

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева»**

На правах рукописи



Артемьев Артем Ильич

**Сверхкритическая экстракция биологически активных веществ из
аралии, женьшеня и мультифитоадаптогена**

2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Научный руководитель:
доктор технических наук, профессор
Меньшутина Наталья Васильевна

Москва – 2022

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Общие понятия сверхкритической экстракции и её практическое применение	9
1.1. Особенности сверхкритической экстракции.....	9
1.2. Использование сверхкритической экстракции в химической и фармацевтической промышленности	12
1.3. Подходы к интенсификации сверхкритической экстракции.....	28
1.4. Оборудование и технологии для сверхкритической экстракции.....	34
1.5. Моделирование процесса сверхкритической экстракции	43
1.6. Постановка задачи исследования	50
Глава 2. Материалы и методы.....	53
2.1. Описание растительного сырья	53
2.2. Аналитические методы исследования экстрактов, полученных из растительного сырья	55
2.3. Описание экспериментальных установок для сверхкритической и жидкостной экстракции.....	57
Глава 3. Экспериментальное исследование процесса сверхкритической экстракции для получения растительных экстрактов.....	64
3.1. Процесс сверхкритической экстракции биологически активных веществ из растительного сырья	64
3.2. Сверхкритическая экстракция аралозидов из аралии	67
3.3. Сверхкритическая экстракция гинзенозидов из женьшеня	73
3.4. Сверхкритическая экстракция биологически активных веществ из мультифитоадаптогена	76

3.5. Жидкостное экстрагирование аралии, женьшеня и мультифитоадаптогена	77
3.6. Влияние технологических параметров на кинетику процесса сверхкритической экстракции	83
3.7. Сверхкритическая экстракция гинзенозидов из женьшеня под ультразвуковым воздействием.....	86
3.8. Обсуждение результатов	89
Глава 4. Математическое моделирование технологической схемы процесса сверхкритической экстракции для получения растительных экстрактов	91
Заключение	106
Список литературы	108

Введение

Актуальность работы. В настоящее время большое внимание уделяется развитию малотоннажной химии, производству реактивов, особо чистых веществ и уникальных химических соединений. Именно малотоннажная химия открывает новые возможности для создания инновационных фармацевтических препаратов, и, в частности, экстракции биологически активных соединений из растительного сырья. Это подчеркнуто в распоряжении правительства «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года». Кроме того, правительство уделяет большое внимание созданию высокотехнологичного отечественного оборудования. Применение новых сверхкритических технологий в промышленном масштабе для получения биологически активных соединений из растительного сырья является крайне актуальной задачей, которая позволит, во-первых, получить новые соединения для фармацевтики, во-вторых, создать новое оборудование для процесса сверхкритической экстракции. Сверхкритическая экстракция является «зеленой» технологией, ресурсо- и энергосберегающей, которая позволяет отказаться от дорогостоящих органических растворителей, сократить время процесса за счет ускоренного массопереноса, вести процесс при низких температурах.

Данная работа посвящена теоретическим и экспериментальным исследованиям процесса экстракции растительного сырья, интенсификации процесса сверхкритической экстракции различными аппаратурно-конструктивными методами.

Степень разработанности темы. Процессу экстракции посвящено большое количество работ как российских, так и зарубежных исследователей. Академики В.В. Кафаров, В.А. Быков, Н.И. Сидельников, профессора О.А. Бочарова, В.Г. Выгон развивали теорию и практику экстракции растительного сырья. Работы О.О. Паренаго, Ф.Р. Габитова, Т.К. Каленик, К.С. Голохваст посвящены применению сверхкритических технологий при процессе экстракции. Однако, в литературе практически нет работ, связанных с трансфером технологии из лаборатории в промышленность, с масштабированием процесса, а промышленное

внедрение процесса сверхкритической экстракции практически отсутствует в Российской Федерации.

Цель работы заключается в теоретическом и экспериментальном исследовании процесса извлечения биологически активных веществ сверхкритической экстракцией.

Задачи работы. Для достижения цели поставлены следующие научно-технические задачи:

1. Исследование процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из растительного сырья.
2. Сравнение процессов сверхкритической и жидкостной экстракции.
3. Интенсификация процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из растительного сырья с использованием ультразвукового воздействия.
4. Моделирование технологической схемы процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из растительного сырья с помощью пакета программ ChemCad.
5. Масштабирование процесса сверхкритической экстракции.

Научная новизна. Исследовано влияние состава трехкомпонентной системы «этанол – вода – диоксид углерода» на процесс сверхкритической экстракции. Исследован процесс сверхкритической экстракции аралозидов из аралии, гинзенозидов из женьшеня и биологически активных веществ из мультифитоадаптогена, показавший высокий выход биологически активных веществ по сравнению с жидкостной экстракцией.

Исследовано влияние ультразвуковых колебаний, что позволило интенсифицировать массоперенос процесса сверхкритической экстракции.

В пакете программ ChemCad разработана технологическая схема лабораторной установки для проведения процесса сверхкритической экстракции. С помощью разработанной технологической схемы были проведены расчеты материальных и тепловых потоков, необходимых для извлечения гинзенозидов из женьшеня с использованием процесса сверхкритической экстракции.

Проведено масштабирование процесса сверхкритической экстракции гинзенозидов из женьшеня с помощью пакета программ ChemCad. На основе модели была предложена технологическая схема пилотной установки для проведения процесса сверхкритической экстракции с рекуперацией и рециклом диоксида углерода.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведен комплекс экспериментальных исследований по извлечению биологически активных веществ из растительного сырья с использованием сверхкритической экстракции. Полученные результаты позволяют утверждать, что применение сверхкритических технологий для извлечения аралозидов из аралии возможно.

Разработана аналитическая методика определения состава полученных экстрактов с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Проведено сравнение процессов сверхкритической и жидкостной экстракции. С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией было установлено, что гинзенозиды в экстракте женьшеня и аралозиды в экстракте аралии, полученные в процессе сверхкритической экстракции, содержатся в большем количестве, чем в экстрактах, полученных в процессе жидкостной экстракции.

В пакете программ ChemCad проведены расчеты материальных и тепловых потоков в процессе сверхкритической экстракции биологически активных веществ из женьшеня на лабораторной установке. Результаты были использованы для расчета мощности необходимого оборудования.

Методология и методы исследования. Высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией; инфракрасная спектрометрия; методы математического моделирования; методы и инструменты графического численного анализа полученных данных.

Степень достоверности результатов подтверждается объемом экспериментальных данных, полученных с применением стандартизированных методик и универсальных аналитических методов. Модель построена в

универсальном пакете программ ChemCad, используемом для проектирования производств.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были доложены на конференции «Вызовы времени: инновационные технологии и оборудование для фармацевтической промышленности и медицины» (Москва, 2020 г); на IX Международной научно-практической конференции «Биотехнология: наука и практика» (Мисхор, 2021 г); на X национальной научно-практической конференции «Моделирование энергоинформационных процессов» с международным участием (Воронеж, 2021 г); на XI Научно-практической конференции «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» с международным участием (Новосибирск, 2021 г); в I Школе молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (Москва, 2021 г); на международном конгрессе «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (Москва, 2021 г); на XVII международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2021» (Москва, 2021 г).

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в проведении экспериментальных исследований процесса сверхкритической экстракции и их планировании. Автор является разработчиком модели технологической схемы процесса сверхкритической экстракции растительного сырья, разработанной в пакете программ ChemCad. Автор проводил систематизацию, интерпретацию и оценку полученных результатов, формировал выводы, готовил материалы для публикаций и представления результатов исследований на российских и международных научных мероприятиях.

Положения, выносимые на защиту. Результаты экспериментальных исследований процесса извлечения биологически активных веществ из растительного сырья: аралии, женьшеня и мультифитоадаптогена. Результаты теоретических и экспериментальных исследований влияния состава трёхкомпонентной системы «этанол – вода – диоксид углерода» на процесс сверхкритической экстракции при температуре 323,2 К и давлении 12 МПа.

Результаты экспериментальных исследований влияния давления, температуры и ультразвукового воздействия на кинетику процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из аралии.

Результаты экспериментальных исследований интенсификации процесса сверхкритической экстракции гинзенозидов из женьшеня с использованием ультразвукового воздействия.

Модель технологической схемы лабораторной установки для процесса сверхкритической экстракции гинзенозидов из женьшеня, разработанная в пакете программ ChemCad. Масштабный переход на пилотную установку сверхкритической экстракции на основе модели технологической схемы лабораторной установки сверхкритической экстракции. Технологическая схема сверхкритической экстракции гинзенозидов из женьшеня с возможностью рецикла и рекуперации диоксида углерода.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, из них 2 в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы из 134 наименований. Общий объем составляет 123 страницы печатного текста, включая 19 таблиц и 66 рисунков.

Автор выражает глубокую благодарность руководителю работы д.т.н., профессору Н.В. Меньшутинной, д.б.н., профессору О.А. Бочаровой, к.т.н., старшему научному сотруднику И.В. Казееву, к.т.н., младшему научному сотруднику И.И. Худееву, сотрудникам кафедры химического и фармацевтического инжиниринга, сотрудникам кафедры кибернетики химико-технологических процессов, принимавшим участие в обсуждении данной работы.

Аналитические исследования полученных экстрактов выполнены на оборудовании центра коллективного пользования имени Д.И. Менделеева и инжинирингового центра «Продукты и технологии тонкого органического синтеза».

Глава 1. Общие понятия сверхкритической экстракции и её практическое применение

1.1. Особенности сверхкритической экстракции

Экстракция – это процесс извлечения одного или нескольких компонентов из растворов или твердых тел с помощью растворителей [1]. Благодаря выборочному растворению при взаимодействии с экстрагентом исследуемого сырья возможно извлечение целевых компонентов. Экстракция из твердых веществ или квазитвердых материалов, например, как растительное сырье, применяется в пищевой и фармацевтической промышленности [2]. В химической промышленности в качестве растворителей применяют воду и водные растворы кислот и щелочей для извлечения целевых компонентов из исследуемого твердого пористого тела [1,3].

Сверхкритическая экстракция (СКЭ) – технологический процесс экстракции, при котором в качестве растворителя используется сверхкритический флюид. Сверхкритический флюид (СКФ) – это состояние вещества, при котором исчезает различие между жидкостью и газом [4]. Доказано, что сверхкритическая экстракция является альтернативным экологически безопасным процессом, поскольку требует меньшего количества растворителя и приводит к высокому выходу экстрактов без остатков токсичных растворителей наряду с сокращением времени на проведение процесса экстракции [5].

В таблице 1.1 приведены некоторые свойства сверхкритического флюида в сравнении со свойствами жидкости и газа [6]. Сверхкритический флюид обладает свойствами газов, такими как высокая скорость диффузии, низкая вязкость, сжимаемость. При этом сверхкритический флюид обладает свойствами жидкостей, такими как высокая плотность и высокая растворяющая способность [7]. Данные свойства обуславливают высокую интенсивность массопереноса в среде сверхкритического флюида. Это позволяет сверхкритическому флюиду легко проникать в поры малого диаметра в глубинных слоях экстрагируемого материала, растворять и эффективно извлекать целевые компоненты, осуществляя быстрый

массоперенос. Отсутствие межфазного натяжения объясняется тем, что в сверхкритическом флюиде нет границы раздела жидкость – газ, а натяжение между сверхкритическим флюидом и поверхностями твёрдых тел незначительно [6].

Таблица 1.1 – Сравнение свойств различных состояний – газа, сверхкритического флюида и жидкости [6]

Состояние Свойство	Газ	СКФ	Жидкость
Плотность, г/см ³	$\sim 10^{-3}$	0,2 - 0,9	0,8 - 1,0
Вязкость, Па	0,5 - 3,5 * (10 ⁻⁴)	0,2 - 1,0 * (10 ⁻³)	0,3 - 2,4 * (10 ⁻²)
Коэффициент диффузии, см ² /с	0,01 - 1,0	3,3 - 0,1 * (10 ⁻⁴)	0,5 - 2,0 * (10 ⁻⁵)

Широкое использование органических растворителей пагубно сказывается на окружающей среде. Применение сверхкритического флюида в качестве экстрагента связано с необходимыми требованиями при производстве фармацевтических и лекарственных препаратов [8].

- 1) Отсутствием в экстрактах посторонних запахов и вредных для человека компонентов;
- 2) Высокой селективностью наряду с хорошей растворяющей способностью;
- 3) Химической индифферентностью к целевым компонентам и технической аппаратуре;
- 4) Безопасностью, негорючестью и взрывобезопасностью;
- 5) Дешевизной, безвредностью и доступностью;
- 6) Бесцветностью и гидрофобностью.

В качестве сверхкритического флюида в процессе экстракции, как правило, используют диоксид углерода, воду, а также пропан, бутан, хлор- и фторсодержащие углеводороды, которые легко растворимы в органических растворителях, но при этом не растворимы в воде [9,10]. Сверхкритическая

экстракция также позволяет избежать термогидролитического разложения термочувствительных соединений. В таблице 1.2 представлены критические параметры ряда растворителей, применяемых в сверхкритической экстракции.

Таблица 1.2 – Критические параметры растворителей, применяемых в сверхкритической экстракции [9]

Наименование	Хим.формула	$\rho_{кр}$, г/см ³	$T_{кр}$, К	$P_{кр}$, МПа
Вода	H ₂ O	0,32	647,30	22,10
Диоксид углерода	CO ₂	0,47	304,15	7,39
Метан	CH ₄	0,16	191,05	4,64
Этан	C ₂ H ₆	0,20	305,45	4,88
Пропан	C ₃ H ₈	0,22	369,95	4,26

Особое внимание уделяется сверхкритической воде как полярному растворителю, но в связи со сложностью достижения критических параметров и трудностью работы в условиях высоких температур и давлений её использование ограничено. Для достижения критических параметров метана, этана и пропана требуется меньше энергозатрат, но ввиду высокой взрывоопасности, их применение в качестве экстрагентов ограничено [11].

Особый интерес представляет применение диоксида углерода в качестве экстрагента, что обусловлено его низкими критическими параметрами и взрывобезопасностью. На рисунке 1.1 представлена фазовая диаграмма диоксида углерода. Линия между тройной точкой и критической точкой (кривая конденсации) соответствует устойчивому равновесию жидкой и газообразной фазы. Точки, лежащие на этой кривой, соответствуют параметрам перехода из жидкого состояния в газообразное и наоборот. В критической точке (304,15 К и 7,3 МПа) исчезает различие между жидкостью и газом и диоксид углерода переходит в сверхкритическое состояние.



Рисунок 1.1 – Фазовая диаграмма диоксида углерода

Сверхкритический диоксид углерода отличается низкой стоимостью, он не токсичен, не горюч и экологически безопасен [12]. Диоксид углерода позволяет сохранить целевой продукт без разрушений благодаря своим свойствам: низкой вязкости, температуре кипения, малой теплоте парообразования, инертности, негорючести и взрывобезопасности.

