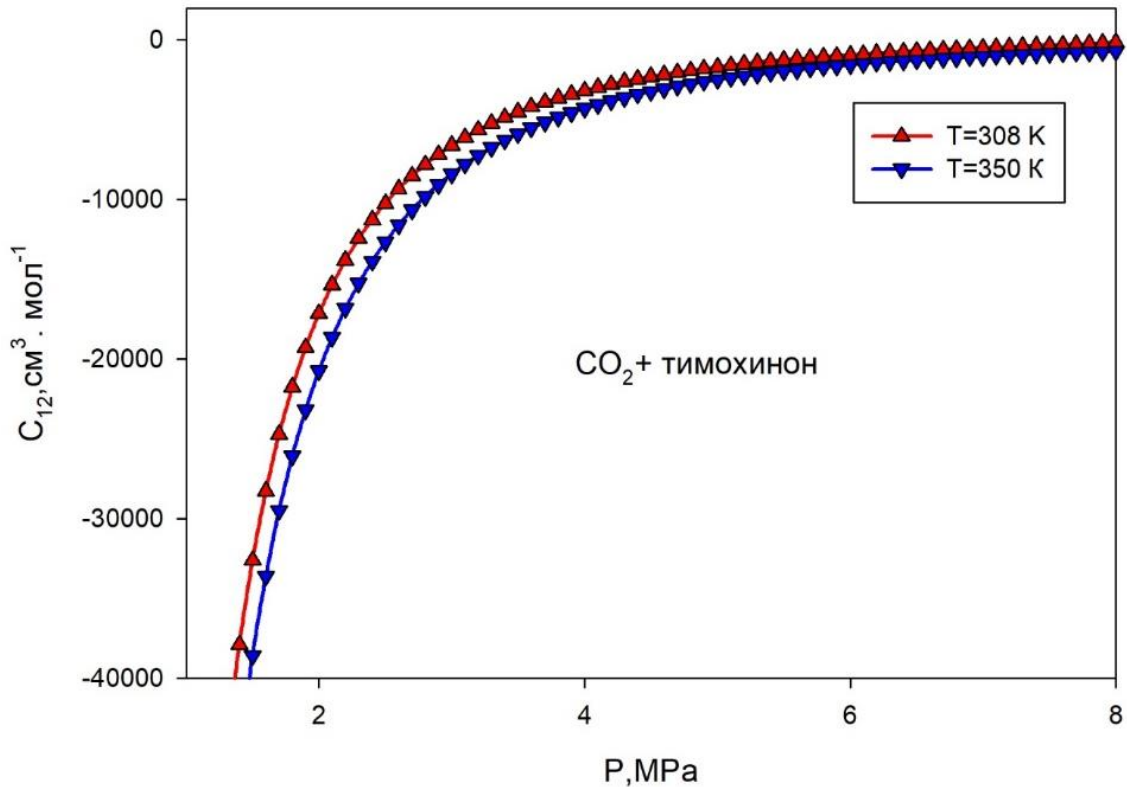


Рисунок 52 – Прямой корреляционный интеграл ( $C_{12}$ ) системы  $\text{CO}_2$ +тимохинон вдоль сверхкритических изотерм 308 К и 350 К как функция от давления

С увеличением температуры системы значение полного корреляционного интеграла ( $H_{12}$ ) уменьшается, что означает ослабевание взаимодействия между молекулами растворителя и растворенного вещества, следовательно, и экстракционной способности сверхкритического растворителя.

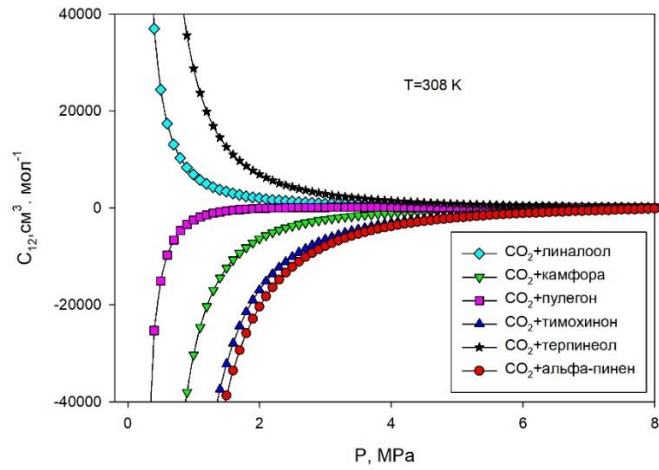


Рисунок 53 – Прямой корреляционный интеграл ( $C_{12}$ ) для разных систем при постоянной температуре (сверхкритической изотерме) 308 К как функция от давления

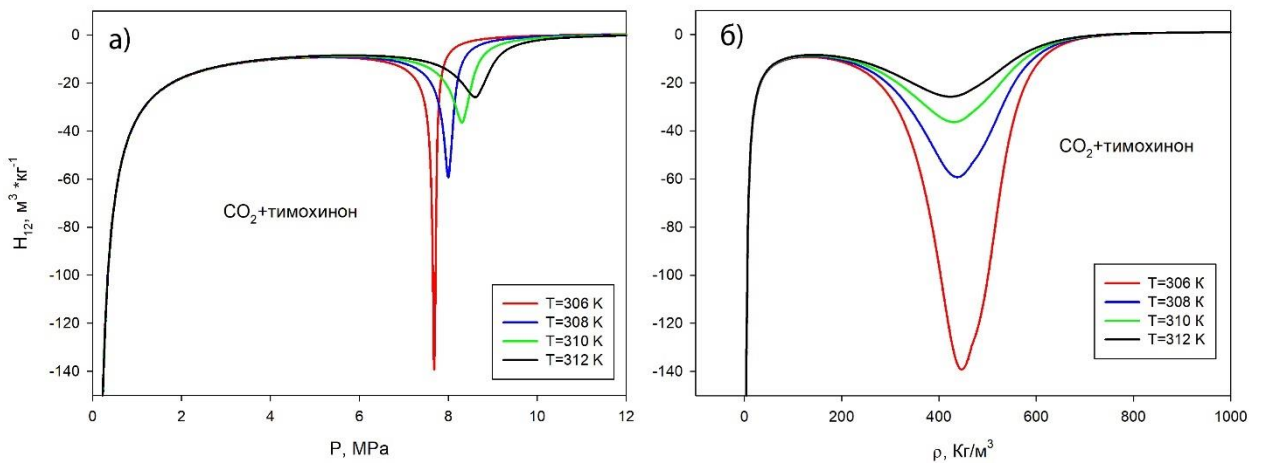


Рисунок 54 – Полный корреляционный интеграл ( $H_{12}$ ) системы  $\text{CO}_2$ +timoхинон вдоль сверхкритических изотерм 306, 308, 310 и 312 К как функции от давления (а) и плотности (б)

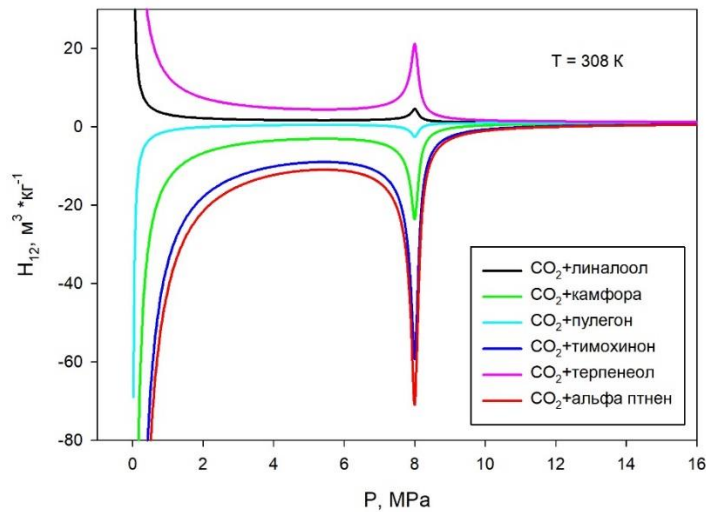


Рисунок 55 – Полный корреляционный интеграл ( $H_{12}$ ) для разных систем по фиксированной температур 308 К как функция от давления

Влияние взаимодействий между разнородными молекулами на термодинамическое поведение бинарных систем в БРР может быть рассчитано с использованием соотношений (32) и (33) через разность прямых корреляционных интегралов для однородных пар молекул растворителя ( $C_{11}$ ) и разнородных пар «растворитель–растворённое вещество» ( $C_{12}$ ). Аналогично, разность полных корреляционных интегралов для однородных пар молекул растворителя ( $H_{11}$ ) и разнородных пар ( $H_{12}$ ) может быть вычислена по тем же принципам [271].

Зависимость разности прямых корреляционных интегралов ( $C_{11} - C_{12}$ ) от давления показывает, что с увеличением значения параметра Кричевского соответствующая кривая более плавно приближается к нулю. Знак параметра Кричевского определяет характер взаимодействия (притяжение или отталкивание) между молекулами сверхкритического растворителя и растворённого вещества (рисунок 56). В случае ( $C_{11} - C_{12}$ ) < 0 преобладают силы притяжения, тогда как при ( $C_{11} - C_{12}$ ) > 0 – силы отталкивания.

В отличие от прямого корреляционного интеграла, полный корреляционный интеграл характеризуется наличием максимумов или минимумов (в зависимости от природы вещества) вблизи КТ растворителя (рисунок 57). Взаимодействие молекул углекислого газа с ВРП также может быть описано с использованием значений полных корреляционных интегралов.

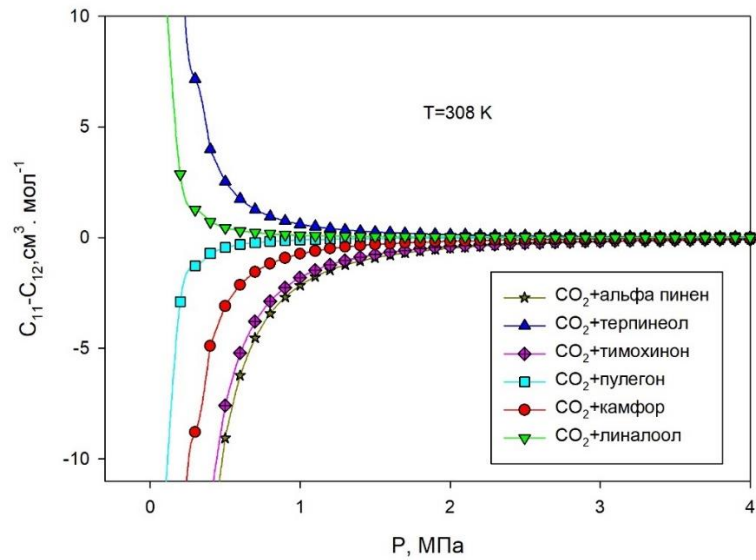


Рисунок 56 – Зависимость разности прямых ( $C_{11} - C_{12}$ ) корреляционных функций от давления для БРР при фиксированной сверхкритической изотерме 308 К как функция от давления

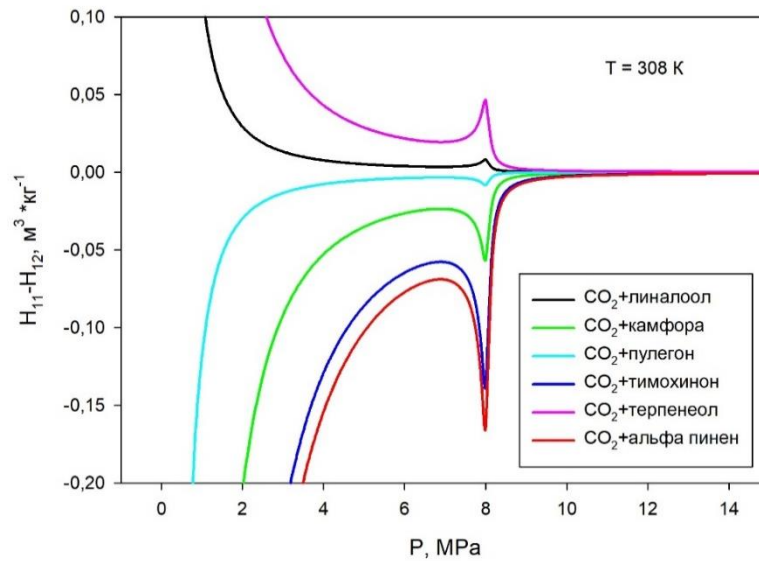


Рисунок 57 – Зависимость разности полных ( $H_{11} - H_{12}$ ) корреляционных функций от давления для БРР при фиксированной сверхкритической изотерме 308 К

Значение прямого корреляционного интеграла в критической точке диоксида углерода не проявляет никаких особенностей. Полный корреляционный интеграл в этой точке, в зависимости от природы растворенного ВРП, может принимать как положительные, так и отрицательные значения. Предложенный подход, как будет показано ниже, позволяет прогнозировать микроскопические параметры, включая потенциал

межмолекулярных взаимодействий, для любых систем «сверхкритический флюид + ВРП» вблизи критической и в сверхкритической области параметров состояния, а также оптимизировать процессы сверхкритической экстракции растительного сырья. Это, в свою очередь, создаёт предпосылки для стандартизации технологии получения чистых биологически активных веществ методом сверхкритической флюидной экстракции.

## 5.2 Структурные свойства СК бинарных смесей вблизи КТ чистого растворителя. Определение размеров кластеров

Параметр Кричевского позволяет получить прямую информацию о микроскопическом поведении и потенциале межмолекулярных взаимодействий систем на основе поведения критических линий смесей. Из проведённых выше исследований видно, что взаимодействие компонентов изменяет структуру и плотность сверхкритического диоксида углерода вокруг растворённых молекул ВРП. Вблизи критической точки диоксида углерода эффект проявляется наиболее ярко из-за интенсивных флуктуаций плотности. Для количественного описания структуры БРР существует параметр, который позволяет определить избыточное количество молекул сверхкритического углекислого газа в окрестности растворённой молекулы ВРП, и выражается следующим образом:

$$N_{exc}^{\infty} = N_{12} - N_{11}, \quad (37)$$

где  $N_{12}$  и  $N_{11}$  – размеры кластеров, или, иными словами, координационные числа первой сольватационной оболочки для разнородных ( $\text{CO}_2 + \text{ВРП}$ ) и однородных (углекислого газа) молекул, которые определяются следующими соотношениями:

$$N_{12} = 4\pi\rho \int_0^{R_{shell}} g_{12}(r)r^2 dr, \quad (38)$$

$$N_{11} = 4\pi\rho \int_0^{R_{shell}} g_{11}(r)r^2 dr, \quad (39)$$

где  $g_{ij}(r)$  – радиальная функция распределения.

Таким образом значение структурного параметра  $N_{exc}^{\infty}$  можно рассчитать из следующей формулы

$$N_{exc}^{\infty} = 4\pi\rho \int_0^{R_{shell}} [g_{12}(r) - g_{11}(r)] r^2 dr. \quad (40)$$

Параметр Кричевского также может быть использован для определения избыточного числа молекул диоксида углерода, которые окружают молекулу растворённого ВРП, по сравнению с плотностью в системе, состоящей только из чистого диоксида углерода. Это выражается следующим уравнением [267, 275].

$$N_{exc}^{\infty} = -K_T \left( \frac{\partial P}{\partial x} \right)_{TV}^{\infty}, \quad (41)$$

Схематически величины  $N_{11}$ ,  $N_{22}$  и  $N_{12}$  могут быть представлены как показано на рисунке 58. Если рассмотреть сферу радиусом  $R$  вокруг одной центральной молекулы чистого диоксида углерода, содержащей  $N_{11}$  молекул, а затем заменить центральную молекулу  $\text{CO}_2$  молекулой ВРП, то молекулы углекислого газа, в зависимости от знака параметра Кричевского, будут либо вытесняться (рисунок 58, область  $N_{12+}$ ), либо концентрироваться (рисунок 58, область  $N_{12-}$ ) вокруг введённой новой молекулы ВРП, образуя сольватационную оболочку радиусом  $R$ .

В случае внесения в сферу  $N_{11}$  с молекулами диоксида углерода молекулы ВРП, обладающего отрицательным значением параметра Кричевского, они притягиваются, увеличивая их плотность в пределах сферы с радиусом  $R$  и образуя сольватационную поверхность (рисунок 58, область  $N_{12-}$ ).

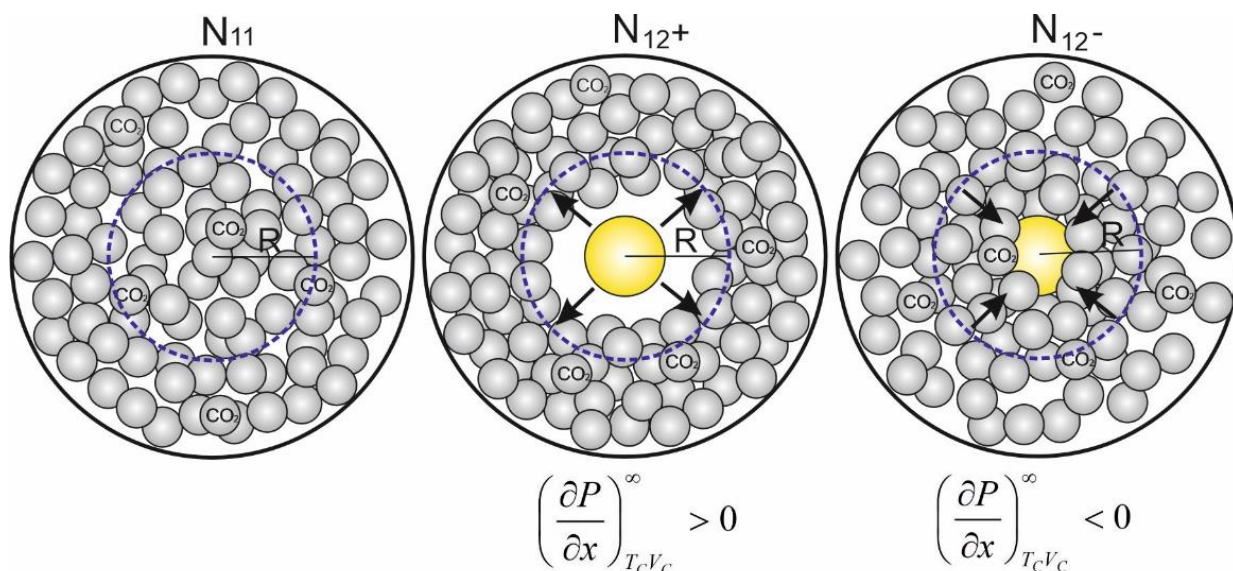


Рисунок 58 – Схематическое изображение изменения числа молекул диоксида углерода вокруг молекул ВРП

В случае внесения в сферу  $N_{11}$  с молекулами диоксида углерода молекулы ВРП, обладающего положительным значением параметра Кричевского, они отталкиваются друг от друга, разряжая плотность в пределах сферы с радиусом  $R$  (рисунок 58, область  $N_{12+}$ ). Величина сольватационной поверхности пропорциональна значению параметра Кричевского.

Зависимость избыточного числа молекул углекислого газа вблизи рассматриваемых модельных молекул растительного происхождения, рассчитанная из уравнения (41) по фиксированной сверхкритической изотерме 308 К, показана на рисунке 59. Для бинарных систем с отрицательным значением параметра Кричевского ( $\text{CO}_2 + \alpha$ -пинен,  $\text{CO}_2 +$  тимохинон,  $\text{CO}_2 +$  камфора,  $\text{CO}_2 +$  пулегон) наблюдается увеличение плотности диоксида углерода вблизи растворённой молекулы ВРП ( $N_{exc}^{\infty} = N_{11} - N_{12+}) > 0$ . Следовательно, чем больше значение избыточного числа молекул растворителя вблизи растворенного вещества, тем процесс сверхкритической экстракции будет протекать более эффективно. Обратная зависимость наблюдается для систем с положительным значением параметра Кричевского ( $\text{CO}_2 +$  линалоол,  $\text{CO}_2 +$  терпинеол), где фиксируется уменьшение

плотности диоксида углерода вблизи внесённой (растворённой) молекулы ( $N_{exc}^{\infty} = N_{11} - N_{12^+} < 0$ ).

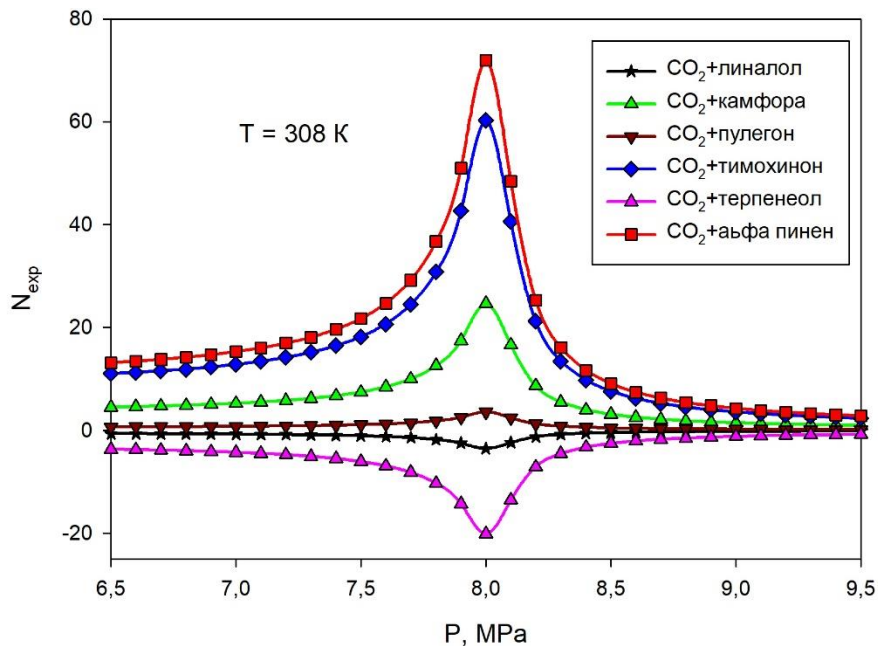


Рисунок 59 – Размеры кластеров для исследуемых бинарных систем по сверхкритической изотерме 308 К как функция от давления

Помимо зависимости размеров кластеров ( $N_{exc}^{\infty}$ ) от природы растворенного в  $CO_2$  вещества, была также определена температурная зависимость как функция давления на примере системы « $CO_2$ +тимохинон». На рисунке 60 приведены кривые, рассчитанные из уравнения (41), описывающие зависимость избыточного числа молекул углекислого газа вблизи молекулы тимохинона в кластере  $N_{exc}^{\infty}$  по сверхкритическим изотермам 306, 308, 310 и 312 К в зависимости от давления. Для данной системы избыточное количество молекул растворителя в пределе бесконечного разбавления имеет положительное значение, и наблюдается прямая зависимость  $N_{exc}^{\infty}$  от температуры: чем ближе температура бинарной системы к критической точке, тем больше молекул диоксида углерода собирается вокруг молекулы тимохинона. Следовательно, удаление от критической точки существенно ухудшает процесс сверхкритической флюидной экстракции.

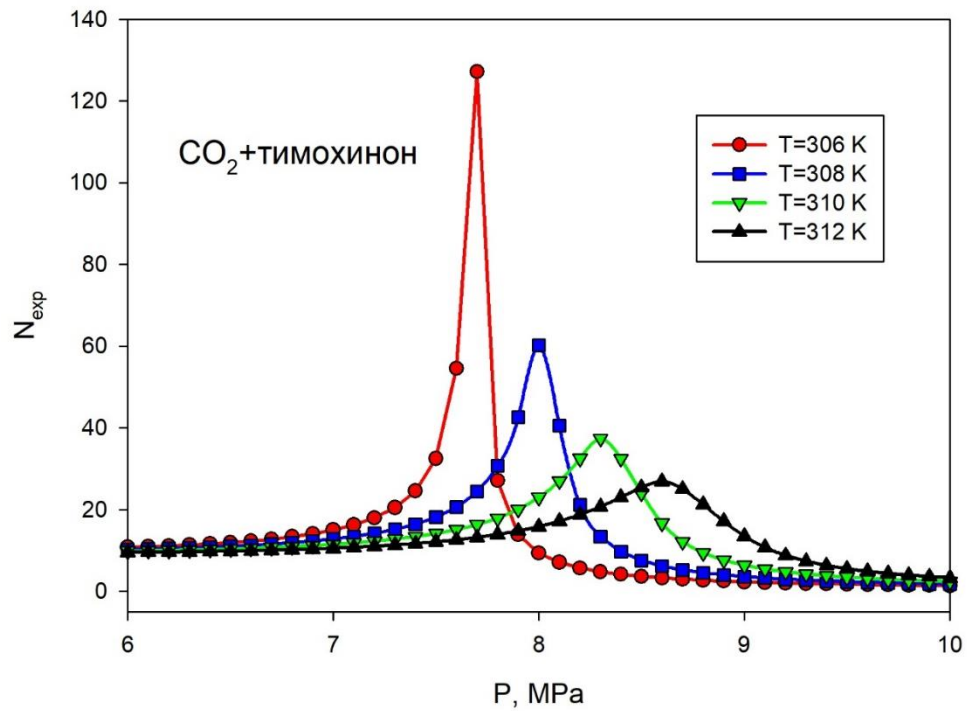


Рисунок 60 – Зависимость размеров кластеров  $N_{exc}^{\infty}$  для системы  $\text{CO}_2$  + тимохинон от давления по изотермам сверхкритическим 306 К, 308 К, 310 К и 312 К

Согласно классификации Левента-Сенгерса [162] и Дебинидетти-Мохаммада [257], бинарные смеси  $\text{CO}_2$  +  $\alpha$ -пинен,  $\text{CO}_2$  + тимохинон,  $\text{CO}_2$  + камфора,  $\text{CO}_2$  + пулегон относятся к "притягивающим" системам для которых  $\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{TcVc}^{\infty} < 0$ ,  $\bar{V}_2^{\infty} \rightarrow -\infty$  и  $N_{exc}^{\infty} \rightarrow +\infty$ , т.е., расходимость  $\bar{V}_2^{\infty}$  и  $N_{exc}^{\infty}$ , подчиняются правилу  $(-, +)$ , в то время как  $\text{CO}_2$  + линалоол и  $\text{CO}_2$  + терпинеол классифицируются как "отталкивающие", для которых  $\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{TcVc}^{\infty} > 0$ ,  $\bar{V}_2^{\infty} \rightarrow +\infty$  и  $N_{exc}^{\infty} \rightarrow -\infty$ , т.е., в этом случае расходимость  $\bar{V}_2^{\infty}$  и  $N_{exc}^{\infty}$ , подчиняются правилу  $(+, -)$ .