1.2. Использование сверхкритической экстракции в химической и фармацевтической промышленности

На данный момент существует несколько способов извлечения целевых компонентов из квазитвердых материалов: сушка, измельчение, стерилизация; отгонка эфирных масел с водяным паром; экстракция водой, маслом, глицерином или органическими растворителями; докритическая CO_2 экстракция, сверхкритическая экстракция (десорбция) и комбинаторные методы [7,13]. Степень извлечения целевых компонентов зависит от эффективности методов экстрагирования и их анализа. В таблице 1.3. показаны технические характеристики методов экстрагирования биологически активных веществ из растительного сырья, а на рисунке 1.2 представлены области применения получаемых экстрактов в различных отраслях промышленности [12–16].

Таблица 1.3 – Технические характеристики методов экстрагирования биологически активных веществ из растительного сырья [16]

Методы экстрагирования	Растворитель	Температура	Давление	Время	Применение органического растворителя	Полярность целевых компонентов экстракта
Мацерация	Вода и органические растворители	Комнатная (295,2 К)	Атмосферное	Длительное воздействие	Большое	Зависит от экстрагирующего растворителя
Сокслет	Органические растворители	Под нагревом	Атмосферное	Длительное воздействие	Умеренное	Зависит от экстрагирующего растворителя
Гидродистилляция	Вода	Под нагревом	Атмосферное	Длительное воздействие	Умеренное	Неполярные или умеренные полярные соединения
Жидкостная экстракция под давлением	Водные и неводные растворители	Под нагревом	Высокое	Быстрое воздействие	Маленькое	Зависит от экстрагирующего растворителя
Экстракция водой в субкритическом состоянии	Вода	Под нагревом	Высокое	Быстрое воздействие	Маленькое	Полярные и умеренно полярные соединения
Сверхкритическая флюидная экстракция	Сверхкритическая флюид (обычно CO ₂), иногда с органическими соразтворителями	Под нагревом	Высокое	Очень быстрое воздействие	Отсутствует или маленькое	Неполярные или умеренные полярные соединения
Ультразвуковая экстракция	Вода и органические растворители	Комнатная, или под нагревом	Атмосферное	Быстрое или умеренное воздействие	Маленькое или умеренное	Зависит от экстрагирующего растворителя
Экстракция в микроволновом поле	Вода и органические растворители	Комнатная, или под нагревом	Атмосферное	Быстрое воздействие	Маленькое	Зависит от экстрагирующего растворителя



Рисунок 1.2 – Способы получения биологически активных веществ из растительного сырья [13]

Актуальной задачей химической промышленности в рамках Индустрии 4.0 является развитие инновационных биотехнологических процессов, которые не использовались в 20 веке, но их внедрение позволяет обрабатывать и получать новые качественные материалы и вещества. Кроме того, инновационные технологии должны соответствовать принципам «зеленой химии». Определение «зеленой химии» основывается на применении альтернативных видов растворителей для лучшего извлечения целевых компонентов наряду с уменьшением негативного влияния на окружающую среду [2].

Растительное сырье важный источник биологически активных веществ, применяемых в качестве продуктов питания, лекарственных препаратов и в косметических средствах. Полученные растительные масла обладают биологической активностью, проявляя антиоксидантные, противоопухолевые, противомикробные и противоаллергические свойства. Благодаря своим свойствам они используются при лечении сердечно-сосудистых и хронических дегенеративных заболеваний.

Извлечение биологически активных веществ из растительного сырья с сохранением их целостности и биологической активности является актуальной задачей. Растительное сырье содержит большое количество различных

метаболитов, в том числе фенолов, эфирных масел, белков, терпеноидов и флавоноидов. В некоторых случаях необходимые целевые компоненты содержатся в малых количествах в растительном сырье (в районе 1-3% от абсолютно сухой массы). При этом, в связи с труднодоступностью из-за природной матрицы растительного сырья, получение целевых компонентов проблематично. Каждый способ экстрагирования имеет определённые достоинства и недостатки.

Поиск новых способов экстрагирования требуется для повышения эффективности экстрагирования, для улучшения качественных характеристик экстракта и уменьшения его себестоимости. В таблице 1.4 представлены существующие способы экстрагирования целевых компонентов из растительного сырья с описанием проведения технологического процесса [17]. На сегодняшний день применяются различные способы извлечения целевых компонентов: экстракция по Сокслету, экстракция с применением микроволн, экстракция с применением ультразвука, экстракция жидкостью под давлением и экстракция сверхкритическим флюидом.

Зачастую при экстракции используют органические растворители: ацетон, бензин, гексан, дихлорэтан, этанол и др. Получаемые на основе органических растворителей экстракты по качеству оцениваются выше масел, полученных паровой перегонкой, в связи с содержанием природных фиксаторов и вкусовых компонентов. Получаемые экстракты зависят от свойств растворителя. Как пример, при использовании гидрофильных растворителей (ацетон, глицерин, этанол) извлекаются биологически активные вещества, растворимые в воде. В случае использования гидрофобных растворителей (гексана, дихлорэтана и др.) извлекаются жироподобные вещества, но не извлекаются углеводы, смолы и камеди.

Получаемые при процессе экстрагирования фитоадаптогены применяются для профилактики и лечения раковых опухолей [18,19]. На данном этапе фитоадаптогены получают путем механического прессования с предварительной обработкой растительного сырья этиловым спиртом. Однако при таком способе

Таблица 1.4 – Получение растительный экстрактов с применение различных методов экстрагирования [20-45]

Сырье	Целевые компоненты	Методы экстракции	Экстрагент	T(K) / P(MПа)	Время экстракции (мин)	Расход экстрагента (мл/мин)	Ист.
Пальмовые волокна	Каротиноиды	ЖЭД	Этанол	308,2/4	17	2,4	[20]
Хатиора	Антоцианы	СКЭ	CO ₂ + 10% этанол/вода	333,2/20	45	12,48	[21]
Жом сахарной свеклы	Пектин	УЭ + СВЭ	Вода	393,2/10,7	30	-	[22]
Луковая шелуха	Кверцетин	ЖЭД + ТСА	Этанол	313,2/12	20	-	[23]
Физалис перуанский	Витанолиды	ЖЭД	Этанол/этил ацетат (75:25)	398,2/10	20		[24]
Кожура мандарина	Флаваноиды	СВЭ	Вода	303,2/3	15	1000	[25]
Апельсиновая выжимка	Фенольные соединения	ФЭ + СКЭ	CO ₂ + 6% этиловый спирт	333,2/25	120	27	[26]
Кожура граната	Фенольные соединения, полифенолы	ФЭ + ЭВД	Вода	-/300	15	-	[27]
		УиЖЭД	Вода	343,2/10	20	-	[28]
Яблочные семечки	Липиды	СКЭ	CO ₂	336,2/130	300	6-10	[29]
Выжимка из свежих яблок	Полифенолы	СКЭ	CO ₂ + 5% этиловый спирт	218,2/30	120	33	[30]
Виноградная выжимка	Полифенолы	ЭВД	Вода/этанол (85:15)	363,2/10,3	-	-	[31]

Продолжение таблицы 1.4

Стебель винограда	Фенольные соединения	ЖЭД	Этанол/вода (70:30)	393,2/-	10	-	[32]
Семена винограда	Фенольные соединения	ЖЭД	Этанол/вода (75:25)	293,2/-	11	-	
Ежевика	Полифенолы (антиоксиданты)	УЭ + ЖЭД	Этанол/вода (70:30)	353,2/10	30	-	[33]
Листья зеленого чая (Камелия китайский)	Катехины	ЖЭД + СФА	Этил лактат	373,2/10	20	-	[34]
Каннабис сатива	Канабиноиды	СКЭ	CO ₂	328,2/34	-	200	[35]
Гвоздика (сизигиум ароматический)	Сесквитерпены и фенолы	СКЭ	CO ₂	313,2/15	20+14	-	[36]
	Монотерпены и витамин Е	СКЭ	CO ₂	313,2/15-22	30+50	-	[37]
Безвременник видовой	Колхицин	СКЭ	CO ₂ + 3% метанол	308,2/24,7		-	[38]
Мелалеука пятижилковая	Сесквитерпены и фенолы	СКЭ	CO ₂	316,2/25	120	6	[39]
Помидор	Ликопин	СКЭ	CO ₂	359,2/50	15+270	4	[40]
Филлантус	Липиды (токоферол)	СКЭ	CO ₂	318,2/47,5	10+120	2-3	[41]
	Антиоксиданты	ЭВД	Ацетон Этанол/вода (70:30)	343,2/10	5*3	-	

Продолжение таблицы 1.4

Тимус мунбьянус	Фенольные соединения и антиоксиданты	СКЭ	СО ₂	343,2/45	30+180	2	[42]
		ЭВД	Ацетон Этанол/вода	343,2/10,3	15	-	
Калина обыкновенная	Олеиновая и линолевая кислоты и токоферолы	СКЭ	СО ₂	323,2/57	131	2,5	[43]
	Фенольные соединения	ЭВД	Ацетон Этанол Вода	343,2/10,3	5*3	-	
Аралия маньчжурская	Гликозиды олеаноловой кислоты	ЖЭД	Вода/аммиак	383,2/-	60	-	[44]
		СВЭ	Вода	413,2/22	60	-	
Женьшень	Тритерпеновые сапонины	СКЭ	СО ₂	343,2/20	-	150	[45]

ЖЭД – жидкостная экстракция под давлением; СКЭ – сверхкритическая экстракция; СВЭ – субкритическая водная экстракция; УЭ – экстракция с помощью ультразвука; ТСА – сверхкритическая экстракция антирастворителями; ФЭ – ферментативная экстракция; ЭВД – экстракция при высоком давлении; УиЖЭД - ультразвуковая и жидкостная экстракция под давлением; СФА – метод сверхкритического флюидного антирастворителя

получения экстракта содержание необходимых целевых компонентов не превышает 80%, что требует дополнительных этапов экстрагирования.

При этом в состав растительного экстракта, помимо необходимых целевых компонентов, входят свободные жирные кислоты, фосфолипиды [45]. Возникает задача селективности экстрагируемых веществ. Методы экстракции на основе сверхкритических флюидов широко используются для экстракции биологически активных веществ из растительного сырья. Благодаря регулированию технологических параметров проведения процесса появляется возможность регулирования степени извлечения различных компонентов растительного сырья. Значимость процесса сверхкритической экстракции объясняется способностью полного извлечения целевых компонентов из исследуемого материала при невысоких температурах и исключая использование дорогостоящих растворителей [46]. При этом сверхкритическая экстракция энергетически и экологически эффективна.

Для извлечения биологически активных веществ из целлюлозной матрицы применяется метод отгонки с водяным паром [47]. На рисунке 1.3 представлена установка для получения эфирных масел методом перегонки с водяным паром.

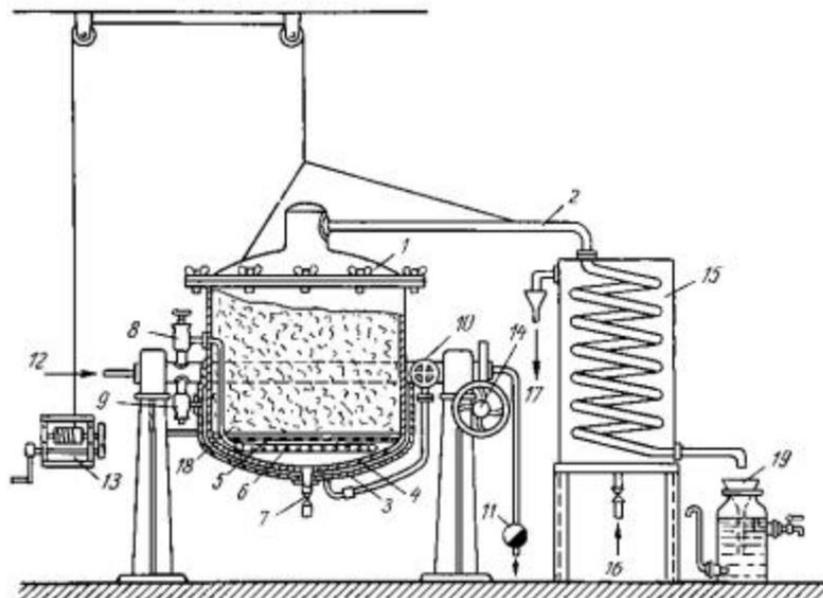


Рисунок 1.3 – Установка для получения эфирных масел методом перегонки с водяным паром [47]

Способ экстрагирования с помощью водяного пара применяется для получения эфирных масел при температуре большей 373,2 К. В состав получаемых эфирных масел в основном входят летучие компоненты со сравнительно низкой температурой кипения равной от 423,2 до 623,2 К. Основным достоинством данного метода является его доступность и низкая себестоимость производства эфирных масел. Основным недостатком является денатурация части целевых компонентов и их видоизменение. При этом требуется дополнительное разделение полученного экстракта для отделения нежелательных примесей от эфирных масел.

Лучшие по качеству экстракты получают благодаря использованию в качестве растворителя сжиженного газа. Одними из таких технологий являются используемые при извлечении целевых компонентов докритическая и сверхкритическая экстракция [48–50]. От своих аналогов сверхкритическая экстракция принципиально отличается некоторыми свойствами. Применение сверхкритической экстракции может вестись без воздействия воды и кислорода, что позволяет извлекать целевые компоненты в нативном состоянии, сохраняя фармакологическую активность, а проведение процесса при невысоких температурах позволяет сохранить их целостность [51].

Для проведения процесса сверхкритической экстракции используются установки различной конфигурации и различных масштабов в зависимости от необходимой производительности и поставленных целей [52]. Промышленная установка сверхкритической экстракции, показанная на рисунке 1.4, позволяет получать высокий выход экстракта, который возможно применять в качестве пищевых добавок и компонента в фармацевтических препаратах [53].

На данный момент для извлечения целевых компонентов из растительного сырья в промышленности применяются различные способы, такие как механический отжим, паровая дистилляция, экстрагирование органическими растворителями и комбинаторные методы [54]. Механический отжим не позволяет полностью выделить необходимые целевые компоненты и, зачастую, применяется с последующим методом с применением органического растворителя. Паровая



Рисунок 1.4 – Промышленная установка сверхкритической экстракции биологически активных веществ из растительного сырья [53]

дистилляция в связи с работой в высоком диапазоне температур не сохраняет при экстрагировании ценную биологическую активность целевых компонентов и извлекает большую часть необходимых компонентов. Проведение экстракции дорогостоящими органическими растворителями наряду с низкой селективностью приводит к извлечению как полярных, так и не полярных соединений. В результате получаемый экстракт имеет более обширный спектр компонентов в отличие от требуемого набора. При этом требуется дополнительный этап с целью регенерации экстрагента [16].