### Выводы по главе 5

1. Результаты исследования показали, что когда значения прямого корреляционного интеграла меньше нуля ( $C_{12} < 0$ ), молекулы сверхкритического растворителя и экстрагируемого вещества притягиваются, в то время как при значении больше нуля ( $C_{12} > 0$ ) происходит их отталкивание.

Изменение температуры оказывает минимальное влияние на значение прямого корреляционного интеграла.

2. Полный корреляционный интеграл ( $H_{12}$ ) для системы «CO<sub>2</sub> + ВРП» демонстрирует сильную зависимость как от термодинамических параметров системы, так и от природы вещества, и может быть использован для характеристики системы. Высокие значения  $H_{12}$  свидетельствуют о более сильном взаимодействии молекул диоксида углерода и ВРП в смеси, что может проявляться как в виде притяжения, так и отталкивания.

3. Количественный анализ избыточного числа молекул ( $N_{exc}^{\infty}$ ) в кластерах для систем CO<sub>2</sub> + ВРП показал, что в смесях с отрицательным значением параметра Кричевского наблюдается увеличение числа молекул растворителя вокруг растворённого вещества (например, CO<sub>2</sub> +  $\alpha$ -пинен, CO<sub>2</sub> + тимохинон, CO<sub>2</sub> + камфора, CO<sub>2</sub> + пулегон). Для смесей CO<sub>2</sub> + линалоол и CO<sub>2</sub> + терпинеол наблюдается обратная тенденция.

4. Для системы CO<sub>2</sub> + тимохинон установлено увеличение размеров кластеров ( $N_{exc}^{\infty}$ ) с ростом температуры: чем ближе температура системы к критической точке растворителя, тем больше молекул растворителя окружает молекулу тимохинона, что указывает на повышение эффективности процесса сверхкритической экстракции.

5. Путём расчёта прямых ( $C_{12}$ ) и полных ( $H_{12}$ ) корреляционных функций, а также размеров кластеров ( $N_{exc}^{\infty}$ ), получены данные о перераспределении молекул сверхкритического растворителя вокруг молекул растворённого вещества. Эти результаты значительно углубляют наши понимания природы процессов вблизи и сверхкритического состояния бинарных систем и открывают новые возможности для оптимизации процессов сверхкритической экстракции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Определены фазовые равновесия и построены критические линии в  $(T_c-x, P_c-x, P_c-T_c)$  проекциях бинарных систем  $\text{CO}_2 + \text{ВРП}$ . Установлено, что увеличение концентрации растворённого компонента смещает положение критических линий и повышает вероятность перехода системы в двухфазную область. Для системы  $\text{CO}_2 + \text{тимохинон}$  выявлена зависимость изобарной теплоёмкости от параметров состояния и определена линия максимумов  $C_p$  (линия Видома), отражающая особенности флуктуационной структуры (переход от «жидкоподобного» к «газоподобному» состоянию) системы в сверхкритической области.

2) Показано, что знак и величина параметра Кричевского для систем  $\text{CO}_2 + \text{исследованные компоненты}$  коррелируют с характером межмолекулярных взаимодействий молекул СК растворителя и растворяемого вещества и растворимостью вещества в сверхкритическом флюиде. Обоснована возможность использования параметра Кричевского в качестве термодинамического критерия оценки растворяющей способности сверхкритического  $\text{CO}_2$ .

3) Установлено, что парциальные мольные объёмы компонентов растительного происхождения в системе  $\text{CO}_2$  демонстрируют аномальное поведение вблизи критической точки чистого растворителя. Характер и знак отклонений  $\bar{V}_2^\infty$  определяются природой растворённого вещества и отражают степень специфических взаимодействий в растворе. По мере удаления от критической точки влияние флуктуационных эффектов ослабевает.

4) Показано, что структурные характеристики сверхкритических растворов (корреляционные интегралы  $C_{12}$ ,  $H_{12}$  и размеры кластеров  $N_{exc}^\infty$ ) чувствительны к природе растворённого компонента и параметрам состояния. В сверхкритической области наблюдается изменение локальной координации молекул  $\text{CO}_2$  вокруг растворённого вещества, что отражает перестройку микроструктуры сверхкритического раствора и изменение характера

межмолекулярных взаимодействий молекул растворителя и растворяемого вещества.

5) Установлено, что повышение давления при сверхкритической экстракции на основе  $\text{CO}_2$  приводит к смещению состава экстракта в сторону соединений с большей молекулярной массой. Показано, что данный эффект обусловлен изменением плотности и растворяющей способности сверхкритического флюида, а также влиянием растворённого вещества на критические параметры системы  $\text{CO}_2$  + ВПР. Подтверждена возможность извлечения термолабильных соединений без их термической деструкции в условиях сверхкритического состояния растворителя.

б) Установлено, что модификация сверхкритического  $\text{CO}_2$  соразтворителями (этанол, ацетон) изменяет характер межмолекулярных взаимодействий в системе и приводит к увеличению выхода жирных кислот из микроводорослей *Nannochloropsis salina* по сравнению с экстракцией чистым  $\text{CO}_2$  и жидкостной экстракцией. Повышение эффективности связано с увеличением полярности флюида и усилением специфических взаимодействий с целевыми компонентами.

### **Рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования диссертационной работы**

В процессе работы над диссертацией были получены новые результаты, которые открывают возможности для дальнейших исследований:

- определить параметр Кричевского для модельных веществ, используя в качестве растворителя другие сверхкритические флюиды, и провести сравнительный анализ с результатами, полученными в данной работе;

- определить энергию взаимодействия веществ (микроскопические параметры модельной потенциальной функции), используя полученные значения параметра Кричевского;

- Исследовать поведение линий максимумов  $C_p$  (линии Видома) в  $PTx$ -проекции в зависимости от свойств вещества для повышения точности

прогнозирования поведения смеси в сверхкритической области параметров состояния;

- определить зависимость ширины «плато»  $P$ - $T$ - $x$ - $y$  диаграммы фазового равновесия бинарной системы от природы вещества.

Полученные в работе данные и предложенный подход к расчёту характера взаимодействия веществ вблизи и в сверхкритической области состояния могут быть использованы при дальнейшем исследовании процессов экстракции, а также при проектировании экстракционного оборудования и сепараторов чистых веществ. Результаты могут стать основой для создания базы данных и интеллектуальных систем подбора сверхкритического растворителя и оптимизации сверхкритических экстракционных процессов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Mushtaq, S. Natural products as reservoirs of novel therapeutic agents / S. Mushtaq, B.H. Abbasi, B. Uzair, R. Abbasi // EXCLI journal. – 2018. – Т. 17. – С. 420-451.
2. Jones, W.P. Extraction of plant secondary metabolites / W. P. Jones, A. D. Kinghorn // Natural products isolation. – 2012. – С. 341-366.
3. Алиев, А.М. Сверхкритическая CO<sub>2</sub>-экстракция из растительного сырья / А.М. Алиев, Г.К. Раджабов, Г.К. Степанов // Материалы Международной конференции «Фазовые переходы, критические и нелинейные явления в конденсированных средах». 2010. г. Махачкала. – С. 351-354.
4. Бражкин, В.В. Линия Френкеля и сверхкритические технологии / В.В. Бражкин, А.Г. Ляпин, В.Н. Рыжов, К. Траченко, Ю.Д. Фомин, Е.Н. Циок // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2014. – Т. 9. – №. 2. – С. 40-50.
5. Shagurin, A. Widom Line in Supercritical Water in Terms of Changes in Local Structure: Theoretical Perspective / A. Shagurin, F.A. Miannay, M.G. Kiselev, P. Jedlovszky, F. Affouard, A. Idrissi // The Journal of Physical Chemistry Letters. – 2024. – Т. 15. – №. 22. – С. 5831-5837.
6. Zhang, W. A new criterion for vanishing points of Widom lines of CO<sub>2</sub>/natural gas mixture: Application to pipeline and compressor units in CCUS / W. Zhang, X. Kang, X. Gao, Y. Li // International Journal of Greenhouse Gas Control. – 2024. – Т. 135. – С. 104139.
7. Chaachouay, N. Use of plants as medicines and aromatics by indigenous communities of Morocco: pharmacognosy, ecology and conservation / N. Chaachouay, A. Azeroual, M.K.A. Ansari, L. Zidane // Plants as medicine and aromatics. – CRC Press, –2023. – С. 33-44.
8. Okigbo, R.N. Advances in selected medicinal and aromatic plants indigenous to Africa / R.N. Okigbo, C.L. Anuagasi, J.E. Amadi // Journal of medicinal plants Research. – 2009. – Т. 3. – №. 2. – С. 86-95.

9. Ansari, M. K. The concept and status of medicinal and aromatic plants: history, pharmacognosy, ecology, and conservation / M.K.A. Ansari, M. Iqbal, N. Chaachouay, A.A. Ansari, G. Owens // *Plants as medicine and aromatics*. – CRC Press, 2023. – С. 129-144.

10. Зилфикаров, И.Н. Обработка лекарственного растительного сырья сжиженными газами и сверхкритическими флюидами/ И.Н. Зилфикаров, В.А. Челомбитько, А.М. Алиев; под редакцией проф. Челомбитько В.А. – Пятигорск: Типография «ООО «Рекламно-информационное агентство на «КМВ», 2007. – 244 с.

11. Ponphaiboon, J. Advances in natural product extraction techniques, electrospun fiber fabrication, and the integration of experimental design: a comprehensive review / J. Ponphaiboon, W. Krongrava, W.W. Aung, N. Chinatankul, S. Limmatvapirat, C. Limmatvapirat // *Molecules*. – 2023. – Т. 28. – №. 13. – С. 5163.

12. Zhang, Q.W. Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review / Q.W. Zhang, L.G. Lin, W.C. Ye // *Chinese medicine*. – 2018. – Т. 13. – С. 1-26.

13. Newman, D.J. Natural products as sources of new drugs over the period 1981–2002 / D.J. Newman, G.M. Cragg, K.M. Snader // *Journal of natural products*. – 2003. – Т. 66. – №. 7. – С. 1022-1037.

14. Koehn, F.E. The evolving role of natural products in drug discovery / F.E. Koehn, G.T. Carter // *Nature reviews Drug discovery*. – 2005. – Т. 4. – №. 3. – С. 206-220.

15. Fowler, M.W. Plants, medicines and man / M. W. Fowler // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. – 2006. – Т. 86. – №. 12. – С. 1797-1804

16. Commoner, B. Why Synthetics Are Harmful / B. Commoner // *Hospital Practice*. – 1974. – Т. 9. – №. 8. – С. 145-146.

17. Schnarr, L. Flavonoids as benign substitutes for more harmful synthetic chemicals-effects of flavonoids and their transformation products on algae / L.

Schnarr, O. Olsson, S. Ohls, J. Webersinn, T. Mauch, K. Kümmerer // Sustainable Chemistry and Pharmacy. – 2024. – Т. 38. – С. 101473.

18. Binoj, J.S. Characterization of discarded fruit waste as substitute for harmful synthetic fiber-reinforced polymer composites / J.S. Binoj, R. E. Raj, S.A. Hassan, M. Mariatti, S. Siengchin, M.R. Sanjay // Journal of Materials Science. – 2020. – Т. 55. – С. 8513-8525.

19. Manning, L. Dietary supplements, harm associated with synthetic adulterants and potential governance solutions / L. Manning, M. Bieniek, A. Kowalska, R. Ward // Crime, Law and Social Change. – 2022. – Т. 78. – №. 5. – С. 507-533.

20. Alegbe, E.O. A review of history, properties, classification, applications and challenges of natural and synthetic dyes / E.O. Alegbe, T.O. Uthman // Heliyon. – 2024. –Т. 10. – С. e33646

21. Eckhardt, J. Commercial Determinants of Noncommunicable Diseases in the WHO European Region. / J. Eckhardt. – Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe, 2024. – 139 с. Режим доступа <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289061162>. Дата последнего обновления: 12.06.2024 г.

22. Pironon, S. The global distribution of plants used by humans / S. Pironon, I. Ondo, M. Diazgranados, R. Allkin, A.C. Baquero, R. Cámara-Leret, C. Canteiro, Z. Dennehy-Carr, R. Govaerts, S. Hargreaves, A.J. Hudson //Science. – 2024. – Т. 383. – №. 6680. – С. 293-297.

23. Yuan, H. The traditional medicine and modern medicine from natural products / H. Yuan, Q. Ma, L. Ye, G. Piao // Molecules. – 2016. – Т. 21. – №. 5. – С. 559.

24. Ивахнов, А.Д. Исследование масла брусники, получаемого экстракцией сверхкритическим диоксидом углерода / А.Д. Ивахнов, Т.Э. Скребец, М.В. Богданов, К.Г. Боголицын, Е.Д. Тремзина //Химия растительного сырья. – 2013. – №. 4. – С. 65-69.