Сверхкритическая экстракция же позволяет учитывать эти недостатки. За счёт сочетания уникальных свойств сверхкритических растворителей (низкая вязкость, высокий коэффициент диффузии, отсутствие поверхностного натяжения) процесс сверхкритической экстракции обладает рядом преимуществ перед обычными методами жидкостной экстракции [55–58]:

- 1) способность сверхкритического флюида проникать в пористые твёрдые материалы эффективнее, чем жидкие растворители. В результате наблюдается ускоренный массоперенос и сокращается время проведения процесса;

- 2) возможность селективной экстракции, так как можно управлять растворяющей способностью растворителя изменением давления и/или температуры;
- 3) проблема разделения целевого компонента и растворителя сводится к сбросу давления;
- 4) как правило, процесс сверхкритической экстракции проводится при относительно низких температурах, что позволяет получать термически лабильные соединения;
- 5) снижение массы исходного сырья за счёт эффективности процесса сверхкритической экстракции;
- 6) использование экологически чистых органических растворителей;
- 7) возможность переработки и повторного использования CO_2 , что сводит к минимуму производство отходов;
- 8) CO_2 -экстракты содержат природные консерванты и антиоксиданты, поэтому не теряют своих качеств в течение нескольких лет. Будучи стерильными, CO_2 -экстракты проявляют бактерицидные свойства по отношению к микрофлоре продукта, в который его вносят;
- 9) Возможность прямого соединения с аналитическими хроматографическими методами, такими как газовая хроматография или сверхкритическая флюидная хроматография.

Одним из крупных производителей сверхкритических аппаратов является компания «Waters». Система «Waters Prep Supercritical Fluid Extraction», показанная на рисунке 1.5, экстрагирует химические соединения с использованием CO_2 в сверхкритическом состоянии вместо органических растворителей. Системы компании «Waters» предлагает более быструю, безопасную и чистую технологию для таких процессов, как: экстракция масел из конопли и родственных растений; биологически активные добавки из экстрактов зверобоя, имбиря, чеснока и женьшеня; экстракция и фракционирование пищевых жиров и масел; очистка растительных лекарственных средств и пищевых продуктов от пестицидов и гербицидов; концентрация ферментационного бульона, фруктовых соков и др.;

извлечение метаболитов из биологических образцов; получение ароматизаторов и натуральных пищевых красителей [59].



Рисунок 1.5 – Система для сверхкритической флюидной экстракции от компании «Waters Prep Supercritical Fluid Extraction» [59]

Одним из крупных поставщиков аппаратов для сверхкритической экстракции является компания Rexo Engineering. На рисунке 1.6 представлена система для сверхкритической флюидной экстракции от компании *Rexo Engineering*. Система состоит из криостат-циркулятора для охлаждения диоксида углерода, насоса для диоксида углерода, экстрактора с корзиной для сырья объемом от 0,5 до 20 л, регулятора обратного давления с подогревом и сепаратора. Система позволяет проводить процесс при давлении 40 МПа, температуре 523,2 К и расходе экстрагента 100 мл/мин. Материал экстрактора STS 316 инертен к потоку диоксида углерода и не вступает в реакцию с растительным исследуемым сырьем [60].

Биологически активные вещества, получаемые с помощью сверхкритической экстракции, обладают антиоксидантными, антисептическими [57,58,61], антибактериальными, противогрибковыми [62] свойствами. Причем экстракты, полученные сверхкритической экстракцией, обладают вышеперечисленными свойствами в большей степени, чем экстракты, полученные традиционными



Рисунок 1.6 – Система для сверхкритической флюидной экстракции от компании Rexo Engineering [60]

методами. Например, авторы [63] экстрагировали растение чабер различными методами. Их результаты показали, что экстракт, полученный сверхкритической экстракцией, в 15 раз богаче целевыми компонентами, которые отвечают за антиоксидантную и противоопухолевую активность, чем экстракты, полученные гидродистилляцией и экстракцией по методу Сокслета. Другое исследование провели авторы [64], которые изучали влияние различных способов экстрагирования на антибактериальную активность растительных экстрактов. Экстракция проводилась тремя способами: с помощью аппарата Сокслета, ультразвука и сверхкритической экстракции. Самую высокую антибактериальную активность проявили экстракты, полученные с помощью ультразвука и сверхкритической экстракции. Противогрибковую активность кедровых масел, полученных сверхкритической экстракцией и экстракцией по методу Сокслета, изучали авторы [65]. Более высокой противогрибковой активностью обладали экстракты, полученные сверхкритической экстракцией. Экстракты полыни [66] и пижмы [67], полученные сверхкритической экстракцией, демонстрируют более высокую инсектицидную активность, чем экстракты, полученные гидродистилляцией и экстракцией по методу Сокслета. Кроме того, общий выход экстрактов в методе сверхкритической экстракции был выше, чем в других методах.

При проведении процесса сверхкритической экстракции сверхкритический диоксид углерода проходит через слой частиц растительного сырья, проникает в межчастичное пространство и затем внутрь частиц. Процесс сверхкритической экстракции схематично представлен на рисунке 1.7 [68].

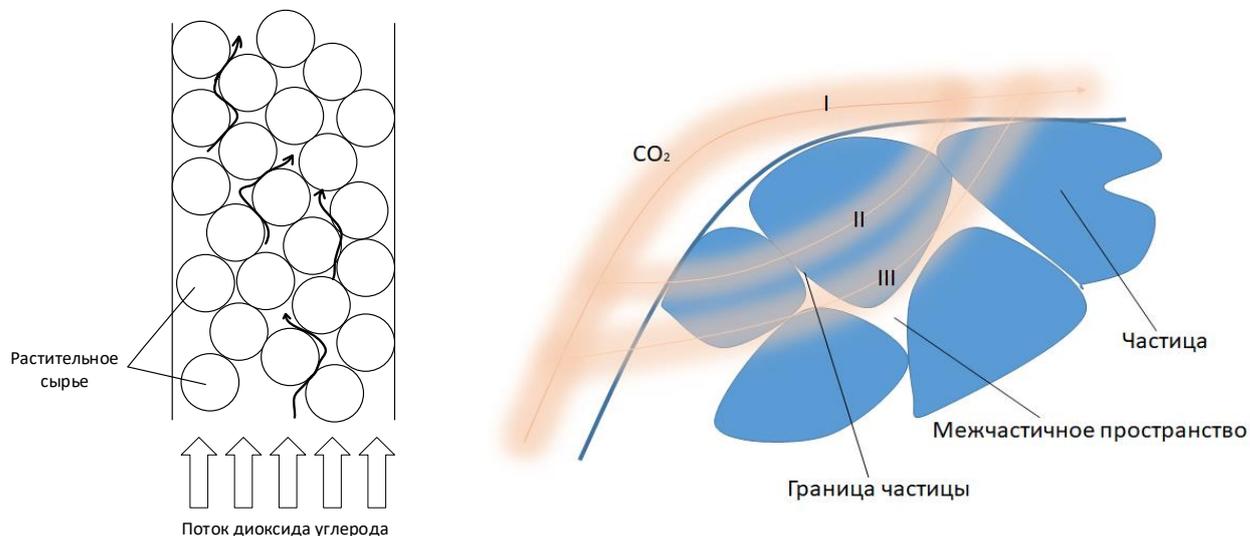


Рисунок 1.7 – Схематичное представление процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из растительного сырья [68]

Целевые компоненты, находящиеся внутри клеток сырья, растворяются в сверхкритическом диоксиде углерода. Полученная смесь диффундирует на поверхность клеток, а затем по межклеточному пространству на поверхность частиц сырья. Далее смесь «сверхкритический диоксид углерода - целевые компоненты» с пограничного слоя частиц сырья удаляется потоком сверхкритического диоксида углерода [69]. При проникновении сверхкритического диоксида углерода внутрь клеток происходит частичное разрушение структуры клеток, что приводит к повышению интенсивности массопереноса целевых компонентов из сырья [70]. В свободном объеме аппарата и пограничном слое частиц растительного сырья преобладает конвективный транспорт, который напрямую зависит от расхода сверхкритического диоксида углерода. Чем выше расход сверхкритического диоксида углерода, тем выше интенсивность конвективного транспорта [71]. В межклеточном пространстве и внутри клеток интенсивность массопереноса зависит от скорости диффузии

целевых компонентов. Диффузионный транспорт зависит от температуры и давления процесса и не зависит от расхода сверхкритического диоксида углерода. Повышение температуры и/или понижение давления приводит к увеличению скорости диффузии.

На рисунке 1.8 представлена кинетика извлечения целевых компонентов при проведении процесса сверхкритической экстракции из растительного сырья [70,72].

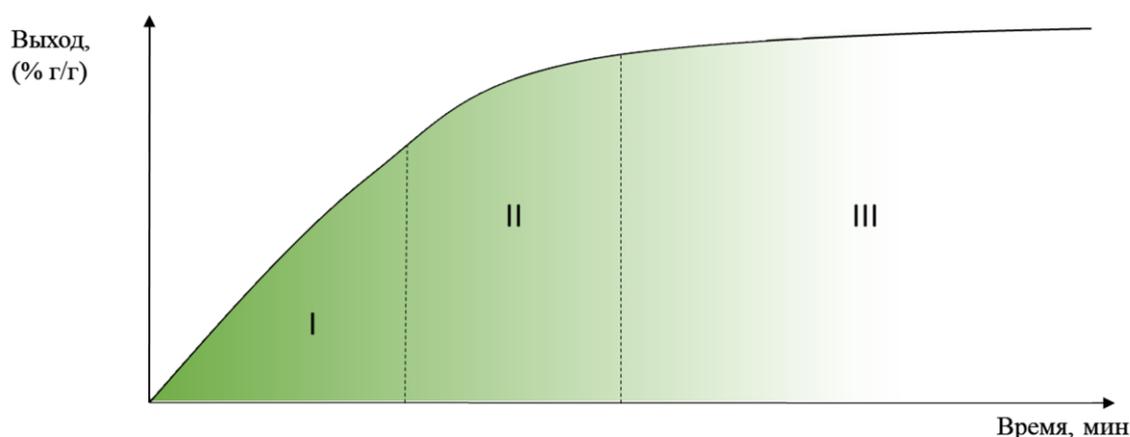


Рисунок 1.8 – Кинетика выхода экстракта при сверхкритической экстракции [70,72]

При рассмотрении кинетики процесса можно выделить три основных периода: I - период постоянной скорости экстракции, II - период падающей скорости экстракции, III - период низкой скорости экстракции [69,71,73,74].

Перед проведением процесса сверхкритической экстракции растительное сырье предварительно измельчают, что приводит к разрушению части клеток сырья. Из разрушенных клеток на поверхность частиц сырья выделяются целевые компоненты. Период постоянной скорости экстракции наблюдается, когда внешняя поверхность частиц сырья покрыта целевыми компонентами. Целевые компоненты удаляются с поверхности частиц потоком сверхкритического диоксида углерода. Интенсивность данного периода определяется конвективным транспортом.

Период падающей скорости экстракции начинается, когда количество целевых компонентов на поверхности частиц уменьшается. На массоперенос оказывают влияние как конвективный, так и диффузионный транспорт.

Период низкой скорости экстракции наблюдается, когда на поверхности частиц сырья не остается целевых компонентов. Влияние конвективного транспорта на массоперенос становится незначительным. Интенсивность данного периода определяется скоростью диффузии целевых компонентов внутри частиц сырья [75].

На процесс сверхкритической экстракции оказывают влияние природа сырья, структурные характеристики сырья, характеристический размер частиц сырья, объемная загрузка экстрактора, параметры ведения процесса (температура, давление, расход экстрагента), природа экстрагента и многие другие параметры [76]. Влияние данных параметров на процесс и их значимость могут быть установлены с помощью исследования кинетики сверхкритической экстракции. Это позволит выбрать наиболее эффективные параметры и способы проведения процесса сверхкритической экстракции [77].

В связи с повышенным количеством вторичного сырья в пищевой отрасли, такого как кожура, семена, жмых, которые сейчас считаются отходами, актуальным является применение сверхкритической экстракции для получения биологически активных лекарственных компонентов [78,79]. В качестве примера можно привести утилизацию побочного продукта производства фруктового сока - яблочного жмыха, которая до настоящего времени заключалась в сжигании отходов, анаэробной ферментации, компостировании, захоронении, что является неэффективным. Яблочный жмых может служить источником потенциально ценных антиоксидантов, например, аскорбиновой кислоты, токоферолов, каротиноидов и полифенолов. Применение процесса сверхкритической экстракции позволяет извлекать полезные компоненты из яблочного жмыха [80]. Еще одним примером применения сверхкритической экстракции является обработка рисовых отрубей. Рис является основным продуктом питания более чем для половины мира. При переработке риса образуется побочный продукт - рисовые отруби, которые

составляют 8% рисового зерна. Рисовые отруби содержат в своем составе фенольные кислоты, флавоноиды, антоцианы и проантоцианы, токоферолы и токотриенолы, фитиновую кислоту и γ -оризанол. Процесс сверхкритической экстракции позволяет извлекать представленные полезные компоненты из рисовых отрубей [78–80].

1.3. Подходы к интенсификации сверхкритической экстракции

Интенсификация процесса сверхкритической экстракции нацелена на сведение к минимуму использования токсичных органических растворителей, сокращение времени экстракции, снижение температуры проведения процесса и потребления энергии, к увеличению выхода экстракта, а также на сохранение целостности целевых компонентов, особенно в присутствии термочувствительных компонентов [81]. При этом снижение времени экстрагирования позволяет сократить энергозатраты на проведение процесса.

При процессе экстрагирования учитываются множество факторов:

- 1) Природная структура исходного материала;
- 2) Температура и давление;
- 3) Содержание воды в сырье;
- 4) Время проведения процесса;
- 5) Скорость потока экстрагента;
- 6) Полярность целевых компонентов.

В большинстве случаев при проведении сверхкритической экстракции в качестве экстрагента применяется сверхкритический диоксид углерода – неполярный растворитель, что усложняет процесс извлечения полярных экстрагируемых компонентов. Для повышения извлечения и улучшения растворяющей способности в поток экстрагента в малых количествах добавляют соразтворитель, например, ацетон, метанол, этанол, трибутилфосфат. Благодаря образованию донорно-акцепторных связей с рядом различных веществ, перечисленные соразтворители улучшают растворимость экстрагируемых компонентов в сверхкритическом флюиде [9,70]. Физико-химические свойства диоксида углерода зависят от температуры и давления процесса сверхкритической

экстракции. Варьирование параметров позволяет добиться высокой селективности [81].

Необходимо учитывать содержание в сырье воды, которая играет неоднозначную роль при проведении процесса сверхкритической экстракции. В ряде случаев вода способствует набуханию сырья, что позволяет увеличить доступ к труднорастворимым веществам. Так, на примере цветков бессмертника итальянского (*Helichrysum italicum*) было показано, что содержание воды в межклеточном пространстве привело к увеличению выхода секвитерпенов [82]. Однако, избыточное количество воды, как в качестве соразтворителя, так и в виде влаги в растительном сырье, может снизить извлечение неполярных веществ [83]. Кроме того, нерастворимые в воде вещества осаждаются на поверхности растительного сырья, что приводит к снижению интенсивности массопереноса труднорастворимых веществ из пограничного слоя сырья в поток сверхкритического экстрагента.

Время экстракции может повлиять на состав экстракта: недостаточная длительность процесса приводит к неполному извлечению, с другой стороны, слишком длительный процесс является неэффективным и экономически невыгодным, так как извлечение веществ с поверхности матрицы происходит в начале процесса экстракции, а оставшиеся внутри пор образца растворённые вещества извлечь достаточно трудно [84,85]. Время экстракции зависит от скорости потока растворителя: чем она выше, тем короче время проведения процесса. Однако слишком высокая скорость потока может привести к снижению выхода целевых компонентов из-за недостаточного времени контакта между растворённым веществом и растворителем [86]. Оптимальные для получения наибольшего выхода экстракта время и расход растворителя требуется подбирать экспериментально.