25. Дадашев, М.Н. Способ получения биологически активных веществ из лузги гречихи / М.Н. Дадашев, А.М. Алиев, Р.А. Рустамов, Р.З. Гасанов // Патент РФ № 2222995 от 10.02.2004.
26. Юркин, В.Г. Теоретические основы использования околокритического состояния вещества для целей извлечения, разделения и концентрирования. Пути околокритической сверхэкстракции / В.Г. Юркин // Успехи химии. – 1995. – Т. 64. – № 3. – С. 237-250.
27. Смит, Р. Сверхкритическая флюидная хроматография / Р. Смита. – М.: Мир, 1991. – 280 с.
28. Lemmon, E.W. NIST standard reference database 23: reference fluid thermodynamic and transport properties-REFPROP, Version 10.0, National Institute of Standards and Technology/ E.W. Lemmon, M.L. Huber, M.O. McLinden //Standard Reference Data Program. –Gaithersburg, – 2018.
29. Кричевский, И.Р. Термодинамика критически бесконечно разбавленных растворов / И.Р. Кричевский. – М.: Химия, 1975, 120 с.
30. Мифтахова, Л.Х. Исследование свойств термодинамических систем и процесса получения биодизельного топлива трансэтерификацией рапсового масла в среде этанола в сверхкритических флюидных условиях: дис. ...канд. тех. наук / Мифтахова Лина Хатыповна. – Казань, 2015. – 195 с.
31. Пономарев, В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В.Д. Пономарев. – М.: Медицина, 1976. – 203 с.
32. Рубчевская, Л.П. Биологически активные вещества углекислотных и пропан-бутановых экстрактов древесной зелени / Л.П. Рубчевская, Л.Н. Журавлева // Российский химический журнал. – 2004. – Т. 48. – №. 3. – С. 80-83.
33. Nikolai, P. Supercritical CO<sub>2</sub>: Properties and technological applications-a review / P. Nikolai, B. Rabiyyat, A. Aslan, A. Ilmutdin // Journal of Thermal Science. – 2019. – Т. 28. – С. 394-430.

34. Savage, P.E. Reactions at supercritical conditions: applications and fundamentals / P.E. Savage, S. Gopalan, T.I. Mizan, C.J. Martino, E.E. Brock // *AIChE Journal*. – 1995. – Т. 41. – №. 7. – С. 1723-1778.
35. Kaupp, G. Reactions in supercritical carbon dioxide / G. Kaupp // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1994. – Т. 33. – №. 14. – С. 1452-1455.
36. Clifford, A.A. Reactions in supercritical fluids / A.A. Clifford // *Supercritical fluids: fundamentals for application*. – Dordrecht: Springer Netherlands, 1994. – С. 449-479.
37. Xu, Y. Chemistry in supercritical fluids for the synthesis of metal nanomaterials / Y. Xu, V. Musumeci, C. Aymonier // *Reaction Chemistry & Engineering*. – 2019. – Т. 4. – №. 12. – С. 2030-2054.
38. Herrero, M. Supercritical fluid extraction: Recent advances and applications / M. Herrero, J.A. Mendiola, A. Cifuentes, E. Ibanez // *Journal of Chromatography a*. – 2010. – Т. 1217. – №. 16. – С. 2495-2511.
39. Алиев, А.М., Степанов Г.В. Способ получения эфирного масла из шалфея лекарственного / А.М. Алиев, Г.В. Степанов // Патент РФ № 2360953 от 10.07.2009.
40. Yousefi, M. Supercritical fluid extraction of pesticides and insecticides from food samples and plant materials / M. Yousefi, M. Rahimi-Nasrabadi, S. Mirsadeghi, S. M. Pourmortazavi // *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. – 2021. – Т. 51. – №. 5. – С. 482-501.
41. Pearce, K.L. Supercritical fluid extraction of pesticide residues from strawberries / K.L. Pearce, V.C. Trenerry, S. Were // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 1997. – Т. 45. – №. 1. – С. 153-157.
42. Knez, Ž. Industrial applications of supercritical fluids: A review / Ž. Knez, E. Markočič, M. Leitgeb, M. Primožič, M. K. Hrnčič, M. Škerget // *Energy*. – 2014. – Т. 77. – С. 235-243.

43. Sunarso, J. Decontamination of hazardous substances from solid matrices and liquids using supercritical fluids extraction: a review / J. Sunarso, S. Ismadji // *Journal of hazardous materials*. – 2009. – Т. 161. – №. 1. – С. 1-20.

44. Алиев, А.М. Зависимость компонентного состава сверхкритического CO<sub>2</sub> экстракта *Nigella sativa* L. от почвенно-климатических условий произрастания / А.М. Алиев, И.М. Абдулагатов, М.И. Гаджиев, А.Д. Хабибов // Тезисы докладов IX Научно-практической конференции «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (с международным участием). 2017. г. Сочи. – С. 187-188.

45. Алиев, А.М. Анализ экстрактов шалфея, полученных сверхкритической углекислотной экстракцией / А.М. Алиев, И.Н. Зилфикаров, Г.В. Степанов, З.А. Гусейнова // *Химия растительного сырья*. – 2009. – №. 1. – С. 97-102.

46. Ивахнов, А.Д. Сверхкритическая флюидная экстракция хлорофиллов и каротиноидов *Laminaria digitata* / А.Д. Ивахнов, Т.Э. Скребец, К.Г. Боголицын // *Химия растительного сырья*. – 2014. – №. 4. – С. 177-182.

47. Aliev, A.M. The Dependence of the Component Composition of the Extract of *Satureja hortensis* L. on the Pressure of the Process of Supercritical CO<sub>2</sub> Extraction / A.M. Aliev, G. K. Radzhabov // *Russian Journal of Physical Chemistry B*. – 2022. – Т. 16. – №. 8. – С. 1402-1408.

48. Гумеров, Ф.М. Суб- и сверхкритические флюиды в процессах переработки полимеров / Ф.М. Гумеров, А.Н. Сабирзянов, Г.И. Гумерова. – Казань: Изд-во «ФЭН», 2000. – 328 с

49. Aliev, A.M. The study of microalgae *Nannochloropsis salina* fatty acid composition of the extracts using different techniques. SCF vs conventional extraction / A.M. Aliev, I.M. Abdulagatov // *Journal of Molecular Liquids*. – 2017. – Т. 239. – С. 96-100.

50. Aliev, A.M. The Investigation on supercritical fluid extraction and separation of biologically active substances of *Hippophae rhamnoides* and grape

seeds / A.M. Aliev, R.Z. Gasanov // 6<sup>th</sup> International Symposium on Supercritical Fluids. 2003. г. Версаль (Франция). – С. 177-181.

51. Kiselev, S.B. Generalized corresponding states model for bulk and interfacial properties in pure fluids and fluid mixtures / S.B. Kiselev, J.F. Ely // The Journal of chemical physics. – 2003. – Т. 119. – №. 16. – С. 8645-8662.

52. Kiselev, S.B. An improved parametric crossover model for the thermodynamic properties of fluids in the critical region / S.B. Kiselev, J.V. Sengers // International journal of thermophysics. – 1993. – Т. 14. – С. 1-32.

53. Kiselev, S.B. Simplified crossover SAFT equation of state for pure fluids and fluid mixtures / S.B. Kiselev, J.F. Ely // Fluid Phase Equilibria. – 2000. – Т. 174. – №. 1-2. – С. 93-113.

54. Kiselev, S.B. Equation of state and thermodynamic properties of pure D<sub>2</sub>O and D<sub>2</sub>O+ H<sub>2</sub>O mixtures in and beyond the critical region / S.B. Kiselev, I.M. Abdulagatov, A.H. Harvey // International journal of thermophysics. – 1999. – Т. 20. – С. 563-588.

55. Kiselev, S.B. Equation of state and thermodynamic properties of pure toluene and dilute aqueous toluene solutions in the critical and supercritical regions / S.B. Kiselev, J.F. Ely, I.M. Abdulagatov, A.R. Bazaev, J.W. Magee // Industrial & engineering chemistry research. – 2002. – Т. 41. – №. 5. – С. 1000-1016.

56. Kiselev, S.B. Transport properties of carbon dioxide+ ethane and methane+ ethane mixtures in the extended critical region / S.B. Kiselev, M.L. Huber // Fluid phase equilibria. – 1998. – Т. 142. – №. 1-2. – С. 253-280.

57. Абдулагатов, А.И. Кроссоверное уравнение состояния и микроструктурные свойства бесконечно разбавленных растворов вблизи критической точки чистого растворителя / А.И. Абдулагатов, Г.В. Степанов, И.М. Абдулагатов // Журнал структурной химии. – 2001. – Т. 48. – С. 585-597.

58. Anisimov, M.A. Crossover approach to global critical phenomena in fluids / M.A. Anisimov, S.B. Kiselev, J.V. Sengers, S. Tang // Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. – 1992. – Т. 188. – №. 4. – С. 487-525.

59. Aliev, A.M. The dynamics of the supercritical extraction / A.M. Aliev, R.Z. Gasanov, I.A. Nevruzov // 6<sup>th</sup> International Symposium on Supercritical Fluids. 2003. г. Версаль (Франция). С. 623-624.
60. Teja, A.S. The correlation and prediction of critical states of mixtures using a corresponding states principle. In: Chemical Engineering at Supercritical Conditions / A.S. Teja, R. L. Smith: Paulitis M.E., Gray R.D., Penninger T., Davidson P. (Eds.). – Michigan: Ann Arbor Science. 1983. – 543 с.
61. Van Konynenburg, P.H. Critical lines and phase equilibria in binary van der Waals mixtures / P.H. Van Konynenburg, R.L. Scott // Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences. – 1980. – Т. 298. – №. 1442. – С. 495-540.
62. Pelissetto, A. Critical phenomena and renormalization-group theory / A. Pelissetto, E. Vicari // Physics Reports. – 2002. – Т. 368. – №. 6. – С. 549-727.
63. Fisher, M.E. The shape of the van der Waals loop and universal critical amplitude ratios / M.E. Fisher, S. Zinn // Journal of Physics A: Mathematical and General. – 1998. – Т. 31. – №. 37. – С. L629.
64. Nicoll, J.F. Crossover functions by renormalization-group matching: three-loop results / J.F. Nicoll, P.C. Albright // Physical Review B. – 1985. – Т. 31. – №. 7. – С. 4576.
65. Bervillier, C. Estimate of a universal critical-amplitude ratio from its  $\varepsilon$  expansion up to  $\varepsilon^2$  / C. Bervillier // Physical Review B. – 1986. – Т. 34. – №. 11. – С. 8141.
66. Perkins, R.A. Simplified model for the critical thermal-conductivity enhancement in molecular fluids / R.A. Perkins, J.V. Sengers, I.M. Abdulagatov, M.L. Huber // International Journal of Thermophysics. – 2013. – Т. 34. – С. 191-212.
67. Sengers, J.V. Effects of critical fluctuations on the thermodynamic and transport properties of supercritical fluids / J.V. Sengers // Supercritical fluids: fundamentals for application. – Dordrecht: Springer Netherlands, 1994. – С. 231-271.

68. Sengers, J.V., Critical phenomena in classical fluids / J.V. Sengers, J.M. H.L. Sengers // *Progress in liquid Physics*. – 1978. – T. 4. – №. 1978. – C. 103-174.

69. Sengers, J.V. Transport properties of fluids near critical points / J.V. Sengers // *International journal of thermophysics*. – 1985. – T. 6. – C. 203-232.

70. Span, R. A new equation of state for carbon dioxide covering the fluid region from the triple-point temperature to 1100 K at pressures up to 800 MPa / R. Span, W. Wagner // *Journal of physical and chemical reference data*. – 1996. – T. 25. – №. 6. – C. 1509-1596.

71. Vesovic, V. The transport properties of carbon dioxide / V. Vesovic, W.A. Wakeham, G.A. Olchowy, J.V. Sengers, J.T.R. Watson, J. Millat // *Journal of physical and chemical reference data*. – 1990. – T. 19. – №. 3. – C. 763-808.

72. Fenghour, A. The viscosity of carbon dioxide / A. Fenghour, W.A. Wakeham, V. Vesovic // *Journal of physical and chemical reference data*. – 1998. – T. 27. – №. 1. – C. 31-44.

73. Kiselev, S.B., Enthalpies, excess volumes, and specific heats of critical and supercritical binary mixtures / S.B. Kiselev, J.C. Rainwater // *The Journal of chemical physics*. – 1998. – T. 109. – №. 2. – C. 643-657.

74. Kiselev, S.B. Prediction of the thermodynamic properties and the phase behavior of binary mixtures in the extended critical region / S.B. Kiselev // *Fluid Phase Equilibria*. – 1997. – T. 128. – №. 1-2. – C. 1-28.

75. Kiselev, S.B. Binary mixtures in and beyond the critical region: thermodynamic properties / S.B. Kiselev, J.C. Rainwater, M.L. Huber // *Fluid Phase Equilibria*. – 1998. – T. 150. – C. 469-478.

76. Horstmann, S. Experimental determination of the critical line for (carbon dioxide+ ethane) and calculation of various thermodynamic properties for (carbon dioxide+ n-alkane) using the PSRK model / S. Horstmann, K. Fischer, J. Gmehling, P. Kolář // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2000. – T. 32. – №. 4. – C. 451-464.

77. Ohgaki, K. Isothermal vapor-liquid equilibrium data for the ethane—carbon dioxide system at high pressures / K. Ohgaki, T. Katayama // *Fluid Phase Equilibria*. – 1977. – Т. 1. – №. 1. – С. 27-32.

78. Хазанова, И.Р. Жидкость-газ равновесие в системе этан-углекислый газ / И.Р. Хазанова, Л.С. Лесневская, А.В. Захарова // *Химическая. Промышленность*. – 1966. – Т 44. – С. 364-365.

79. Nagarajan, N. Equilibrium phase compositions, phase densities, and interfacial tensions for carbon dioxide+ hydrocarbon systems. 2. Carbon dioxide+ n-decane / N. Nagarajan, R.L. Robinson Jr // *Journal of Chemical and Engineering Data*. – 1986. – Т. 31. – №. 2. – С. 168-171.

80. Reamer, H.H. Phase Equilibria in Hydrocarbon Systems. Volumetric and Phase Behavior of the n-Decane-CO<sub>2</sub> System / H. H. Reamer, B. H. Sage // *Journal of Chemical and Engineering Data*. – 1963. – Т. 8. – №. 4. – С. 508-513.

81. Polikhronidi, N.G. Isochoric heat capacity of CO<sub>2</sub>+ n-decane mixtures in the critical region / N.G. Polikhronidi, R.G. Batyrova, I.M. Abdulagatov, G.V. Stepanov // *International journal of thermophysics*. – 2006. – Т. 27. – №. 3. – С. 729-759.

82. Polikhronidi, N.G. Isochoric heat capacity measurements for a CO<sub>2</sub>+ n-decane mixture in the near-critical and supercritical regions / N.G. Polikhronidi, R.G. Batyrova, I.M. Abdulagatov, J.W. Magee, G.V. Stepanov // *The Journal of supercritical fluids*. – 2005. – Т. 33. – №. 3. – С. 209-222.

83. Gurdial, G.G.S. Phase behavior of supercritical fluid-entrainer systems / G.G.S. Gurdial, N.R. Foster, S.L.J. Yun, K.D. Tilly. In: *Supercritical Fluid Engineering Sciences. Fundamentals and Applications*. ACS Symposium Ser. 514. – Washington, 1993, С. 34-45.

84. Shaver, R.D. An automated apparatus for equilibrium phase compositions, densities, and interfacial tensions: data for carbon dioxide+ decane / R.D. Shaver, R.L. Robinson Jr., K.A.M. Gasem // *Fluid phase equilibria*. – 2001. – Т. 179. – №. 1-2. – С. 43-66.

85. Gulari, E.S. Effect of critical phenomena on transport properties in the supercritical region. / E.S. Gulari, H. Saad, V.C. Bae; T.G. Squires and M.E. Paulaitis (Eds.), in *Supercritical Fluids. Chemical and Engineering Principles and Applications*. ACS Symp. Ser. 329. – Washington, 1987. C. 2-14.

86. Niesen, V.G. Critical locus, (vapor+ liquid) equilibria, and coexisting densities of (carbon dioxide+ propane) at temperatures from 311 K to 361 K / V.G. Niesen, J.C. Rainwater // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 1990. – T. 22. – №. 8. – C. 777-795.

87. Reamer, H.H. Phase equilibria in hydrocarbon systems. Volumetric and phase behavior of the propane-carbon dioxide system / H.H. Reamer, B.H. Sage, W.N. Lacey // *Industrial & Engineering Chemistry*. – 1951. – T. 43. – №. 11. – C. 2515-2520.

88. Mikšovský, J. Vapor-liquid equilibria in the CO<sub>2</sub>+propane and CO<sub>2</sub>+butane systems at high pressures / J. Mikšovský, I. Wichterle // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. – 1975. T. – 40. – C 360-365.

89. Roof, J.G. Critical loci of binary mixtures of propane with methane, carbon dioxide, and nitrogen / J.G. Roof, J.D. Baron // *Journal of Chemical and Engineering Data*. – 1967. – T. 12. – №. 3. – C. 292-293.

90. Lynch, J.J. The modified Leung-Griffiths model of vapor-liquid equilibrium: extended scaling and binary mixtures of dissimilar fluids / J.J. Lynch, J.C. Rainwater // *Fluid phase equilibria*. – 1992. – T. 75. – C. 23-37.

91. Poettmann, F.H. Phase behavior of binary carbon dioxide-paraffin systems / F.H. Poettmann, D.L. Katz // *Industrial & Engineering Chemistry*. – 1945. – T. 37. – №. 9. – C. 847-853.

92. Van Poolen, L.J. Critical temperatures, pressures, and densities for the mixtures CO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>, CO<sub>2</sub>-nC<sub>4</sub>H<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>, and C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>-nC<sub>4</sub>H<sub>10</sub> / L. J. Van Poolen, C. D. Holcomb // *Fluid phase equilibria*. – 1999. – T. 165. – №. 2. – C. 157-168.

93. Holcomb, C.D. Gas Processors Association / C.D. Holcomb, J.W. Magee, W.M. Haynes. Research Report RR-147, Technical Report, NIST. – Boulder, 1995.

94. Donnelly, H.G. Phase equilibria in the carbon dioxide–methane system / H.G. Donnelly, D.L. Katz // *Industrial & Engineering Chemistry*. – 1954. – T. 46. – №. 3. – C. 511-517.
95. Maduka, T.O. Phytochemistry, traditional applications, and pharmacology of *Thujopsis dolabrata* wood: A comprehensive review with emphasis on extraction techniques / T.O. Maduka, W.Qingyue, C.E. Enyoh, W.Wang // *Industrial Crops and Products*. – 2024. – T. 217. – C. 118822.
96. Girotra, P. Supercritical fluid technology: a promising approach in pharmaceutical research / P. Girotra, S.K. Singh, K. Nagpal // *Pharmaceutical development and technology*. – 2013. – T. 18. – №. 1. – C. 22-38.
97. Desfontaine, V. Supercritical fluid chromatography in pharmaceutical analysis / V. Desfontaine, D. Guillarme, E. Francotte, L. Nováková // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. – 2015. – T. 113. – C. 56-71.
98. Pereira, C.G. Supercritical fluid extraction of bioactive compounds: fundamentals, applications and economic perspectives / C.G. Pereira, M.A.A. Meireles // *Food and Bioprocess Technology*. – 2010. – T. 3. – C. 340-372.
99. Elvassore, N. Pharmaceutical processing with supercritical fluids / N. Elvassore, I. Kikic // *Industrial chemistry library*. – Elsevier, 2001. – T. 9. – C. 612-625.
100. West, C. Supercritical fluid chromatography is not (only) normal-phase chromatography / C. West // *Journal of Chromatography A*. – 2024. – T. 1713. – C. 464546.
101. Gere, D.R. Supercritical fluid chromatography / D.R. Gere // *Science*. – 1983. – T. 222. – №. 4621. – C. 253-259.
102. Taylor, L.T. Supercritical fluid chromatography for the 21st century / L.T. Taylor // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2009. – T. 47. – №. 3. – C. 566-573.
103. West, C. Current trends in supercritical fluid chromatography / C. West // *Analytical and bioanalytical chemistry*. – 2018. – T. 410. – C. 6441-6457.

104. Saito, M. History of supercritical fluid chromatography: instrumental development / M. Saito // *Journal of bioscience and bioengineering*. – 2013. – T. 115. – №. 6. – C. 590-599.
105. Raynor, M.W. Supercritical fluid chromatography and extraction in surface coatings analysis—review of representative applications / M.W. Raynor, K.D. Bartle // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 1993. – T. 6. – №. 1. – C. 39-49.
106. Guiochon, G. Fundamental challenges and opportunities for preparative supercritical fluid chromatography / G. Guiochon, A. Tarafder // *Journal of Chromatography A*. – 2011. – T. 1218. – №. 8. – C. 1037-1114.
107. Peyrin, E. Preparative supercritical fluid chromatography as green purification methodology / E. Peyrin, E. Lipka // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2024. – T. 171. – C. 117505.
108. Jung, B. Using supercritical CO<sub>2</sub> for alginate-fouled seawater reverse osmosis cleaning and for carbonate mineral production from concentrated brine / B. Jung, K. Park, Y. Kim, S. Han, S. Kim, D. Park, ... S. Lee // *Separation and Purification Technology*. – 2025. – T. 354. – C. 128627.
109. Mount, D.J. The technology behind cleaning with: supercritical fluids. (Wafer Cleaning) / D.J. Mount, L.B. Rothman, R.J. Robey, M.K. Ali // *Solid State Technology*. – 2002. – T. 45. – №. 7. – C. 103-106.
110. Brunner, G. Applications of supercritical fluids / G. Brunner // *Annual review of chemical and biomolecular engineering*. – 2010. – T. 1. – №. 1. – C. 321-342.
111. John, M. Supercritical fluid cleaning: fundamentals, technology and applications / John M., Samuel P.S. – Massachusetts: Noyes Publications., 1998. – 290 c.
112. Majdoub, S. Effect of pressure variation on the efficiency of supercritical fluid extraction of wild carrot (*Daucus carota* subsp. *maritimus*) extracts / S. Majdoub, R.E. Mokni, A.M. Aliev, A. Piras, S. Porcedda, S. Hammami // *Journal of Chromatography B*. – 2019. – T. 1125. – C. 121713.

113. Pavlova, P.L. Supercritical fluid application in the oil and gas industry: a comprehensive review / P.L. Pavlova, A.V. Minakov, D.V. Platonov, V.A. Zhigarev, D.V. Guzei // *Sustainability*. – 2022. – Т. 14. – №. 2. – С. 698.

114. Rudzinski, W.E. A review on extraction and identification of crude oil and related products using supercritical fluid technology / W.E. Rudzinski, T.M. Aminabhavi // *Energy & fuels*. – 2000. – Т. 14. – №. 2. – С. 464-475.

115. Wen, D. Supercritical fluids technology for clean biofuel production / D. Wen, H. Jiang, K. Zhang // *Progress in Natural science*. – 2009. – Т. 19. – №. 3. – С. 273-284.

116. Усманов, Р.А. Теплофизические свойства рабочих тел и технологические закономерности процессов получения биодизельного топлива и утилизации водных стоков, осуществляемых в сверхкритических флюидных условиях: дис. ...д-ра техн. наук / Усманов Рустем Айтуганович. – Казань, 2018. – 502 с.

117. Da Silva, R.P.F.F. Supercritical fluid extraction of bioactive compounds / R.P.F.F. Da Silva, T.A.P. Rocha-Santos, A.C. Duarte // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2016. – Т. 76. – С. 40-51.

118. Paulaitis, M.E. Supercritical fluid extraction / M. E. Paulaitis, V. J. Krukonis, R. T. Kurnik, R. C. Reid // *Reviews in Chemical Engineering*. – 1983. – Т. 1. – №. 2. – С. 179-250.

119. Reverchon, E. Supercritical fluid extraction and fractionation of natural matter / E. Reverchon, I. De Marco // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2006. – Т. 38. – №. 2. – С. 146-166.

120. Aman Mohammadi, M. A short review of supercritical fluid extraction of plant extracts / M. Aman Mohammadi, V. Safavizadeh, M. Yousefi, S.M. Hosseini // *Journal of Food Measurement and Characterization*. – 2024. – Т. 18. – №. 5. – С. 3651-3664.

121. Pilařová, V. Comprehensive two-step supercritical fluid extraction for green isolation of volatiles and phenolic compounds from plant material / V.

Pilařová, K. Plachká, D. Herbsová, Š. Kosturko, F. Svec, L. Nováková // *Green Chemistry*. – 2024. – T. 26. – №. 11. – C. 6480-6489.

122. Aili, Q. Composing functional food from agro-forest wastes: Selectively extracting bioactive compounds using supercritical fluid extraction / Q. Aili, D. Cui, Y. Li, W. Zhige, W. Yongping, Y. Minfen, ... W. Qiang // *Food Chemistry*. – 2024. – T. 455. – C. 139848.

123. Dashtian, K. Integrated supercritical fluid extraction of essential oils / K. Dashtian, M. Kamalabadi, A. Ghoorchian, M.R. Ganjali, M. Rahimi-Nasrabadi // *Journal of Chromatography A*. – 2024. – C. 465240.

124. Aliev, A.M. Relationship of the Component Composition of Supercritical CO<sub>2</sub> Extracts of Wild Carrots with Growing Conditions / A.M. Aliev, G.K. Radzhabov, F.A. Vagabova, F.I. Islamova, S.V. Goriainov, F. Hajjar, S. Hammami // *Russian Journal of Physical Chemistry B*. – 2023. – T. 17. – №. 8. – C. 1619-1627.

125. Radzali, S.A. Co-solvent selection for supercritical fluid extraction (SFE) of phenolic compounds from *Labisia pumila* / S.A. Radzali, M. Markom, N.M. Saleh // *Molecules*. – 2020. – T. 25. – №. 24. – C. 5859.

126. Ellington, J.B. Effect of local composition enhancements on the esterification of phthalic anhydride with methanol in supercritical carbon dioxide / J.B. Ellington, K.M. Park, J.F. Brennecke // *Industrial & engineering chemistry research*. – 1994. – T. 33. – №. 4. – C. 965-974.

127. Eychenne, V. Near-critical solvent extraction of wool with modified carbon dioxide—experimental results / V. Eychenne, S. Sáiz, F. Trabelsi, F. Recasens // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2001. – T. 21. – №. 1. – C. 23-31.

128. Page, S.H. Methanol - CO<sub>2</sub> phase behavior in supercritical fluid chromatography and extraction / S.H. Page, S.R. Goates, M.L. Lee // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 1991. – T. 4. – №. 2. – C. 109-117.

129. Yerena-Prieto, B. J. Evaluation of the effect of different co-solvent mixtures on the supercritical CO<sub>2</sub> extraction of the phenolic compounds present in *Moringa oleifera* Lam. leaves / B.J. Yerena-Prieto, M. Gonzalez-Gonzalez, M.Á.

García-Alvarado, L. Casas, M. Palma, G.D.C. Rodríguez-Jimenes, ... C. Cejudo-Bastante // *Agronomy*. – 2022. – T. 12. – №. 6. – C. 1450.

130. Gurdial, G.S. Influence of chemical modifiers on the solubility of o- and m-hydroxybenzoic acid in supercritical carbon dioxide / G.S. Gurdial, S.J. Macnaughton, D.L. Tomasko, N.R. Foster // *Industrial & engineering chemistry research*. – 1993. – T. 32. – №. 7. – C. 1488-1497.