На практике применяются комбинированные способы для интенсификации экстрагирования. Комбинированные способы сверхкритического экстрагирования включают в себя дополнительные процессы: микроволновое излучение, импульсное электрическое поле, ультразвуковое воздействие или мгновенное

контролируемое падение давления. Данные процессы напрямую или косвенно влияют на лучшее растворение целевых компонентов благодаря увеличению диффузии экстрагента или разрушающему воздействию на клеточную структуру исследуемого сырья.

Электропорация (применение импульсного электрического поля) связана с нетепловым влиянием на растительную структуру клетки. Она позволяет увеличить массоперенос целевых компонентов и уменьшить время проведения процесса экстрагирования [87,88]. Электропорация кратковременно применяется к исследуемому материалу и в результате проходят несколько этапов, показанных на рисунке 1.9:

- 1) увеличение заряда цитоплазматической мембраны за счет воздействия внешнего электрического поля;
- 2) создание небольших метастабильных гидрофильных пор при достижении порога трансмембранного потенциала (0,2 – 1,0 В);
- 3) увеличение количества и/или размера созданных пор;
- 4) выход целевых компонентов в свободное пространство при необратимой электропорации или повторное закрытие пор и восстановление целостности мембраны при обратимой электропорации.

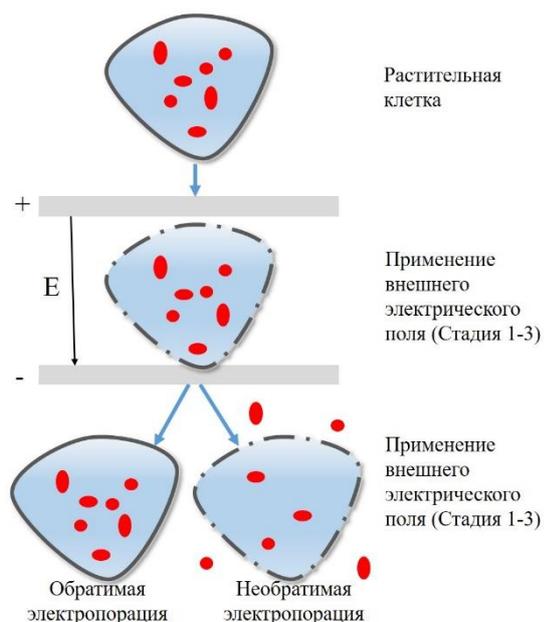


Рисунок 1.9 – Стадии электропорации [88]

При применении электропорации на эффективность влияют различные параметры проведения процесса (температура, напряженность поля, время обработки и т.д.), режим обработки (периодический, непрерывный) [88].

Электропорация применяется в пищевой промышленности для инактивации микроорганизмов и консервации пищевых продуктов и в молекулярной биологии для введения различных молекул в цитоплазму клетки [89,90].

Нагрев микроволновым излучением вызывает комбинированный перенос массы и тепла, разрушая клетки. Микроволновый нагрев является результатом рассеивания электромагнитных волн в исследуемом материале. Воздействие электромагнитной энергии зависит от диэлектрических свойств и усредненной по времени напряженности электрического поля. Процесс передачи тепла микроволновым нагревом отличается от обычного нагрева. При обычном нагреве происходит передача тепла от нагревательного устройства к среде, тогда как при микроволновом нагреве тепло рассеивается внутри облучаемой среды [88]. Температура при микроволновом излучении повышается быстрее благодаря рассеиванию тепла равномерно по всему объему исследуемого материала, тогда как при тепловом нагреве тепло подается от нагревательного прибора неравномерно. При этом микроволновый нагрев не ограничивается теплопроводностью или конвекционными токами [91].

На рисунке 1.10 изображен процесс разрушения клеточной мембраны под действием внутреннего давления [88]. Индуцированная энергия передается исследуемому материалу путем вращения диполя и благодаря ионной проводимости. Получаемая тепловая энергия нагревает растительную клетку и вызывает испарение влаги внутри клетки. Создаваемое давление разрушает клеточную мембрану, что приводит к лучшему проникновению экстрагента к труднодоступным целевым компонентам и увеличению их массового выхода [91].

Экстракция с применением микроволнового нагрева успешно используется для извлечения ароматических веществ, антиоксидантов, красителей и других первичных или вторичных метаболитов. Применение микроволнового нагрева позволяет ускорить процесс экстрагирования, получая при этом качественный

состав экстракта аналогичный экстрактам полученным традиционными методами экстракции [92].

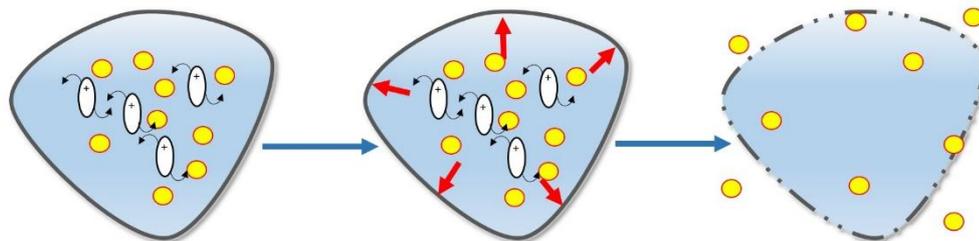


Рисунок 1.10 – Разрушение клеточной мембраны под действием микроволнового излучения [88]

Эффект мгновенного контролируемого изменения давления влияет на целостность клеточной мембраны. Процесс проводится в аппарате в несколько этапов: снижение давления до вакуума, быстрое увеличение давления экстрагентом (насыщенный пар, сверхкритический диоксид углерода), стабилизация температуры, резкий сброс давления в сторону вакуума и восстановление до атмосферного [88]. Благодаря резкому изменению давления увеличивается скорость массопереноса целевых компонентов. Так же наблюдается охлаждение исследуемого материала и его набухание из-за разрушения клеточной мембраны и секреции метаболитов [92].

Ультразвук – это звуковая частота в диапазоне от 18 до 100 кГц. Применение ультразвука при процессе экстрагирования вызывает кавитацию. При подаваемой звуковой волне происходит цикл разрежения и сжатия, что приводит к возникновению мелких кавитационных пузырьков, способствующих деформации и разрушению растительной мембраны (рис. 1.11, а). Это приводит к увеличению массопереноса и ускорению диффузии [88]. Увеличение мощности ультразвуковых волн положительно влияет на кавитацию, но при высоких параметрах мощности из-за большой концентрации пузырьков у источника ультразвука эффективность ультразвука снижается.

Существует два типа ультразвукового оборудования: ультразвуковая ванна (рис. 1.11, b) и ультразвуковой зонд (рис. 1.11, c). Ультразвуковая ванна используется для диспергирования твердого вещества в растворителе или дегазации растворов. В связи с малой интенсивностью из-за стенок аппарата

эффективность ультразвуковой ванны мала, что ограничивает ее использование. Более эффективным вариантом является использование зонда, который помещается непосредственно в сам аппарат, создавая большой кавитационный эффект [88,93].

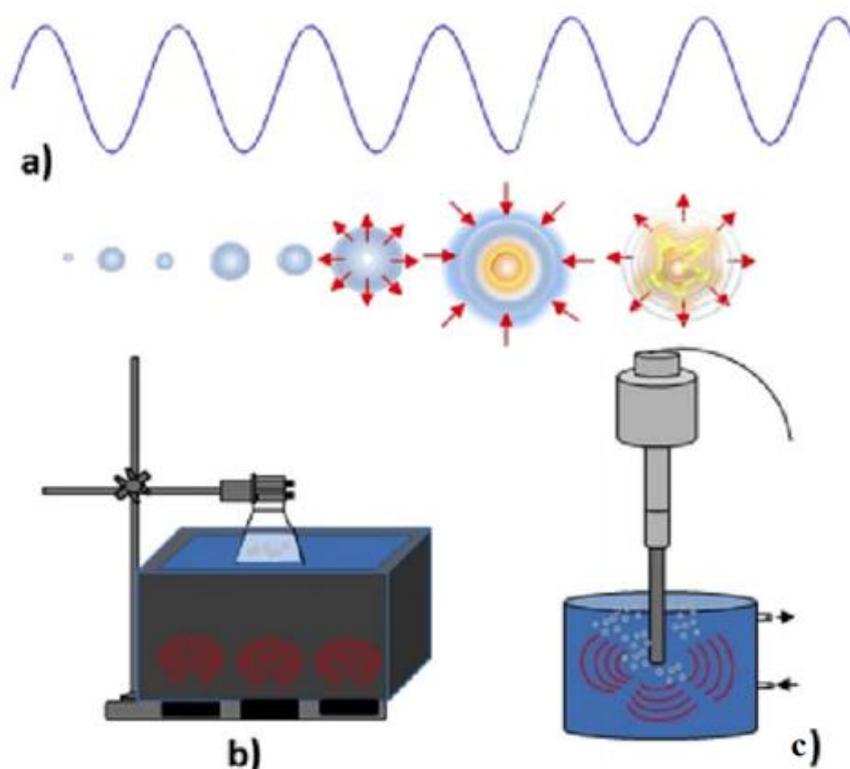


Рисунок 1.11 – (а) процесс возникновения кавитации; (b) ультразвуковая ванна; (c) ультразвуковой зонд [88]

Использование ультразвука при сверхкритической экстракции позволяет улучшить массовый выход до 20%, при этом сохраняя целостность и биологическую активность целевых компонентов [94]. Применение ультразвука эффективно при получении ароматизаторов, антиоксидантов, минеральных и органических соединений, содержащихся в растительной ткани [88,94].

Таким образом, интенсификация сверхкритической экстракции позволяет получать качественные экстракты из растительных и синтетических матриц с широким спектром биологически активных веществ, сокращая время проведения процесса и массу исходного сырья.

1.4. Оборудование и технологии для сверхкритической экстракции

Проведение процесса сверхкритической экстракции требует специального оборудования высокого давления. Важным является разработка соответствующих технологических схем, которые в своем составе содержат: экстракторы высокого давления, насосы высокого давления, сепараторы, промежуточные емкости, сложную запорную и регулирующую арматуру, комплект контрольно-измерительных приборов и автоматики. Важным является поддержание параметров процесса на заданном уровне, так как физико-химические свойства сверхкритического диоксида углерода, интенсивность тепло- и массопереноса в среде сверхкритического флюида сильно зависят от температуры и давления.

На рисунке 1.12 показана принципиальная схема установки для проведения процесса сверхкритической экстракции в среде диоксида углерода [49,52,83,95]. Сырье помещается в экстрактор (5). Из баллона (1) диоксид углерода поступает в конденсатор (2), где происходит доожигание. Предварительное охлаждение диоксида углерода перед подачей в насос требуется для обеспечения сплошности жидкой фазы во избежание кавитации. После выхода из конденсатора (2), с помощью насоса высокого давления (3), диоксид углерода поступает в теплообменник (4) для нагревания до температуры выше критического значения. Затем сверхкритический давления (3), диоксид углерода поступает в теплообменник (4) для нагревания до температуры выше критического значения. Затем сверхкритический диоксид углерода подается в экстрактор (5). Процесс сверхкритической экстракции проводится в периодическом режиме. Растворение целевых компонентов начинается непосредственно при подаче диоксида углерода в экстрактор (5). Экстрагируемые из исследуемого материала целевые компоненты, к примеру, жирные кислоты, полифенолы, пигменты и т.д. с экстрагентом поступают через одноступенчатый регулятор давления (6) в сепаратор (8), где диоксид углерода переходит в газообразное состояние, что приводит к выделению экстракта [96,97].

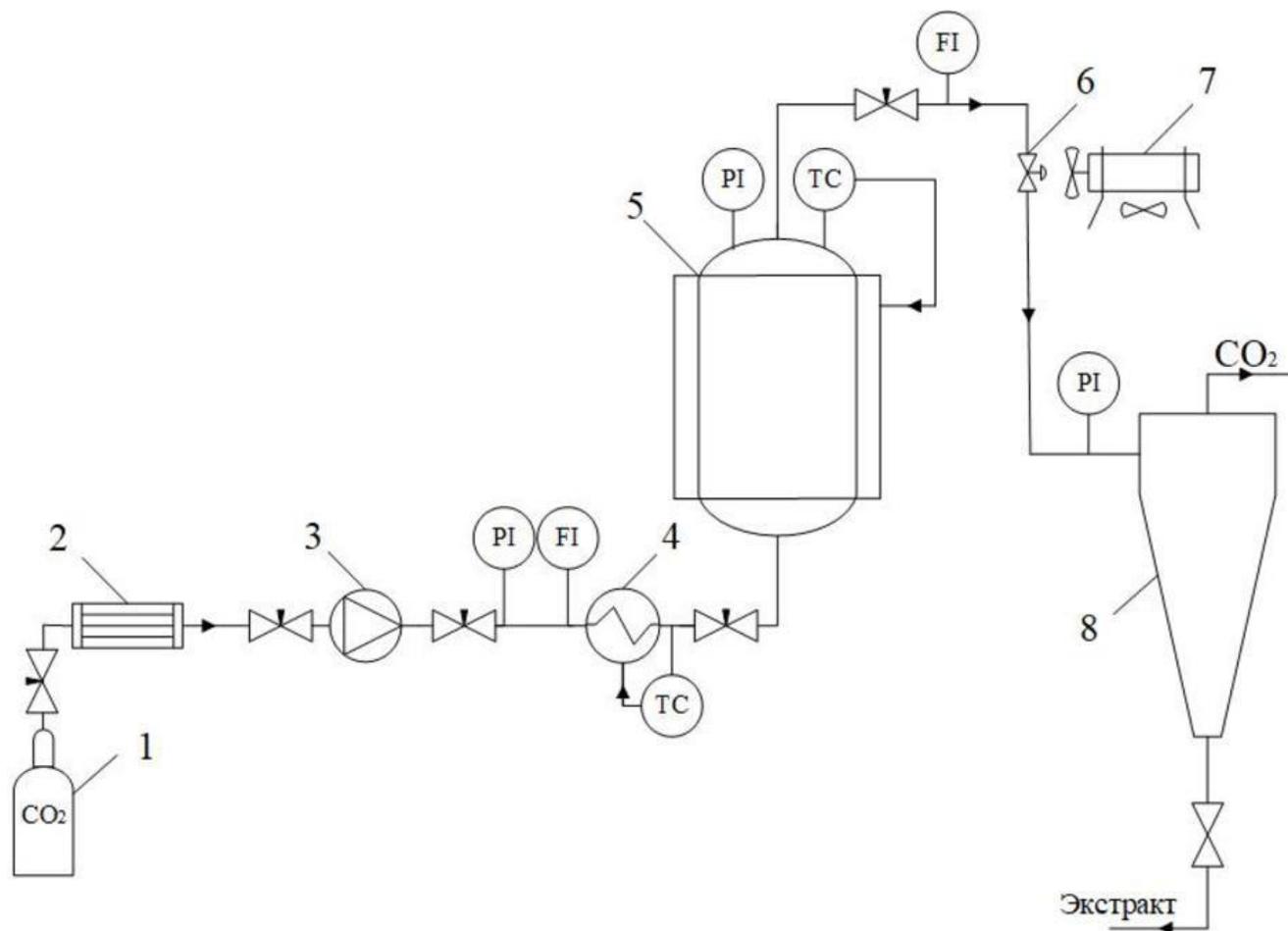


Рисунок 1.12 – Принципиальная схема установки для проведения процесса сверхкритической экстракции в среде диоксида углерода: 1 - баллон CO₂; 2 - конденсатор; 3 - насос; 4 - теплообменник; 5 - экстрактор; 6 - регулятор давления; 7 - нагревательный элемент; 8 - сепаратор; TC - регулятор температуры; FI -расходомер; PI - датчик давления

В работе [98] описывается экстрактор, на котором проводилось изучение растворения салициловой кислоты в сверхкритическом диоксиде углерода. На рисунке 1.13 представлена конструкция сверхкритического экстрактора объемом 35 мл с сетчатой ячейкой (2) объемом 8 мл для исследуемого сырья.