131. Ekart, M.P. Cosolvent interactions in supercritical fluid solutions / M.P. Ekart, K.L. Bennett, S.M. Ekart, G.S. Gurdial, C.L. Liotta, C.A. Eckert // *AIChE journal*. – 1993. – T. 39. – №. 2. – C. 235-248.

132. Ziani, I. Using green solvents as co-solvent in supercritical carbon dioxide extraction: A promising source of extracts rich in antioxidants and antimicrobials agents / I. Ziani, M.I. Yahyaoui, F. Corrias, A. Abdeslam, A. El Bachiri // *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. – 2025. – T. 44. – C. 101950.

133. Sajadian, S.A. Using the supercritical carbon dioxide as the solvent of Nystatin: Studying the effect of co-solvent, experimental and correlating / S.A. Sajadian, H. Peyrovedin, K. Zomorodian, M. Khorram // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2023. – T. 194. – C. 105858.

134. Schmitt, W.J. The use of entrainers in modifying the solubility of phenanthrene and benzoic acid in supercritical carbon dioxide and ethane / W.J. Schmitt, R.C. Reid // *Fluid Phase Equilibria*. – 1986. – T. 32. – №. 1. – C. 77-99.

135. Dobbs, J.M. Nonpolar co-solvents for solubility enhancement in supercritical fluid carbon dioxide / J.M. Dobbs, J.M. Wong, K.P. Johnston // *Journal of Chemical and Engineering Data*. – 1986. – T. 31. – №. 3. – C. 303-308.

136. Dobbs, J.M. Selectivities in pure and mixed supercritical fluid solvents / J.M. Dobbs, K.P. Johnston // *Industrial & engineering chemistry research*. – 1987. – T. 26. – №. 7. – C. 1476-1482.

137. Jones, I.W. Gas-liquid critical temperatures of binary mixtures. Part 2 / I.W. Jones, J.S. Rowlinson // *Transactions of the Faraday Society*. – 1963. – T. 59. – C. 1702-1708.

138. Storruck, T.S. Phase Equilibria and Fluid Properties in the Chemical Industry / Storruck T.S., Sandler S.I. – Washington: ACS. 1977. – 537 c.

139. Simmrock, K.H. Critical Data of Pure Substances. Chemistry Data Series, Vol.2, Part.1 and 2. / K.H. Simmrock, R. Janowsky, A. Ohnsorge. – Frankfurt: Dechema. –1986/1987. – 550 c.

140. Hicks C. P., Young C. L. Gas-liquid critical properties of binary mixtures // Chemical reviews. – 1975. – T. 75. – №. 2. – C. 119-175.

141. Neichel, M. Critical curves and phase equilibria of water-n-alkane binary systems to high pressures and temperatures / M. Neichel, E.U. Franck // The Journal of Supercritical Fluids. – 1996. – T. 9. – №. 2. – C. 69-74.

142. Sadus R.J. Predicting the Gas-Liquid Critical Properties of Binary Mixtures: An Alternative to Conventional Mixing Rules // Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie. – 1992. – T. 96. – №. 10. – C. 1454-1459.

143. Kolář, P. Prediction of critical points in multicomponent systems using the PSRK group contribution equation of state / P. Kolář, K. Kojima // Fluid Phase Equilibria. – 1996. – T. 118. – №. 2. – C. 175-200.

144. Abu-Eishah, S.I. Prediction of critical properties of binary mixtures using the prsv-2 equation of state/ S.I. Abu-Eishah, N.A. Darwish, I.H. Aljundi // International journal of thermophysics. – 1998. – T. 19. – №. 1. – C. 239-258.

145. Godavarthy, S.S. Improved structure–property relationship models for prediction of critical properties / S.S. Godavarthy, Jr R.L. Robinson, K.A.M. Gasem // Fluid Phase Equilibria. – 2008. – T. 264. – №. 1-2. – C. 122-136.

146. Varamesh, A. Generalized models for predicting the critical properties of pure chemical compounds / A. Varamesh, A. Hemmati-Sarapardeh, M.K. Moraveji, A.H. Mohammadi // Journal of Molecular Liquids. – 2017. – T. 240. – C. 777-793.

147. Zhou, L. Predicting the gas-liquid critical temperature of binary mixtures based on the quantitative structure property relationship / L. Zhou, B. Wang, J. Jiang,

Y. Pan, Q. Wang // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. – 2017. – Т. 167. – С. 190-195.

148. Ambrose, D.C., Correlation and estimation of vapor-liquid critical properties: I. Critical temperatures of organic compounds / D.C. Ambrose; – Teddington: National Physical Laboratory, 1978. – 37 с.

149. Li, L. Estimation of critical properties of binary mixtures using group contribution methods / L. Li, E. Kiran // *Chemical Engineering Communications*. – 1990. – Т. 94. – №. 1. – С. 131-141.

150. Гиббс, Дж. В. Термодинамические работы / Гиббс, Дж. В. – М.-Л.: ГИТТЛ. 1950. – 492 с.

151. Afendi, F. M. KNApSAcK family databases: integrated metabolite–plant species databases for multifaceted plant research / F.M. Afendi, T. Okada, M. Yamazaki, A. Hirai-Morita, Y. Nakamura, K. Nakamura, ... S. Kanaya // *Plant and Cell Physiology*. – 2012. – Т. 53. – №. 2. – С. 1-12.

152. Benelli, P. Phase equilibrium data of guaçatonga (*Casearia sylvestris*) extract+ ethanol+ CO<sub>2</sub> system and encapsulation using a supercritical anti-solvent process / P. Benelli, S.R.R. Comim, J.V. Oliveira, R.C. Pedrosa, S.R. Ferreira // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2014. – Т. 93. – С. 103-111.

153. Do Prado, I.M. Phase equilibrium measurements of sacha inchi oil (*Plukenetia volubilis*) and CO<sub>2</sub> at high pressures / I.M. Do Prado, W.M. Giufrida, V.H. Alvarez, V.F. Cabral, S. Quispe-Condori, M.D. Saldaña, L. Cardozo-Filho // *Journal of the American Oil Chemists' Society*. – 2011. – Т. 88. – С. 1263-1269.

154. Corazza, M.L. High pressure phase equilibria of the related substances in the limonene oxidation in supercritical CO<sub>2</sub> / M.L. Corazza, L.C. Filho, O.A. Antunes, C. Dariva // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2003. – Т. 48. – №. 2. – С. 354-358.

155. Corazza, M.L. Phase behavior of the reaction medium of limonene oxidation in supercritical carbon dioxide / M.L. Corazza, L. Cardozo-Filho, O.A. Antunes, C. Dariva // *Industrial & engineering chemistry research*. – 2003. – Т. 42. – №. 13. – С. 3150-3155.

156. Stuart, G.R. High-pressure vapor-liquid equilibrium data for CO<sub>2</sub>-orange peel oil / G.R. Stuart, C. Dariva, J.V. Oliveira // *Brazilian Journal of Chemical Engineering*. – 2000. – T. 17. – C. 181-189.

157. Souza, A.T. Phase equilibrium measurements for the system clove (*Eugenia caryophyllus*) oil+ CO<sub>2</sub> / A.T. Souza, M.L. Corazza, L. Cardozo-Filho, R. Guirardello, M.A.A. Meireles // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2004. – T. 49. – №. 2. – C. 352-356.

158. Carvalho, R.N. Phase equilibrium for (camphor+ CO<sub>2</sub>), (camphor+ propane), and (camphor+ CO<sub>2</sub>+ propane) / R.N. Carvalho, M.L. Corazza, L. Cardozo-Filho, M.A.A. Meireles // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2006. – T. 51. – №. 3. – C. 997-1000.

159. Khairutdinov, V.F. Isothermal VLE (PT<sub>xy</sub>) measurements and modeling of the high-pressure and high-temperature phase behavior of SC CO<sub>2</sub>+ aniline mixture using the PC-SAFT and PR equations of state / V.F. Khairutdinov, I.S. Khabriev, T.R. Akhmetzyanov, L.Y. Yarullin, A. Hernández, I.M. Abdulagatov // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2024. – T. 207. – C. 106189.

160. Chialvo, A.A. Solute-induced effects on the structure and thermodynamics of infinitely dilute mixtures / A.A. Chialvo, P.T. Cummings // *AIChE journal*. – 1994. – T. 40. – №. 9. – C. 1558-1573.

161. Chialvo, A.A. Solvation effect on kinetic rate constant of reactions in supercritical solvents / A.A. Chialvo, P.T. Cummings, Y.V. Kalyuzhnyi // *AIChE journal*. – 1998. – T. 44. – №. 3. – C. 667-680.

162. Sengers L., J.M.H. Thermodynamics of solutions near the solvent's critical point / J.M.H. Levelt Sengers, T.J. Bruno, J.F. Ely // *Supercritical fluid technology. Review in modern theory and applications*. – 1991. – C. 1-56.

163. Chang, R.F. The critical dilemma of dilute mixtures / R.F. Chang, G. Morrison, J.M.H. Levelt Sengers // *J. Phys. Chem.* – 1984. – T. 88. – C. 3389-3391.

164. Chang, R.F. Behavior of dilute mixtures near the solvent's critical point / R.F. Chang, J.M.H. Levelt Sengers // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1986. – T. 90. – C. 5921-2927

165. Fernández-Prini, R. Chemistry in near-critical fluid / R. Fernández-Prini, M.L. Japas // *Chem. Soc. Rev.* – 1994. – Т. 23. – С. 155-163.,
166. O'Connell, J. P. Infinite dilution partial molar volumes of aqueous solutes over wide ranges of conditions / J.P. O'Connell, A.V. Sharygin, R.H. Wood // *Industrial & engineering chemistry research.* – 1996. – Т. 35. – №. 8. – С. 2808-2812.
167. Eckert, C.A. The use of partial molal volume data to evaluate equations of state for supercritical fluid mixtures / C.A. Eckert, D.H. Ziger, K.P. Johnston, T.K. Ellison // *Fluid Phase Equilib.* – 1983. – Т. 14. – С. 167-175.
168. Wheeler, J.C. Behavior of a solute near critical point of an almost pure solvent / J.C. Wheeler // *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie*–1972. – Т. 76. – С. 308-318.
169. Хазанова, Н.Е. Парциальные молярные объемы в системах этан-двуокись углерода вблизи критических точек чистых компонентов / Н.Е. Хазанова, Е.Е. Соминская // *Журнал физической химии.* – 1971. – Т. 45. – С. 1485-1491.
170. Van Wasen, U. Physico-chemical principles and applications of supercritical fluid chromatography (SFC) / U. Wasen, I. Swaid, G.M. Schneider // *Angewandte Chemie International Edition.* – 1980. – Т. 19. – С. 575-587.
171. Sengers L., J.M.H. Thermodynamic behavior of supercritical fluid mixtures / J.M.H. Levelt Sengers, G. Morrison, G. Nielson, R.F. Chang, C.M. Everhart // *International Journal of Thermophysics.* – 1986. – Т. 7. – С. 231-243.
172. Sengers L., J.M.H. Dilute mixtures and solutions near the critical point / J.M.H. Levelt Sengers // *Fluid Phase Equilibria.* – 1986. – Т. 30. – С. 31-39.
173. Sengers, J.V. Thermodynamic behavior of fluids near the critical point / J.V. Sengers, J.M.H.L. Sengers // *Annual Review of Physical Chemistry.* – 1986. – Т. 37. – №. 1. – С. 189-222.
174. Greer, S.C. Thermodynamic anomalies at critical points of fluids / S.C. Greer, M.R. Moldover // *Annual Review of Physical Chemistry.* – 1981. – Т. 32. – №. 1. – С. 233-265.

175. Aliev, A.M. Dynamics of supercritical extraction of biological active substances from the *Juniperus communis* var. *saxatillis* / A.M. Aliev, G.K. Radjabov, A.M. Musaev // The Journal of Supercritical Fluids. – 2015. – Т. 102. – С. 66-72.

176. Aliev, A.M. Composition of extract of the *Juniperus oblonga* M. Bieb. fruits obtained by supercritical CO<sub>2</sub> extraction / A.M. Aliev, G.K. Radjabov, G.V. Stepanov // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2013. – Т. 7. – №. 7. – С. 795-801.

177. Aliev, A.M. The visual investigation of solubility of biological active substances / A.M. Aliev, G.V. Stepanov // 9<sup>th</sup> Meeting on Supercritical Fluids, 2004. г. Триест (Италия). – С. 1-4.

178. Государственной фармакопеи Российской Федерации, XIV издание, том II / под редакцией С.В. Емшанова, О.Г. Потанина, Е.В. Буданова, В.В. Чистяков – Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2018. 3262 с.

179. López-Bascón, M. A. Soxhlet extraction / M. A. López-Bascón, M. D. L. De Castro // Liquid-phase extraction. – 2020. – С. 327-354.

180. Aliev, A.M. The supercritical CO<sub>2</sub> extraction of *Juniperus oblonga* L. / A.M. Aliev, G.V. Stepanov, G.K. Radjabov, G.A. Sadikova // 9<sup>th</sup> International Symposium on Supercritical Fluids “New Trends in Supercritical fluids: Energy, Materials, Processing”. 2009. г. Аркашон (Франция). – С. 1-2.

181. Алиев, А.М. Анализ процессов экстракции жидким и сверхкритическим CO<sub>2</sub> / А.М. Алиев, Г.В. Степанов, Р.З. Гасанов, Г.К. Раджабов // Материалы Международной конференции «Фазовые переходы, критические и нелинейные явления в конденсированных средах». 2004. г. Махачкала. – С. 279-281.

182. Алиев, А.М. Экспериментальное исследование растворимости биологически активных веществ в диоксиде углерода / А.М. Алиев, Р.З. Гасанов // Сборник трудов Всероссийской школы-семинара молодых ученых. 2003. г. Махачкала. – С. 74-76.

183. Joibari, F.G. Stimulatory effects of dietary savory (*Satureja hortensis* L.) ethanolic extract on growth, digestive enzymes, immune parameters, antioxidant defense, and immune and antioxidant-related genes in zebrafish (*Danio rerio*) / F.G. Joibari, M. Bahrekazemi, M. Keshavarz, S. Bahram, S.R. Javadian, M. Abdel-Tawwab // *Animal Feed Science and Technology*. – 2025. – Т. 319. – С. 116161.

184. Ejaz, A. A comprehensive review of summer savory (*Satureja hortensis* L.): promising ingredient for production of functional foods / A. Ejaz, S. Waliat, M.S. Arshad, W. Khalid, M.Z. Khalid, H.A. Rasul Suleria, ... S. Mironeasa // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Т. 14. – С. 1198970.

185. Fathi, R. Morphological and phytochemical variability of *Satureja hortensis* L. accessions: An effective opportunity for industrial production / R. Fathi, M. Mohebodini, E. Chamani, N. Sabaghnia // *Industrial Crops and Products*. – 2021. – Т. 162. – С. 113232.

186. Ilić, Z.S. Phytochemical composition and antimicrobial activities of the essential oils from summer savory (*Satureja hortensis* L.) growing in shading condition / Z.S. Ilić, L. Milenković, L. Stanojević, B. Danilović, L. Šunić, A. Milenković, ... D. Cvetković // *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. – 2023. – Т. 26. – №. 6. – С. 1397-1409.

187. Ramezani, M. *Satureja hortensis* L. methanolic extract and essential oil exhibit antitumor activity / M. Ramezani, M. Ehtesham-Gharaee, M. Khazaie, J. Behravan // *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. – 2016. – Т. 19. – №. 1. – С. 148-154.

188. Мухамеджанова, Д.М. Исследование комплекса биологически активных веществ различных видов шиповника и создание лекарственных препаратов на основе безотходной технологии: дис. ... д-ра фармац. наук / Мухамеджанова Дилбар Махмудовна. – М., 1995. – 469 с.

189. Алиев, А.М. Влияние экстрагируемого вещества на критические параметры сверхкритических флюидов / А.М. Алиев, Г.В. Степанов // Тезисы докладов XV международной конференции по химической термодинамике. RCCT-2005. 2005. г. Москва. – С. 137.

190. Yi, T. Thymoquinone inhibits tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways / T. Yi, S.G. Cho, Z. Yi, X. Pang, M. Rodriguez, Y. Wang, M. Liu // *Molecular cancer therapeutics*. – 2008. – Т. 7. – №. 7. – С. 1789-1796.

191. Banerjee, S. Review on molecular and therapeutic potential of thymoquinone in cancer / S. Banerjee, S. Padhye, A. Azmi, Z. Wang, P. A. Philip, O. Kucuk, ... R. M. Mohammad // *Nutrition and cancer*. – 2010. – Т. 62. – №. 7. – С. 938-946.

192. Höferl, M. Biological activity of *Matricaria chamomilla* essential oils of various chemotypes / M. Höferl, J. Wanner, N. Tabanca, A. Ali, V. Gochev, E. Schmidt, V. Kaul, V. Singh, L. Jirovetz // *Planta Medica International Open*. – 2020. – Т. 7. – №. 03. – С. e114-e121.

193. Алиев, А.М. Влияние давления на процесс сверхкритической экстракции биологически активных вещества из *Satureja hortensis* / А.М. Алиев, И.М. Абдулагатов, А.М. Мусаев, М.М. Мамалиева, Г.К. Раджабов // Тезисы докладов X Научно-практической конференции (с международным участием) «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации». 2019. г. Ростов-на-Дону. – С. 437-438.

194. AL-Hmadi, H.B. Comparative GC–MS Analysis of Supercritical CO<sub>2</sub> Extracts from Roots and Aerial Parts of *Glycyrrhiza glabra* L / H.B. AL-Hmadi, S. Majdoub, A.M. Aliev, S. Hammami // *Chemistry Africa*. – 2026. – Т. 9. – №. 83. – С. 1-8.

195. Gonny, M. Identification of the components of the essential oil from wild Corsican *Daucus carota* L. using <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy / M. Gonny, P. Bradesi, J. Casanova // *Flavour and fragrance journal*. – 2004. – Т. 19. – №. 5. – С. 424-433.

196. Ng, T.B. Carrot (*Daucus carota*) Oils. / T.B. Ng, E.F. Fang, X. Li, Q. Lu, J.H. Wong, H. Guo; Preedy V.R. (Ed.) In *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*. – Cambridge: Academic Press, 2016. – 303 с.

197. Manel, F. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Ethanol Extract from *Daucus crinitus* Desf / F. Manel, D.M. El Amine, B. Okkacha // Chemistry Proceedings. – 2024. – T. 16. – №. 1. – C. 36.
198. Alves-Silva, J.M. New claims for wild carrot (*Daucus carota* subsp. *carota*) essential oil / J.M. Alves-Silva, M. Zuzarte, M.J. Gonçalves, C. Cavaleiro, M.T. Cruz, S.M. Cardoso, L. Salgueiro // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2016. – T. 2016. – №. 1. – C. 9045196.
199. Rubio-Rodríguez, N. Production of omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrates: A review / N. Rubio-Rodríguez, S. Beltrán, I. Jaime, de S.M. Diego, M.T. Sanz, J.R. Carballido // Innovative Food Science & Emerging Technologies. – 2010. – T. 11. – №. 1. – C. 1-12.
200. Simopoulos, A.P. Essential fatty acids in health and chronic disease / A. P. Simopoulos // The American journal of clinical nutrition. – 1999. – T. 70. – №. 3. – C. 560S-569S.
201. Kapoor, B. Dietary polyunsaturated fatty acids (PUFAs): Uses and potential health benefits / B. Kapoor, D. Kapoor, S. Gautam, R. Singh, S. Bhardwaj // Current nutrition reports. – 2021. – T. 10. – C. 232-242.
202. Du, Y. The role of short chain fatty acids in inflammation and body health / Y. Du, C. He, Y. An, Y. Huang, H. Zhang, W. Fu, ... B. Zhao // International journal of molecular sciences. – 2024. – T. 25. – №. 13. – C. 7379.
203. Andrich, G. Supercritical fluid extraction of bioactive lipids from the microalga *Nannochloropsis* sp. / G. Andrich, U. Nesti, F. Venturi, A. Zinnai, R. Fiorentini // European Journal of Lipid Science and Technology. – 2005. – T. 107. – №. 6. – C. 381-386
204. Feng, Y. Using high CO<sub>2</sub> concentrations to culture microalgae for lipid and fatty acid production: synthesis based on a meta-analysis / Y. Feng, J. Ge, P.L. Show, C. Song, L. Wu, Z. Ma, G. Gao // Aquaculture. – 2024. – C. 741386.
205. Kumar, B.R. Microalgae as rich source of polyunsaturated fatty acids / B.R. Kumar, G. Deviram, T. Mathimani, P.A. Duc, A. Pugazhendhi // Biocatalysis and agricultural biotechnology. – 2019. – T. 17. – C. 583-588.

206. Maltsev, Y. Fatty acids of microalgae: Diversity and applications / Y. Maltsev, K. Maltseva // *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*. – 2021. – Т. 20. – С. 515-547.

207. Perreti, G. Extraction of PUFAs rich oils from algae with supercritical carbon dioxide/ G. Perreti, E. Bravi, L. Montanari, P. Fantozzi // *Proc. 6<sup>th</sup> Int. Symp. Supercritical Fluids. Versailles, France/* – 2003. – С. 29-34.

208. Tonon, T. Long chain polyunsaturated fatty acid production and partitioning to triacylglycerols in four microalgae / T. Tonon, D. Harvey, T. R. Larson, I. A. Graham // *Phytochemistry*. – 2002. – Т. 61. – №. 1. – С. 15-24.

209. Алиев, А.М. Получение жирных кислот из микроводорослей для производства биотоплива и медицинских препаратов / А.М. Алиев, И.М. Абдулагатов // *Материалы XIV Российской конференции (с международным участием) по теплофизическим свойствам веществ*. 2014. г. Казань. – С. 116-118.

210. Zinnai, A. Supercritical fluid extraction from microalgae with high content of LC-PUFAs. A case of study: Sc-CO<sub>2</sub> oil extraction from *Schizochytrium* sp / A. Zinnai, C. Sanmartin, I. Taglieri, G. Andrich, F. Venturi // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2016. – Т. 116. – С. 126-131

211. Millao, S. Extraction of oil and carotenoids from pelletized microalgae using supercritical carbon dioxide / S. Millao, E. Uquiche // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2016. – Т. 116. – С. 223-231.

212. McKennedy, J. Supercritical carbon dioxide treatment of the microalgae *Nannochloropsis oculata* for the production of fatty acid methyl esters / J. McKennedy, S. Önenç, M. Pala, J. Maguire // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2016. – Т. 116. – С. 264-270.

213. Mouahid, A. Effects of high water content and drying pre-treatment on supercritical CO<sub>2</sub> extraction from *Dunaliella salina* microalgae: Experiments and modelling / A. Mouahid, C. Crampon, S. A.A. Toudji, E. Badens // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2016. – Т. 116. – С. 271-280.

214. Mendes, R. L. Supercritical carbon dioxide extraction of compounds with pharmaceutical importance from microalgae / R.L. Mendes, B.P. Nobre, M.T. Cardoso, A.P. Pereira, A.F. Palavra // *Inorganica Chimica Acta*. – 2003. – T. 356. – C. 328-334.

215. Singh, R. Supercritical fluids for extraction of microalgae-based products / R. Singh, M. Rehmanji, N. Gupta, G. Kumar, A.A. Nesamma, P.P. Jutur // *Algal Bioreactors*. – 2025. – C. 261-272.

216. Nobre, B.P. Supercritical Fluid Extraction of Compounds from Microalgae and Aromatic Plants / B.P. Nobre, A.M. F. Palavra, J.P. Coelho // *Synthesis and Applications in Chemistry and Materials: Volume 14: Biomass and Waste Valorisation, Functional Materials, Energy Conversion and Supercritical Systems*. – 2024. – C. 675-707.

217. Rahman, S.N.S.A. Taguchi approach for assessing supercritical CO<sub>2</sub> (sCO<sub>2</sub>) fluid extraction of polyhydroxyalkanoate (PHA) from *Chlorella Vulgaris* sp. microalgae / S.N.S.A. Rahman, Y.H. Chai, M.K. Lam // *Journal of Environmental Management*. – 2024. – T. 355. – C. 120447.

218. Ayele, T.M. Recent Advances in Microalgae Biomass Drying, Pretreatment, and Extraction of Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs): A Review / T.M. Ayele, M.K. Abera, T.G. Yohannes, G.M. Amara, A.B. Sahlu // *Sustainable Development Research in Manufacturing, Process Engineering, Green Infrastructure, and Water Resources: Advancement of Science and Technology*. – 2025. – C. 279-295.

219. Sivakumar, R. Comprehensive analysis of critical nutrient factors influencing the tropism of *Nannochloropsis* sp. for eicosapentaenoic acid-rich lipid production / R. Sivakumar, S. Ghosh // *Food and Bioproducts Processing*. – 2025. – T. 149. – C. 305-314.

220. Uthaiyah, N.M. Oleaginous microalgae *Nannochloropsis* sp. as a potential source of EPA and bioactive metabolites: Bottlenecks in the downstream processing and unravelling the challenges in its food, feed and therapeutic application / N.M.

Uthaiyah, S.R. Venkataramareddy, A.Y. Sheikh // *Algal Research*. – 2025. – C. 103897.

221. Dimopoulou, M. A Review of the Sustainability, Chemical Composition, Bioactive Compounds, Antioxidant and Antidiabetic Activity, Neuroprotective Properties, and Health Benefits of Microalgae / M. Dimopoulou, A. Kolonas, D. Stagos, O. Gortzi, // *Biomass*. – 2025. – T. 5. – №. 1. – C. 1-23.

222. Quinn, J.C. *Nannochloropsis* production metrics in a scalable outdoor photobioreactor for commercial applications / J. C. Quinn, T. Yates, N. Douglas, K. Weyer, J. Butler, T. H. Bradley, P. J. Lammers // *Bioresource technology*. – 2012. – T. 117. – C. 164-171.

223. Abdulagatov, A.I. *Supercritical Fluids* / A.I. Abdulagatov, G.V. Stepanov, I.M. Abdulagatov; M.R. Belinsky (Ed.). – New York: Nova Science Publisher, Inc., 2010. – 790 c.

224. Yeo, S-D. Critical properties of carbon dioxide+ methanol,+ ethanol,+ 1-propanol, and+ 1-butanol / S.D.Yeo, S.J. Park, J.W. Kim, J.Ch. Kim // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2000. – T. 45. – №. 5. – C. 932-935.