Экстрактор позволяет работать при давлениях до 40 МПа и температурах до 363,2 К. Экстрактор выполнен из легированной стали марки 12Х18Н10Т, которая инертна к агрессивной среде. Сетчатая ячейка (2) выполнена из стальной тонкостенной трубки. Загрузка сетчатой ячейки с исследуемым сырьем в экстрактор осуществляется через самоуплотняющийся затвор высокого давления (3). Для исключения байпасирования флюида сетчатую ячейку закрепляют прокладкой (4) из фторопласта. Для определения температурного режима в самом экстракторе используется специальная конструкция (6) с хромель-алюмелевой термопарой (5).

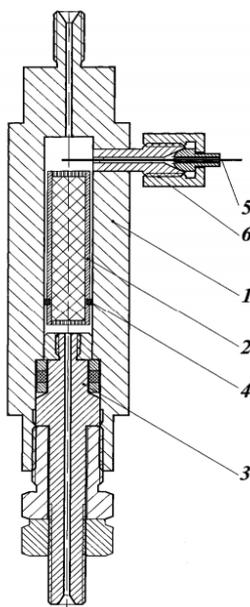


Рисунок 1.13 – Конструкция сверхкритического экстрактора: 1 – стенка экстрактора; 2 – сетчатая ячейка; 3 – затвор; 4 – уплотнительная прокладка; 5 – термопара; 6 – разборный узел [98]

На рисунке 1.14 изображена принципиальная схема экстракционной установки и экстрактора со сверхвысокочастотным излучением [99]. На данной установке изучали процесс извлечения монотерпенов и их производных из листьев лавра.

Сверхкритическая экстракция проводилась на экстракционной системе Waters SFE-100. В экстракционный сосуд (6) объемом 200 мл подавали из баллона (1) насосом высокого давления (4) диоксид углерода. Предварительно перед подачей на насос диоксид углерода охлаждали в холодильнике (2), а затем нагревали в теплообменнике (5) перед подачей в экстрактор. В качестве сепаратора использовали виалы объемом 10 мл.

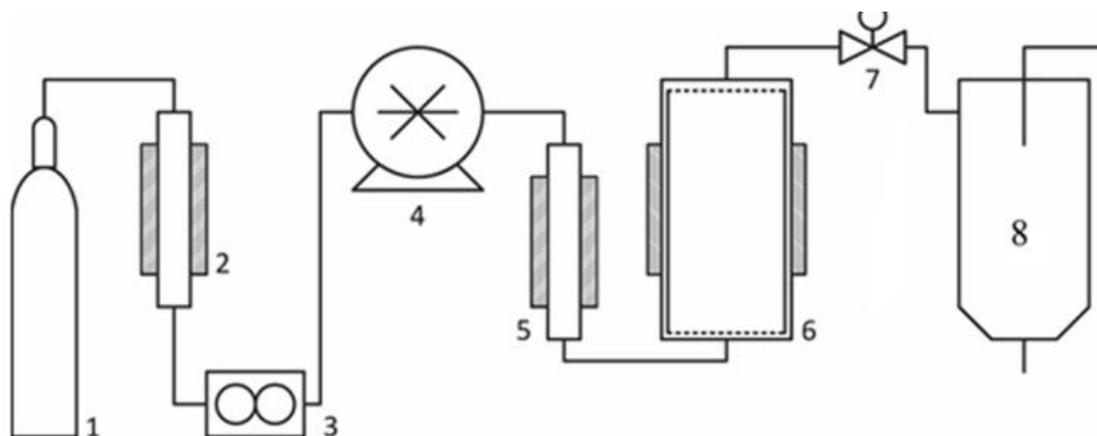


Рисунок 1.14 – 1 – CO₂ баллон, 2 – холодильник, 3 – расходомер, 4 – насос высокого давления, 5 – нагреватель, 6 – экстракционный сосуд в нагревательной рубашке, 7 – автоматический регулятор давления, 8 – полимерный циклонный сепаратор [99]

В работе [100] изучалось извлечение биологически активных веществ из микроводорослей с помощью сверхкритической установки. Сверхкритическая установка позволяет не только извлекать целевые компоненты, но и анализировать извлекаемые компоненты в экстракте. На рисунке 1.15 изображена технологическая схема, позволяющая одновременно проводить сверхкритическую экстракцию и анализ извлекаемых компонентов.

Система состоит из двух шприц-насосов ISCO 260D для подачи диоксид углерода. Для перекачки соразтворителя применяются насосы модели Milford Waters 515. Нагрев экстрактора проходит с помощью газовой хроматографической печи модели HP 5890. Анализ получаемого экстракта проводится в проточной ячейке с помощью источника света AvaLight DHc и детектором Avaspec 2048L. В лабораторном инкубаторе SEDERE Sedex 55 проводится дополнительный анализ

экстракта для обнаружения нелетучих компонентов, которые не обнаруживаются в проточной ячейке. Между инкубатором и проточной ячейкой находится регулятор обратного давления Tescom 26-1700 с обогревом.

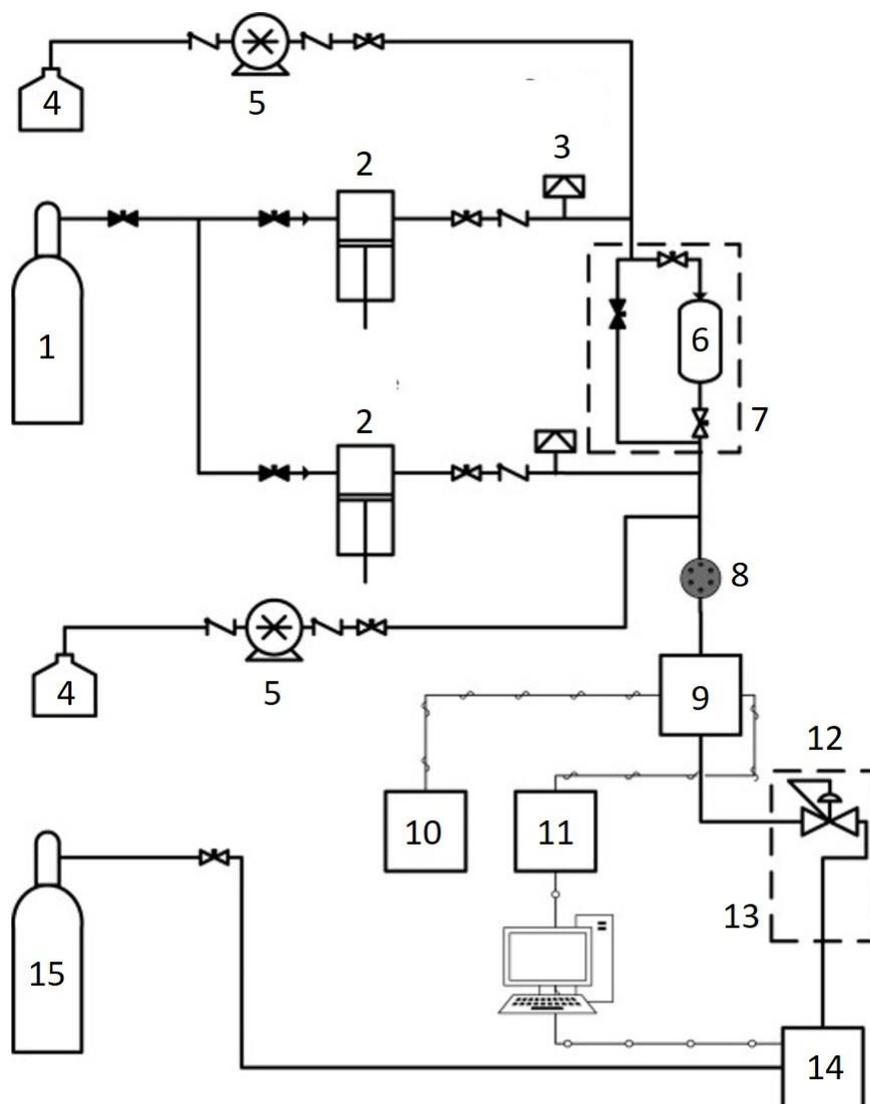


Рисунок 1.15 – Принципиальная схема сверхкритической экстракции микроводорослей: 1 – баллон диоксида углерода; 2 – шприцевой насос; 3 – разрывной диск; 4 – емкость с этиловым спиртом; 5 - насос; 6 – экстрактор; 7 - газовая хроматографическая печь; 8 - инъекционный клапан; 9 - проточная ячейка; 10 - источником света; 11 - детектор; 12 - регулятор обратного давления; 13 – нагревательная лента; 14 - лабораторный инкубатор; 15 – баллон с азотом [100]

На разработанной установке были получены жиры, сквален, свободные жирные кислоты (пальмитиновая, линолевая, олеиновая, стеариновая кислоты) [100].

Одним из ключевых направлений интенсификации процесса сверхкритической экстракции является применение ультразвукового оборудования. Принципиальные схемы экстракторов с применением ультразвукового воздействия изображены на рисунке 1.16.

В работе [101] ультразвуковой аппарат прикреплен к крышке экстрактора для комбинированного процесса сверхкритической экстракции. Ультразвуковая система состоит из пьезоэлектрического преобразователя ($> 1 \text{ Вт/см}^2$), сонотрода и блока для подачи электричества. На установке изучалась инактивация бактерий на картофельно-декстрозном агаре. В работе [102] ультразвуковая система состоит из преобразователя с частотой 20 кГц и регулятора переменной выходной мощности. Ультразвуковой датчик был установлен внутри экстрактора.

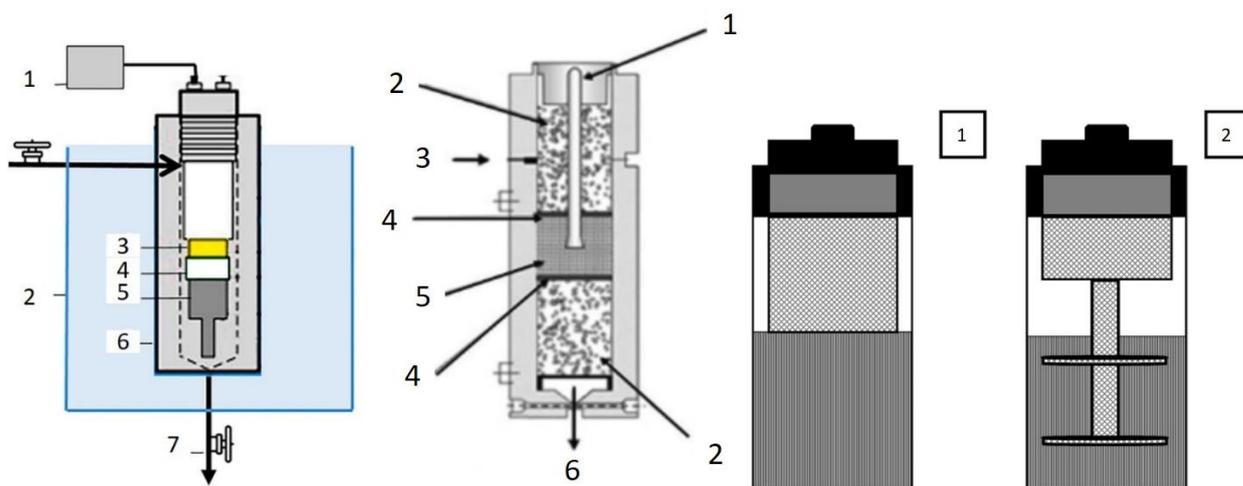


Рисунок 1.16 – Схемы сверхкритических экстракторов с ультразвуковыми системами: а) 1 – блок подачи электричества; 2-ванна; 3 – керамика; 4 – изоляционный слой; 5 – преобразователь; 6 – экстрактор, 7 – выход целевого компонента [101]; б) 1 – ультразвуковой зонд; 2, – стеклянные шарики; 3 – вход растворителя; 4 стеклянные волокна; 5 – сырье; 6 – выход растворителя [102]; в) 1 –цилиндрический ультразвуковой датчик, 2 - многопластинчатый ультразвуковой датчик [103]

В работе [103] ультразвуковой излучатель состоит из пьезокерамического материала и цилиндрического алюминиевого наконечника.

В работе [104] рассматривается технологическая схема, позволяющая проводить сверхкритическую экстракцию из семян амаранта с применением ультразвукового воздействия. На рисунке 1.17 представлена принципиальная схема сверхкритической установки для экстракции амаранта.

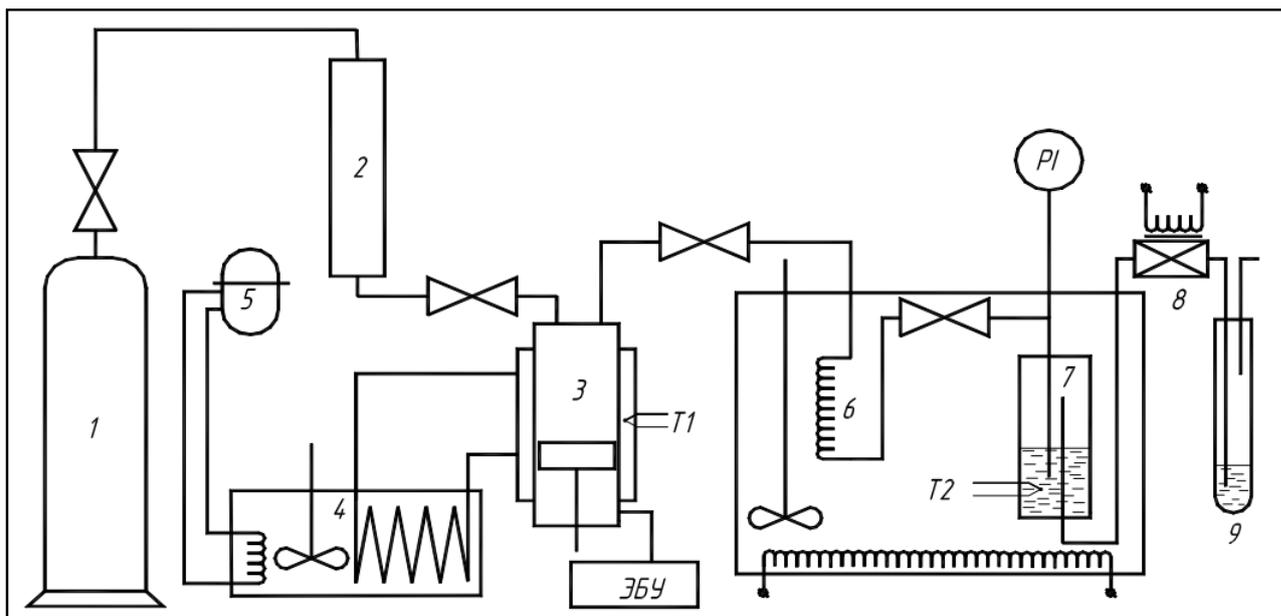


Рисунок 1.17 – Принципиальная схема сверхкритической установки для экстракции амаранта: 1- баллон с диоксидом углерода; 2 – осушающее устройство; 3 – шприцевой насос; 4 – термостат; 5 – холодильный агрегат; 6 – теплообменник; 7 – экстрактор; 8 – дросселирующее устройство; 9 – накопительная емкость; ЭБУ – электронный блок управления; T1, T2 – хромель-никелевые термопары; PI – образцовый манометр [104]

В экстрактор (10) объемом 150 мл установлен титановый звуковой зонд и приводится воздействие источником ультразвука модели «Sonic and Materials VC-750». Ультразвуковое воздействие проводили с частотой 20 кГц с мощностью 750 Вт. Сам экстрактор погружали в водяную баню для поддержания необходимой температуры в системе. Экстракт отбирали через расширительный клапан на U-образных трубках, находившихся в охлаждающей бане. Для дополнительного

ввода в процесс сверхкритической экстракции этанола использовали устройство для подачи соразтворителя (19).