225. Yoon, J.H. High-pressure vapor-liquid equilibria for carbon dioxide+ methanol, carbon dioxide+ ethanol, and carbon dioxide+ methanol+ ethanol / J.H. Yoon, H.S. Lee, H. Lee // *Journal of Chemical and Engineering Data*. – 1993. – T. 38. – №. 1. – C. 53-55.

226. Galicia-Luna, L.A. New apparatus for the fast determination of high-pressure vapor– liquid equilibria of mixtures and of accurate critical pressures / L. A. Galicia-Luna, A. Ortega-Rodriguez, D. Richon // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2000. – T. 45. – №. 2. – C. 265-271.

227. Ziegler, J.W. Estimation of liquid-vapor critical loci for CO<sub>2</sub>-solvent mixtures using a peak-shape method / J.W. Ziegler, J.G. Dorsey, T.L. Chester, D.P. Innis // *Analytical chemistry*. – 1995. – T. 67. – №. 2. – C. 456-461.

228. Hassan, A. Phase behavior of binary and ternary mixtures of wood preservatives in supercritical CO<sub>2</sub> with cosolvents (Chapter 27) / A. Hassan, K.L.

Levien, J.J. Morrell; K.W. Hutchenson and N.R. Foster (Eds.), In Innovations in Supercritical Fluids. – Washington: ACS, 1995. – С. 402-414.

229. Bamberger, A. High-pressure (vapour+ liquid) equilibria in (carbon dioxide+ acetone or 2-propanol) at temperatures from 293 K to 333 K / A. Bamberger, G. Maurer // The Journal of Chemical Thermodynamics. – 2000. – Т. 32. – №. 5. – С. 685-700

230. Reaves, J.T. Critical properties of dilute carbon dioxide+ entrainer and ethane+ entrainer mixtures / J.T. Reaves, A.T. Griffith, C.B. Roberts // Journal of Chemical & Engineering Data. – 1998. – Т. 43. – №. 4. – С. 683-686.

231. Chen, J. Phase behavior, densities, and isothermal compressibility of CO<sub>2</sub>+ pentane and CO<sub>2</sub>+ acetone systems in various phase regions / J. Chen, W. Wu, B. Han, L. Gao, T. Mu, Z. Liu, ... J. Du // Journal of Chemical & Engineering Data. – 2003. – Т. 48. – №. 6. – С. 1544-1548.

232. Aliev, A.M. The analysis of supercritical CO<sub>2</sub> extracts of sage / A.M. Aliev, G.V. Stepanov, I.N. Zilfikarov // 10<sup>th</sup> European Meeting on Supercritical Fluids Reactions, Materials and Natural Products Processing. 2005. г. Страсбург/ Кольмар (Франция). С. 1-5.

233. Алиев, А.М. Сверхкритическая СО<sub>2</sub>-экстракция *Salvia sclarea* L. как метод получения экстрактов, обогащённых склареолом / А.М. Алиев, И.М. Абдулагатов, З.А. Гусейнова // Бутлеровские сообщения. – 2026. – Т.85. – №3. – С.124-132.

234. Peng, D.Y. A new two-constant equation of state / D. Y. Peng, D. B. Robinson // Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals. – 1976. – Т. 15. – №. 1. – С. 59-64.

235. Shanmugam, M.K. Modulation of diverse oncogenic transcription factors by thymoquinone, an essential oil compound isolated from the seeds of *Nigella sativa* Linn / M.K. Shanmugam, F. Arfuso, A.P. Kumar, L. Wang, B.C. Goh, K. S. Ahn, ... G. Sethi // Pharmacological research. – 2018. – Т. 129. – С. 357-364.

236. Dergarabetian, E.M. Thymoquinone induces apoptosis in malignant T-cells via generation of ROS / E.M. Dergarabetian, K.I. Ghattass, S.B El-Sitt, R.M.

Al-Mismar, C.O. El-Baba, W.S. Itani, ... H.U. Gali-Muhtasib //Frontiers in bioscience (Elite edition). – 2013. – Т. 5. – №. 2. – С. 706-719.

237. El-Baba, C. Thymoquinone-induced conformational changes of PAK1 interrupt prosurvival MEK-ERK signaling in colorectal cancer / C. El-Baba, V. Mahadevan, F.B. Fahlbusch, S.M.S.T.T. Rau, H. Gali-Muhtasib, R. Schneider-Stock // Molecular cancer. – 2014. – Т. 13. – С. 1-14.

238. Alhmied, F. Molecular mechanisms of thymoquinone as anticancer agent / F. Alhmied, A. Alammari, B. Alsultan, M. Alshehri, F. H. Pottou // Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening. – 2021. – Т. 24. – №. 10. – С. 1644-1653.

239. Zhang, H. Critical points and phase behavior of toluene-CO<sub>2</sub> and toluene-H<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> mixture in CO<sub>2</sub>-rich region / H. Zhang, Z. Liu, B. Han //The Journal of Supercritical Fluids. – 2000. – Т. 18. – №. 3. – С. 185-192.

240. Kay, W.B. Critical-locus curves and liquid-vapor equilibria in the binary systems of benzene with carbon dioxide and sulfur dioxide / W.B. Kay, A. Kreglewski // Fluid Phase Equilibria. – 1983. – Т. 11. – №. 3. – С. 251-265.

241. Wan, S.W. Solubility of carbon dioxide in benzene at elevated pressure / S.W. Wan, B.F. Dodge // Industrial & Engineering Chemistry. – 1940. – Т. 32. – №. 1. – С. 95-98.

242. Ziegler, J.W. Innovations in Supercritical Fluids, Science and Technology / J.W. Ziegler, T.L. Chester, D.P. Innis, S.H. Page, J.G. Dorsey. – Washington: ACS, 1995. – 110 с.

243. Ng, H.J. Equilibrium-phase properties of the toluene-carbon dioxide system / H.J. Ng, D.B. Robinson // Journal of Chemical and Engineering data. – 1978. – Т. 23. – №. 4. – С. 325-327.

244. Кричевский, И.Р. Термодинамика критических явлений в бесконечно разбавленных бинарных растворах / И.Р. Кричевский // Журнал физической химии. –1967. – Т. 41. – С. 1332-1338.

245. Harvey, A.H. Unified description of infinite-dilution thermodynamic properties for aqueous solutes / A.H. Harvey, J.M.H. Levelt Sengers, J.C. Tanger IV // The Journal of Physical Chemistry. – 1991. – Т. 95. – №. 2. – С. 932-937.

246. Furuya T. The solubility of high molecular weight n-alkanes in supercritical carbon dioxide at pressures up to 50 MPa / T. Furuya, A.S. Teja // *The Journal of supercritical fluids*. – 2004. – Т. 29. – №. 3. – С. 231-236.

247. Gude, M.T. The critical properties of dilute n-alkane mixtures / M.T. Gude, A.S. Teja // *Fluid phase equilibria*. – 1993. – Т. 83. – С. 139-148.

248. Gude, M.T. Near critical phase behaviour of dilute mixtures / M.T. Gude, A.S. Teja // *Molecular Physics*. – 1994. – Т. 81. – №. 3. – С. 599-607.

249. Furuya, T. Krichevskii parameters and the solubility of heavy n-alkanes in supercritical carbon dioxide / T. Furuya, A.S. Teja // *Industrial & engineering chemistry research*. – 2000. – Т. 39. – №. 12. – С. 4828-4830.

250. Абдулагатов, И.М. Исследование термодинамического поведения бесконечно разбавленных растворов вблизи критической точки чистого растворителя, используя данные о критических линиях / И.М. Абдулагатов, М.Н. Дадашев, М.Б. Саидахмедова // *Химия и Химическое Производство*. – 1998. – Т. 1-2. – С. 30-32.

251. Roth M. Krichevskii parameters of heavy n-alkanes in carbon dioxide: comparison of the results from solubility measurements and from supercritical fluid chromatography / R.M. Krichevskii // *Fluid phase equilibria*. – 2003. – Т. 212. – №. 1-2. – С. 1-9.

252. Levelt Sengers, J.M.H. Solubility near the solvent's critical point / J.M.H. Levelt Sengers // *Journal of Supercritical Fluids*. – 1991. – Т. 4. – С. 215-222.

253. Rowlinson, J. Liquids and liquid mixtures: Butterworths monographs in chemistry. 3th ed. / J. Rowlinson, F.L. Swinton. – London: Butterworth & Co (Publishers) Ltd., 2013. – 327 с.

254. Anisimov, M.A. Near-critical behavior of aqueous systems / M.A. Anisimov, J.V. Sengers, J.M.H.L. Sengers // *Aqueous Systems at Elevated Temperatures and Pressures*. – Academic Press, 2004. – С. 29-71.

255. Chialvo, A.A. Comment on 'Near critical phase behaviour of dilute mixtures' / A.A. Chialvo, P.T. Cummings // *Molecular Physics*. – 1995. – Т. 84. – №. 1. – С. 41-48.

256. Cummings, P.T. Molecular simulation study of solvation structure in supercritical aqueous solutions / P.T. Cummings, A.A. Chialvo, H.D. Cochran // *Chemical engineering science*. – 1994. – T. 49. – №. 17. – C. 2735-2748.

257. Debenedetti, P.G. Attractive, weakly attractive and repulsive near-critical systems / P.G. Debenedetti, R.S. Mohamed // *The Journal of Chemical Physics* – 1989. – T. 90. – C. 4528-4536.

258. O'Connell, J.P. Aqueous strong electrolyte solution activity coefficients and densities from fluctuation solution theory / J.P. O'Connell, Y. Hu, K.A. Marshall // *Fluid phase equilibria*. – 1999. – T. 158. – C. 583-593.

259. Kirkwood, J. G. The statistical mechanical theory of solutions. I / J.G. Kirkwood, F.P. Buff // *The Journal of chemical physics*. – 1951. – T. 19. – №. 6. – C. 774-777.

260. Japas, M.L. Determination of the Krichevskii function in near-critical dilute solutions of I<sub>2</sub> (s) and CHI<sub>3</sub> (s) / M.L. Japas, J.L. Alvarez, K. Gutkowski, R. Fernández-Prini // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 1998. – T. 30. – №. 12. – C. 1603-1615.

261. Alvarez, J.L. Aqueous nonionic solutes at infinite dilution: Thermodynamic description, including the near-critical region / J.L. Alvarez, R. Fernandez-Prini, M.L. Japas // *Industrial & engineering chemistry research*. – 2000. – T. 39. – №. 10. – C. 3625-3630.

262. Debenedetti, P.G., The molecular basis of temperature effects in supercritical extraction / P.G. Debenedetti, S.K. Kumar // *AIChE journal*. – 1988. – T. 34. – №. 4. – C. 645-657.

263. Prini, R.F. Critical behavior of fluid binary mixtures: intermolecular parameters and thermodynamic properties / R.F. Prini, M.L. Japas // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1992. – T. 96. – №. 12. – C. 5115-5121.

264. O'Connell, J.P. *Fluctuation Theory of Mixtures* / J.P. O'Connell; Matteoli E., Mansoori G.A., (Eds.). – New York: Taylor and Francis, 1990. – C. 45-67.

265. Huang, Y.H. Corresponding states correlation for the volumetric properties of compressed liquids and liquid mixtures / Y.H. Huang, J.P. O'Connell // *Fluid Phase Equilibria*. – 1987. – Т. 37. – С. 75-84.
266. O'Connell, J.P. Infinite dilution partial molar volumes of aqueous solutions over wide ranges of conditions / J.P. O'Connell, A.V. Sharygin, R.H. Wood // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 1996. – Т. 35. – С. 2808-2812.
267. O'Connell, J.P. Thermodynamic properties of solutions based on correlation functions / J.P. O'Connell // *Molecular Physics*. – 1971. – Т. 20. – С. 27-33.
268. O'Connell, J.P. Thermodynamic properties of solutions and the theory of fluctuations / J.P. O'Connell // *Fluid Phase Equilibria*. – 1981. – Т. 6. – №. 1-2. – С. 21-38.
269. Abdulagatov, A.I. The critical properties of binary mixtures containing carbon dioxide: Krichevskii parameter and related thermodynamic properties / A.I. Abdulagatov, G.V. Stepanov, I.M. Abdulagatov // *High Temperature*. – 2007. – Т. 45. – №. 3. – С. 408-424
270. Perry, R.L. Fluctuation thermodynamic properties of reactive components from species correlation function integrals / R.L. Perry, J.P. O'Connell // *Molecular Physics*. – 1984. – Т. 52. – №. 1. – С. 137-159.
271. Абдулагатов, И.М. Фазовые переходы и критические явления в водных растворах углеводородов / И.М. Абдулагатов, С.М. Оракова, С.М. Расунов; под редакцией Б.А. Григорьева и М.А. Анисимова. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2024. – 216 с.
272. Debenedetti, P.G. Fluctuation-based computer calculation of partial molar properties. I. Molecular dynamics simulation of constant volume fluctuations / P.G. Debenedetti // *J. Chem. Phys.* – 1987. – V. 86. – N 12. – P. 7126-7137.
273. Levelt Sengers, J.M.H. NBS Tech. Note 1189 / J.M.H. Levelt Sengers, G.A. Olchoway, B. Kamgar-Parsi, J.V. Sengers. – Washington. – 1984.

274. McGuigan, D.B. Analysis of infinite dilution partial molar volumes using a distribution function theory / D.B. McGuigan, P.A. Monson // *Fluid Phase Equilib.* – 1990. – T. 57. – C. 227-247.

275. Michelsen, M.L. Calculation of phase envelopes and the critical points for multicomponent mixtures / M.L. Michelsen // *Fluid Phase Equilib.* – 1980. – T. 4. – C. 1-10.