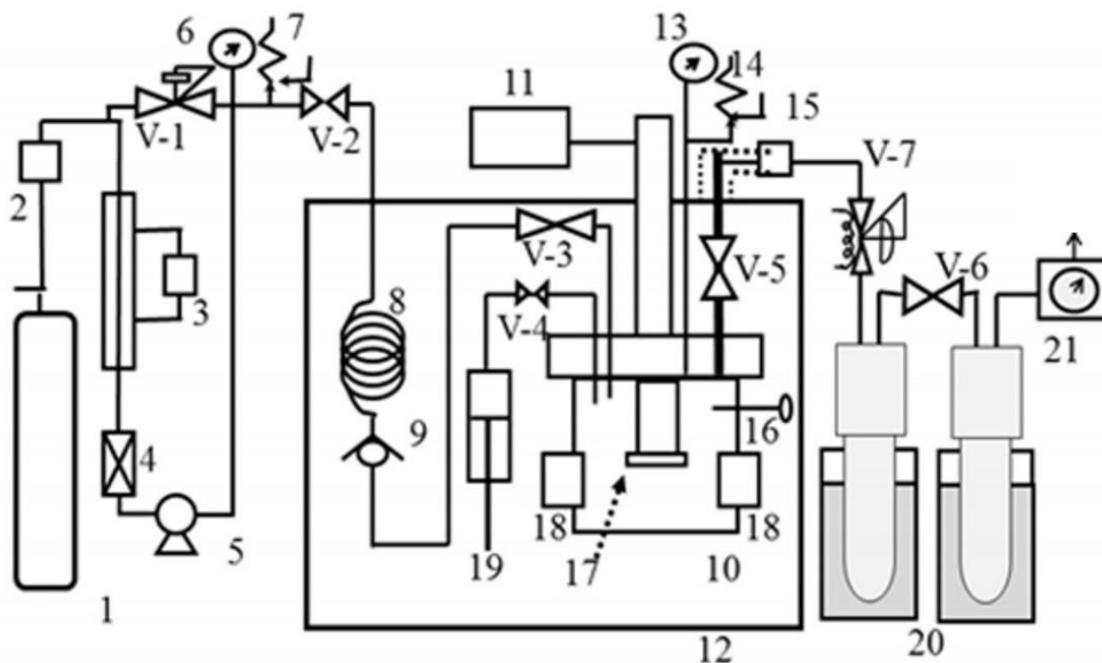


Рисунок 1.18 – Принципиальная схема сверхкритической экстракции периллы:

1 – баллон диоксида углерода; 2 - осушающее устройство; 3 – охлаждающий элемент; 4 – фильтр; 5 – насос; 6 – манометр; 7 – предохранительный клапан; 8 – нагревательный элемент; 9 – обратный клапан; 10 – экстрактор; 11 – источник ультразвука; 12 – водяная баня; 13 – манометр; 14 – предохранительный клапан; 15 – нагревательный элемент; 16 – датчик температуры; 17 – ультразвуковой зонд; 18 – кварцевое стекло; 19 – устройство подачи соразтворителя; 20 – охлаждающие ловушки; 21 – расходомер; V-1, V-7 – регуляторы обратного давления;

V-2 – V-6 – запорные клапаны [104]

В работе [102] изучалось извлечение из шлемника олеаноловой и урсоловой кислот с помощью сверхкритической установки, изображенной на рисунке 1.19. Система состоит из трубчатого экстрактора *E* объемом 43 мл из нержавеющей стали. Экстрактор погружен в ультразвуковую ванну, состоящую из преобразователя частотой 20 кГц и регулятора выходной мощности 185 Вт. На смесителе *M* смешивались поток сверхкритического диоксида углерода и поток этилового спирта, подаваемые шприцевыми насосами.

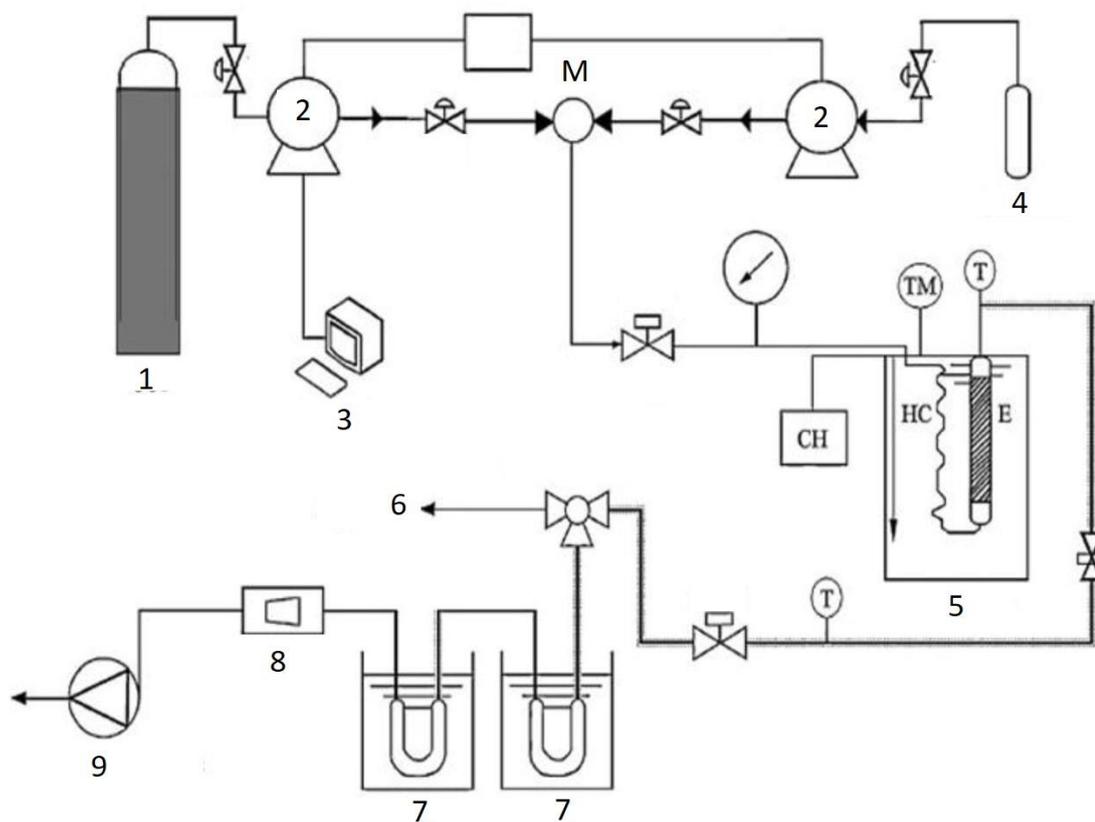


Рисунок 1.19 – 1 – баллон диоксида углерода; 2 – шприцевой насос; 3 – контроллер; 4 – емкость с соразтворителем; 5 – водяная баня; 6 – байпас; 7 – охлаждающая ванна; 8 – поплавковый расходомер; 9 – счетчик газа барабанного типа; ТМ – стеклянный ртутный термометр; Т – термопара; Е – экстрактор; СН – циркуляционный нагреватель; М – смеситель [102]

В работе [105] применяется для извлечения капсаициноидов из перца малагета сверхкритическая установка, показанная на рисунке 1.20. Выход целевых компонентов изучался в экстракторе объемом 0,295 л. С помощью пневматического насоса (3) марки PP 111-VE MBR Maximator диоксид углерода подавали на экстрактор. Для охлаждения диоксида углерода перед насосом (2) и его нагревом после насоса (4) использовались термостатические водяные бани модели MA184 Marconi.

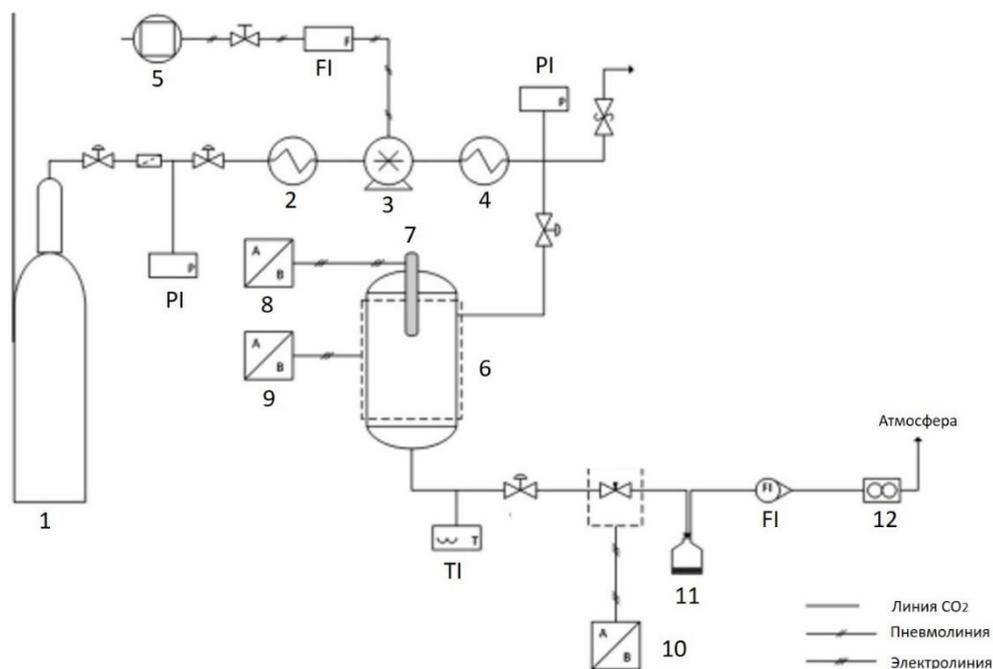


Рисунок 1.20 – 1 – баллон диоксида углерода, 2 – конденсатор, 3 – насос, 4 – нагреватель, 5 – компрессор, 6 – аппарат высокого давления (300 мл), 7 – ультразвуковой зонд, 8, 9, 10 – индикаторы и контроллеры мощности ультразвука, 11 – стеклянная колба, 12 – суммирующий расходомер [105]

Для ультразвукового воздействия при экстрагировании использовалась ультразвуковая система модели model DES500 Unique Group, состоящая из преобразователя частотой 20 кГц и регулятора переменной выходной мощности. Ультразвуковой зонд (7) установлен внутри сверхкритического экстрактора (6).

1.5. Моделирование процесса сверхкритической экстракции

Основным критерием эффективности процесса сверхкритической экстракции является растворимость. Сверхкритический флюид обладает высокой способностью растворения, низкой вязкостью, высокой диффузионной способностью, что позволяет эффективно увеличить массоперенос целевых компонентов. Однако эти свойства массопереноса требуют знания равновесия, растворимости и селективности компонентов, термодинамического анализа процессов, кинетических ограничений, знания поведения растительной структуры в этих условиях. Поведение растворимости растворенного вещества в сверхкритическом флюиде имеет две характеристики: экспоненциальное

улучшение растворимости и поведение ретроградной растворимости. Оба поведения обусловлены расхождением энтальпии и парциальных молярных объемов в области критической точки экстрагента [69].

Увеличение растворения целевых компонентов в сверхкритическом флюиде повышает производительность процесса. Растворимость целевых компонентов может регулироваться путем варьирования параметров проведения процесса экстракции в среде сверхкритического диоксида углерода, что позволяет контролировать качественный и количественный состав экстракта. Параметры проведения сверхкритической экстракции сильно зависят от сырья и извлекаемых целевых компонентов, процесс проводят в широком диапазоне температур 313-383 К и давлений 12-40 МПа. Изменение температуры оказывает неоднозначное влияние на массовый выход целевых продуктов в процессе сверхкритической экстракции. С одной стороны, повышение температуры может привести к снижению растворимости экстрагируемых компонентов в результате уменьшения плотности растворителя. С другой стороны, повышение температуры приводит к увеличению растворимости в связи с увеличением летучести компонентов экстракта. Возникает явление пересечения изотерм растворимости, известное как ретроградация [50].

В ряде работ указывается, что повышение давления процесса сверхкритической экстракции положительно влияет на массовый выход целевых компонентов. С увеличением давления возрастает плотность диоксида углерода и вместе с тем его растворяющая способность. При этом среднее межмолекулярное расстояние между молекулами диоксида углерода уменьшается, что приводит к усиленному специфическому взаимодействию между молекулами целевых растворимых компонентов и экстрагента [106]. Кроме того, повышение давления может привести к разрыву клеток растительного сырья, способствуя высвобождению соединений, что позволяет повысить выход целевых компонентов [107,108]. Как отмечено ранее, повышение давления приводит к снижению скорости диффузии. Поэтому при планировании сверхкритической экстракции следует учитывать, что повышение давления приводит к увеличению выхода

целевых компонентов, но при этом происходит увеличение длительности диффузионного массопереноса.

Существует множество уравнений состояния, описывающих растворимость целевых компонентов в сверхкритическом флюиде или процесс массопереноса целевых компонентов внутри исследуемого сырья в свободное пространство аппарата [109].

В главе 1.3 описан механизм массопереноса целевых компонентов из растительной клетки в свободное пространство аппарата. На практике многими учеными математически описан процесс массопереноса.

При математическом описании модель массопереноса Esquivel и др. [110] учитывают внутреннюю диффузию в исследуемом объекте. Вносятся следующие допущения:

- 1) Исследуемое сырье состоит из сферических частиц одинакового размера;
- 2) В начале процесса растворения в объеме аппарата отсутствуют целевые компоненты;
- 3) В начале процесса растворения целевые компоненты равномерно распределены по всему объему исследуемого сырья;
- 4) Радиальная диффузия частицы постоянна и не зависит от координат в пространстве;
- 5) Сопротивлениями массопереносу можно пренебречь.

Учитывая, что диффузия является радиальной, уравнение диффузии для постоянного коэффициента диффузии принимает вид:

$$\frac{\partial C_s}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C_s}{\partial r^2} + \frac{2\partial C_s}{r\partial r} \right) \quad (1.1)$$

где C_s - концентрация целевых компонентов на поверхности твердой частицы

Начальные и граничные условия выражаются следующими уравнениями:

$$C_s(r, t = 0) = C_{s_0} \quad (1.2)$$

$$C_s(r = r_p, t) = C_{s_0} \quad (1.3)$$

$$r = 0, r = \frac{\partial C_s}{\partial t} = 0 \quad (1.4)$$

Опираясь на граничные условия количество диффундирующего целевого компонента рассчитывается по формуле (2.5):

$$Y = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp\left(-\frac{Dn^2\pi^2 t}{r_p^2}\right) \quad (1.5)$$

где D – эмпирический коэффициент диффузии.

Еще одну модель предложил Crank [111], но в отличие от представленной Esquivel и др. учитывает сопротивление массопереносу внутри исследуемого сырья. Уравнение материального баланса целевых компонентов во флюиде и граничные условия выражаются:

$$r = r_p, -D \frac{\partial C_s}{\partial r} = k_f (C_f^*(t) - C_f(t)) \quad (1.6)$$

$$Y = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{6L^2}{q_n^2(q_n^2 + L(l-1))n^2} \exp\left(-\frac{q_n^2 Dt}{r_p^2}\right) \quad (1.7)$$

$$L = \frac{r_p k_f}{D} \quad (1.8)$$

Параметры D и k_f подбираются к экспериментальным данным путем минимизации следующей целевой функции:

$$F = \frac{1}{n} \sum_{n=1}^n \left| \frac{Y_{nexp} - Y_{nmod}}{Y_{nexp}} \right| * 100 \quad (1.9)$$

При математическом описании модели массопереноса Sovova и др. [109,110] учитывали механизмы диффундирования растворенных веществ из исследуемого сырья в поток растворителя.

При периоде постоянной скорости экстракции, когда $t \leq t_c$, модель массопереноса математически описывается:

$$m = Q_{CO_2} Y * [1 - \exp(-Z)] * t, \quad (1.10)$$

При периоде падающей скорости экстракции, когда $t_c < t \leq t_f$, модель массопереноса математически описывается:

$$m = Q_{CO_2} Y * [t - t_c * \exp(Z_w - Z)] \quad (1.11)$$

При периоде низкой скорости экстракции, когда $t > t_f$, модель массопереноса математически описывается:

$$m = m_o \left\{ X_0 - \frac{Y}{W} \ln \left[1 + \left[\exp \left(\frac{W X_0}{Y} \right) - 1 \right] * \exp \left[\frac{W Q_{CO_2} (t_c - t)}{m_o} \right] * \left(\frac{X_k}{X_0} \right) \right] \right\} \quad (1.12)$$

где m – масса всего экстракта (кг); t – время экстрагирования (с); Y – массовая доля растворенного вещества в сверхкритическом флюиде (кг/кг); Q_{CO_2} – расход CO_2 (кг/с), X_0 – массовая доля целевых компонентов в исходном материале (кг/кг), X_k – массовая доля целевых компонентов в неповрежденных клетках (кг/кг).

Безразмерный параметр Z прямо пропорционален коэффициенту массопереноса в флюиде (k_c, c^{-1}) и обратно пропорционален расходу CO_2 :

$$Z = \frac{m_o k_c \rho}{Q_{CO_2} (1 - \epsilon) \rho_s} \quad (1.13)$$

где m_o – исходная загрузка исследуемого материала, кг; ρ – плотность CO_2 в условиях экстракции, ρ_s – плотность исходного материала, ϵ – пористость поверхностного слоя.

Безразмерный параметр W прямо пропорционален коэффициенту массопереноса в флюиде (k_f, c^{-1}) и обратно пропорционален расходу CO_2 :

$$W = \frac{m_o k_f}{Q_{CO_2} (1 - \epsilon)} \quad (1.14)$$

$$Z_w = \frac{ZY}{WX_0} \ln \left\{ \frac{X_0 \exp \left[\frac{WQ(t - t_c)}{m_o} \right] - X_k}{X_0 - X_k} \right\} \quad (1.15)$$

$$t_c = \frac{M_0 (X_0 - X_k)}{Y * Z Q_{CO_2}} \quad (1.16)$$

$$t_f = t_c + \frac{m_0}{WQ_{CO_2}} \ln \left[\frac{X_k + X_p \exp\left(\frac{WX_0}{Y}\right)}{X_0} \right] \quad (1.17)$$

где X_p — это массовая доля легко доступного открытого растворенного вещества (кг/кг). Модель Сововой позволяет прогнозировать кривые извлечения с минимальным отклонением и учитывать неоднородное распределение целевых компонентов в исследуемом сырье, а также внешний и внутренний массоперенос.

Зачастую сверхкритическая экстракция проходит не в однокомпонентной системе и при взаимодействии сверхкритического флюида с растворенным в нем веществом возможен переход в несколько фаз: пар, жидкость или твердая фаза, в зависимости от проведения процесса. При однокомпонентной системе сверхкритический флюид находится в гомогенной области, что позволяет эффективно проводить процесс экстракции. В случае двух- и более компонентных систем состояние смеси может описываться множеством гетерогенных равновесий. Рассмотрение фазовых равновесий необходимо для прогнозирования состояния системы для анализа эффективности проведения сверхкритической экстракции. На основе изученных фазовых диаграмм двойных систем возможно построение фазовых диаграмм тройных систем.

В данной работе в качестве растворителя используется трехкомпонентная система «этанол – вода – диоксид углерода». При давлении 12 МПа и температуре 323,2 К представленная система образует гомогенную и гетерогенную области. Для проведения начальной стадии процесса сверхкритической экстракции в гомогенной области необходимо определить допустимые составы системы «этанол-вода-диоксид углерода». Для расчета фазовых равновесий использовалось уравнение состояния Пателя-Тея [112]:

$$P = \frac{RT}{(v - b)} - \frac{a}{v(v + b) + c(v - b)} \quad (1.18)$$

где P - давление, Па; R - газовая постоянная, Дж/(моль·К); T - температура, К; v - молярный объем, м³/моль; b и c - константы размеров молекулы. В условиях

полного смешения частично несмешивающихся жидкостей параметр a зависит от функции $\alpha(T/T_c)$ и числовых коэффициентов $\Omega_a, \Omega_b, \Omega_c$:

$$a = \Omega_a \left(\frac{R^2 T_c^2}{P_c} \right) \alpha \left(\frac{T}{T_c} \right) \quad (1.19)$$

$$\alpha \left(\frac{T}{T_c} \right) = \left(1 + m(\omega) \left(1 - \sqrt{\frac{T}{T_c}} \right) \right)^2 \quad (1.20)$$

$$b = \Omega_b \frac{(RT_c)^2}{P_c} \quad (1.21)$$

$$c = \Omega_c \frac{RT_c}{P_c} \quad (1.22)$$

где T_c - критическая температура, К; P_c - критическое давление, Па; $m(\omega)$ - параметр, зависящий от свойств веществ.

Эмпирическая функция $m(\omega)$ имеет вид разложения по фактору ацентricности ω :

$$m(\omega) = 0,37464 + 1,5422\omega - 0,26992\omega^2 \quad (1.23)$$

Числовые коэффициенты $\theta_a, \theta_b, \theta_c$ определяются следующим образом:

$$\theta_a = 3\zeta_c^2 + 3(1 - 2\zeta_c)\theta_b + \theta_b^2 + 1 - 3\zeta_c \quad (1.24)$$

где θ_b - наименьший положительный корень кубического уравнения:

$$\theta_b + (2 - 3\zeta_c)\theta_b^2 + 3\zeta_c^2\theta_b - \zeta_c^3 = 0 \quad (1.25)$$

$$\theta_c = 1 - 3\zeta_c \quad (1.26)$$

где ζ_c - параметр, зависящий от свойств веществ.

Параметры $m(\omega)$, ζ_c , P_c и T_c для диоксида углерода, этанола и воды представлены в таблице 1.5 [112]:

Таблица 1.5 – Параметры $m(\omega)$, ζ_c , P_c и T_c

Компонент	$m(\omega)$	ζ_c	P_c , МПа	T_c , К
CO ₂	0,7077	0,309	7,37	304,2
Этанол	1,2304	0,300	6,38	516,2
Вода	0,6898	0,369	22,04	647,1

При расчете уравнения состояния Пателя-Тя использовались модифицированные правила смешения Ван-дер-Ваальса, которые предполагают случайное распределение молекул:

$$a\alpha = \sum_i \sum_j (Y_i Y_j \gamma_{ij}) \quad (1.27)$$

$$\gamma_{ij} = (1 - k_{ij}) \sqrt{(a_i \alpha_i)(a_j \alpha_j)} \quad (1.28)$$

$$k_{ij} = k_{ji}, k_{ii} = 0 \quad (1.29)$$

$$b = \sum_i Y_i b_i \quad (1.30)$$

$$c = \sum_i Y_i c_i \quad (1.31)$$

где Y_i - мольная доля компонента i , а k_{ij} - параметр бинарного взаимодействия для смеси i - j , который рассчитывается с регрессией экспериментальных данных фазового равновесия.

Модифицированное уравнение Пателя-Тя позволяет учитывать истинный фактор сжимаемости и взаимодействие молекул между собой в трехкомпонентной системе.

1.6. Постановка задачи исследования

Цель работы заключается в теоретическом и экспериментальном исследовании процесса извлечения биологически активных веществ сверхкритической экстракцией. Для достижения цели поставлены следующие научно-технические задачи, стратегия решения которых представлена на рисунке 1.21:

1. Исследование процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из растительного сырья на установке объемом 250 мл:

- Исследование влияния состава трёхкомпонентной системы «этанол – вода – диоксид углерода» на процесс сверхкритической экстракции аралозидов из аралии;

- Исследование процесса сверхкритической экстракции гинзенозидов из женьшеня и биологически активных веществ из мультифитоадаптогена.
2. Сравнение процессов сверхкритической и жидкостной экстракции:
 - Инфракрасная спектрометрия экстрактов;
 - Высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией экстрактов.
 3. Интенсификация процесса сверхкритической экстракции на установке объемом 22 мл:
 - Влияние температуры на кинетику процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из аралии;
 - Влияние давления на кинетику процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из аралии;
 - Влияние ультразвукового воздействия на кинетику процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из аралии;
 - Влияние ультразвукового воздействия на выход гинзенозидов из женьшеня в процессе сверхкритической экстракции.
 4. Моделирование технологической схемы процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из растительного сырья с помощью пакета программ ChemCad
 - Построение технологической схемы процесса сверхкритической экстракции;
 - Ввод технологических параметров проведения процесса сверхкритической экстракции;
 - Выбор расчетного модуля;
 - Расчет аппаратов, материальных и тепловых потоков;
 - Расчет мощности необходимого оборудования для процесса сверхкритической экстракции.
 5. Масштабирование процесса сверхкритической экстракции с помощью пакета программ ChemCad

- Построение технологической схемы пилотной установки процесса сверхкритической экстракции с рекуперацией и рециклом диоксида углерода;
- Расчет аппаратов, материальных и тепловых потоков;
- Расчет мощности необходимого оборудования для процесса сверхкритической экстракции.

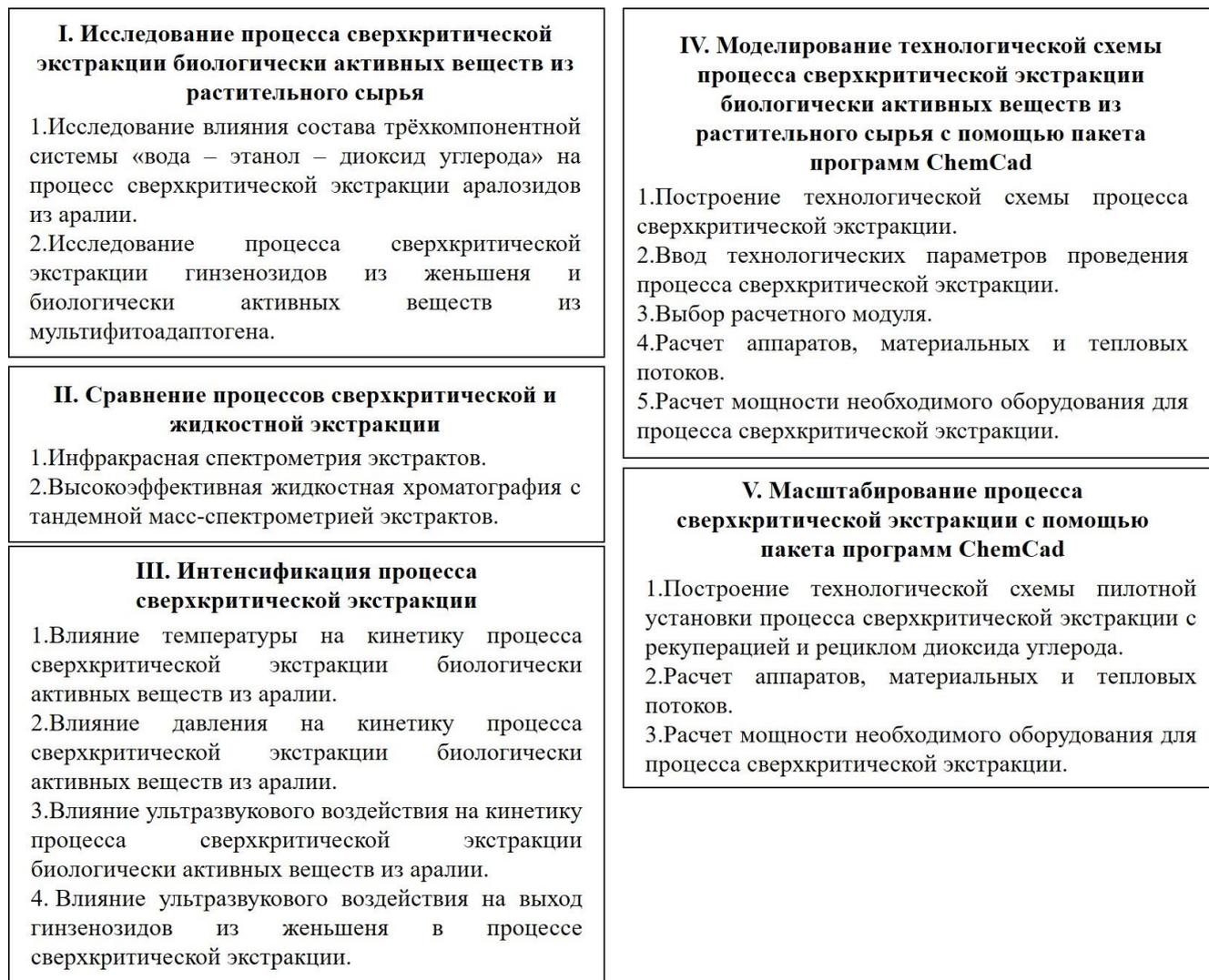


Рисунок 1.21 – Стратегия решения поставленных задач

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Описание растительного сырья

Растительное сырье является важным источником биологически активных веществ, применяемых в качестве продуктов питания, лекарственных препаратов и в косметических средствах. Полученные растительные масла обладают биологической активностью, проявляя антиоксидантные, противоопухолевые, противомикробные и противоаллергические свойства. Благодаря своим свойствам используются при лечении сердечно-сосудистых и хронических дегенеративных заболеваний.

Одним из применяемых фитопрепаратов является мультифитоадаптоген (МФА), разработанный в лаборатории иммунофармакологии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава РФ под руководством профессора, д.х.н. Бочаровой О.А. В состав препарата входят 40 целебных трав, включенных в Госфармакопею XI, таких как женьшень, родиола розовая, элеутерококк, лимонник, заманиха, зверобой, календула, подорожник, калган, бессмертник, сосновые и березовые почки, толокнянка, эвкалипт, можжевельник, солодка, ромашка, чага, валериана, спорыш, пустырник, душица, шиповник, калина, рябина, боярышник, черника, клюква, черная смородина [113]. Фитопрепарат обладает иммуномодулирующим, интерфероногенным действием, антимуtagenным, антиоксидантным и радиопротекторным эффектами. При этом фитопрепарат при исследованиях *in vitro* указывает на чувствительность организма при его применении [114].

Для исследования экстрактов женьшеня и аралии, входящих в состав МФА, применялась сверхкритическая экстракция с целью увеличения выхода целевых компонентов и сохранения их целостности. В корнях аралии маньчжурской содержатся аралозиды А, В и С (тритерпеновые гликозиды олеаноловой кислоты – рис. 2.1). Данные компоненты применяются для укрепления организма, повышения стрессоустойчивости и улучшения работы иммунной системы [115].

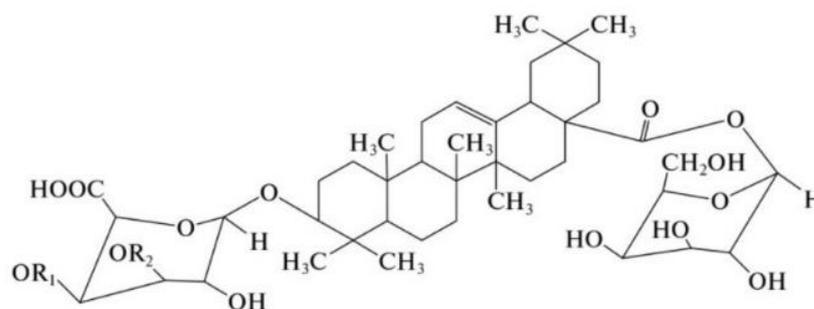


Рисунок 2.1 – Структурная формула аралозидов: А (R1 = L-арабиноза, R2 = H); В (R1 = L-арабиноза, R2 = L-арабиноза); С (R1 = D-галактоза, R2 = D-ксилоза) [115]

Одними из биологически активных веществ, применяемых для лечения опухолей, рака, сердечно-сосудистых заболеваний и обладающих успокаивающими и антиоксидантными свойствами, являются гинзенозиды – стероидные гликозиды природного продукта и тритерпеновые сапонины [116]. Гинзенозиды считаются основными биологически активными веществами, входящими в состав женьшеня. Всего из женьшеня выделено и охарактеризовано 38 гинзенозидов. В большинстве стран фармакодинамические и клинические результаты основываются на качественном анализе эталонных компонентов женьшеня – Re, Rc, Rd, Rg1, Rb1 и Rf, представленных на рисунке 2.2 [117].

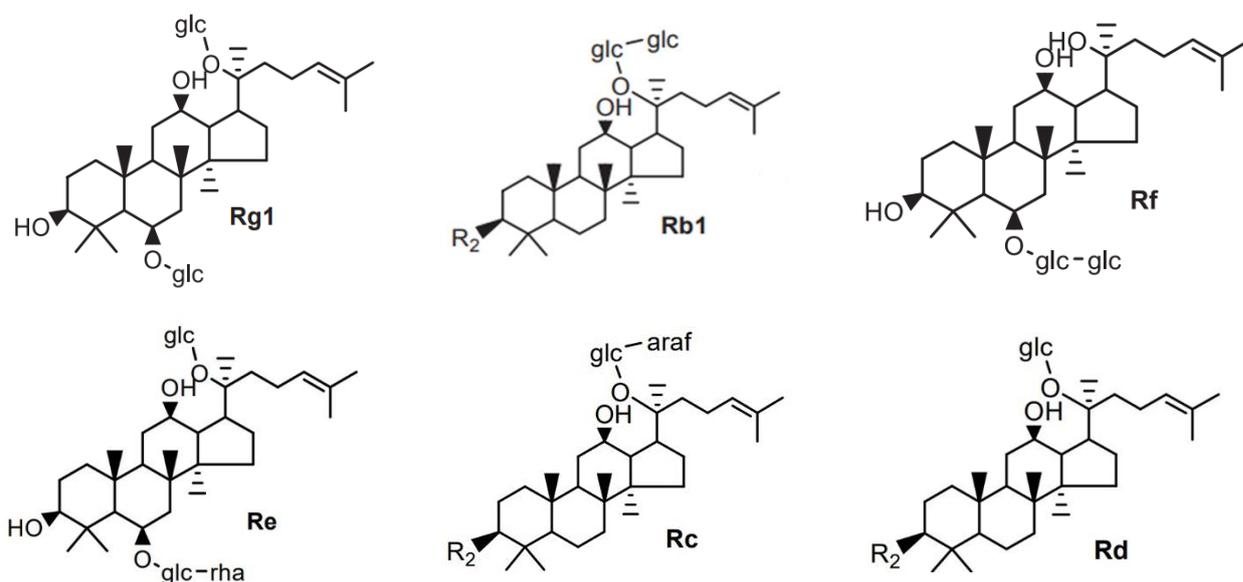


Рисунок 2.2 – Структурные формулы гинзенозидов Re, Rc, Rd, Rg1, Rb1 и Rf [117]

Получаемые экстракты женьшеня отличаются уникальными лечебными свойствами и входят в государственный реестр лекарственных средств [118].

Благодаря свойствам сверхкритической экстракции с применением в качестве экстрагента сверхкритического диоксида углерода, этанола и воды появляется возможность извлечения основных гинзенозидов Rg1, Rb1 из женьшеня при сохранении их биологической активности и фармакологических свойств.

Применение сверхкритической экстракции для извлечения аралозидов из аралии и гинзенозидов из женьшеня уже проводилось и это позволяет утверждать, что данный метод эффективен [115].

Исследуемое растительное сырье предоставлено лабораторией иммунофармакологии НМИЦ им. Н.Н.Блохина Минздрава РФ.

2.2. Аналитические методы исследования экстрактов, полученных из растительного сырья

Процесс сверхкритической экстракции является технологически и периодически сложным. Актуальной задачей является изучение процесса извлечения целевых компонентов сверхкритическим флюидом. Для качественной оценки результатов сверхкритической экстракции применялись различные аналитические методы: анализ с помощью инфракрасной спектromетрии, анализ высокоэффективной жидкостной хроматографией с тандемной масс-спектрометрией.

Для качественного анализа определения состава сверхкритических экстрактов применяется инфракрасная спектromетрия. Детектирование анализируемых веществ проводилось на инфракрасном Фурье-спектрометре с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения и дополнительным оборудованием Nicolet 380 [119], изображенным на рисунке 2.3.

Для качественного и количественного определения биологически активных веществ применялась высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС). Возможность разделения многокомпонентных смесей на отдельные компоненты позволяет проводить качественный анализ образцов. Благодаря ВЭЖХ-МС возможно идентифицировать отдельные компоненты смеси по их молекулярной массе. Возникающие в системе Ван-дер-

Ваальсовые взаимодействия на границе раздела фаз позволяют разделять компоненты из смеси [120].



Рисунок 2.3 – Инфракрасный Фурье-спектрометр Nicolet [119]

Детектирование анализируемых веществ проводилось на масс-спектрометре LCMS-8040, соединенном с высокоэффективным жидкостным хроматографом Shimadzu Nexera XR спектрофотометрическим детектором на диодной матрице SPD-M20A, изображённых на рисунке 2.4 и 2.5 соответственно [121].



Рисунок 2.4 – Жидкостной масс-спектрометр LCMS-8040 [121]



Рисунок 2.5 – ВЭЖХ-хроматограф Shimadzu Nexera XR [121]

Хроматограф Shimadzu Nexera XR позволяет разделять смеси при давлении до 66 МПа, что обеспечивает широкий спектр применения. На хроматографе Shimadzu Nexera XR возможно проводить анализ пищевых и растительных продуктов по принятым стандартам ГОСТ [121].

Масс-спектрометр дает количественную и качественную информацию по каждому компоненту. Детектор ионизирует пробу и использует анализатор массы

для определения силы тока ионов. Основан на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации, позволяет проводить быстрый и очень точный анализ. Масс-спектрометр LCMS-8040 позволяет достичь высокую точность анализа в режиме сканирования в полном диапазоне масс. При этом технология сканирования позволяет выполнять анализ без потери точности определения массы.

Образец экстракта разводили в воде до концентрации 1 мг/мл. Для этого, 100 мг (точная навеска) экстракта помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, водой объем раствора доводили до метки. Затем полученную смесь перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр (материал фильтра - регенерированная целлюлоза) с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор использовали свежеприготовленным.

Хроматографирование проводили на колонке Shimadzu Shim-Pack XR-ODS II (рисунок 2.5) в градиентном режиме. Условия анализа - градиент элюирования (в % фазы В): 0-6 мин (25%), 6-9,5 мин (95%), 9,5-12 мин (25%). Фаза А - 0,1% водный раствор муравьиной кислоты, фаза В - 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле. Скорость элюирования - 0,3 мл/мин. Детектирование проводили при длине волны 190 нм.

Ионизацию проводили путем АРСІ (химической ионизации при атмосферном давлении), регистрируя положительные и отрицательные ионы.

2.3. Описание экспериментальных установок для сверхкритической и жидкостной экстракции

Сверхкритическая экстракция целевых компонентов из исследуемого материала проводили с применением специального оборудования высокого давления. Для достижения сверхкритических параметров требуется оборудование, способное выдержать внутреннее давление до 32 МПа. Достижение сверхкритических параметров позволяет проводить эксперимент в гомогенной области со сверхкритическим диоксидом углерода и этанолом в качестве экстрагента. Экстрактор изготавливают из легированной стали марки 12Х18Н10Т в связи с ее инертностью.

На рисунке 2.6 представлен внешний вид экстрактора высокого давления объемом 250 мл, в котором осуществляется процесс сверхкритической экстракции.



Рисунок 2.6 – Внешний вид экстрактора высокого давления объемом 250 мл

На рисунке 2.7 представлена принципиальная схема установки для проведения процесса сверхкритической экстракции.

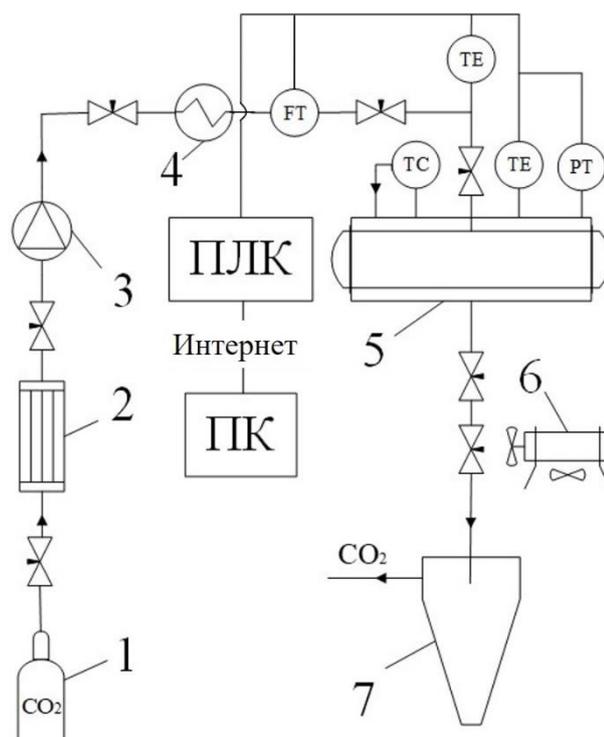


Рисунок 2.7 – Принципиальная схема установки для проведения процесса сверхкритической экстракции: 1 - баллон диоксида углерода (6 МПа); 2 - конденсатор; 3 - насос; 4 - теплообменник; 5 - экстрактор объемом 250 мл; 6 - нагревательный элемент; 7 - сепаратор; ТС - регулятор температуры; ТЕ - преобразователь термоэлектрический; FT - кориолисовый расходомер; РТ - датчик давления

В ходе сверхкритической экстракции диоксид углерода поступает из баллона (1) в конденсатор (2), где охлаждается до $278,2^{\circ}\text{C}$. Далее с помощью насоса (3) G35 компании Maximator нагнетается необходимое давление. До подачи в экстрактор диоксид углерода нагревается в теплообменнике (4). При достижении необходимой температуры диоксид углерода переходит в сверхкритическое состояние и подается в экстрактор (5). После экстрактора установлена система вентилей для регулирования расхода выходящей из экстрактора смеси. Система вентилей снабжена нагревательным элементом (6) для предотвращения их замерзания. Смесь поступает в сепаратор, где происходит разделение диоксида углерода и экстракта путем резкого перепада давления и температуры. Для индикации температуры на входе в экстрактор и внутри экстрактора установлены термопары (типа хромель-копель). Регулирование температуры в экстракторе осуществляется системой регулятора температуры (ТС) совместно с нагревательным элементом, размещенным поверх корпуса экстрактора. Индикация давления внутри экстрактора осуществляется датчиком давления (РТ) А-10 компании Wika. Массовый расход сверхкритического диоксида углерода измеряется с помощью кориолисового расходомера (FT) MINI CORI-FLOW™ M13 компании Bronkhorst.

Сбор данных с датчиков FT, ТС, ТЕ, РТ осуществляется программируемым логическим контроллером 154-220.А-М, производства компании ОВЕН®. Полученные с программируемого логического контроллера данные передаются на персональный компьютер по интерфейсу Интернет, где данные отображаются и хранятся.

Исследование процесса сверхкритической экстракции с применением ультразвукового воздействия проводилось на лабораторной установке собственной конструкции объемом 22 мл. Конструкция позволяет улучшить массоперенос целевых компонентов за счет конвективного переноса из растительной матрицы в поток экстрагента при ультразвуковом воздействии. В качестве источника ультразвука использовали ультразвуковую ванну «Сапфир - 2,8 ТТЦ (РМД)», изображенную на рисунке 2.8 [122]. Рабочая частота ультразвуковой ванны

составляет 35 кГц вырабатываемые двумя ультразвуковыми излучателями. Ультразвуковая ванна может поддерживать температуру до 343,2 К.



Рисунок 2.8 – Ультразвуковая ванна «Сапфир - 2,8 ТТЦ (РМД)» [122]

В процессе сверхкритической экстракции задаются следующие параметры процесса: температура, давление, расход диоксида углерода, интенсивность ультразвука. Схема лабораторной установки изображена на рисунке 2.9.

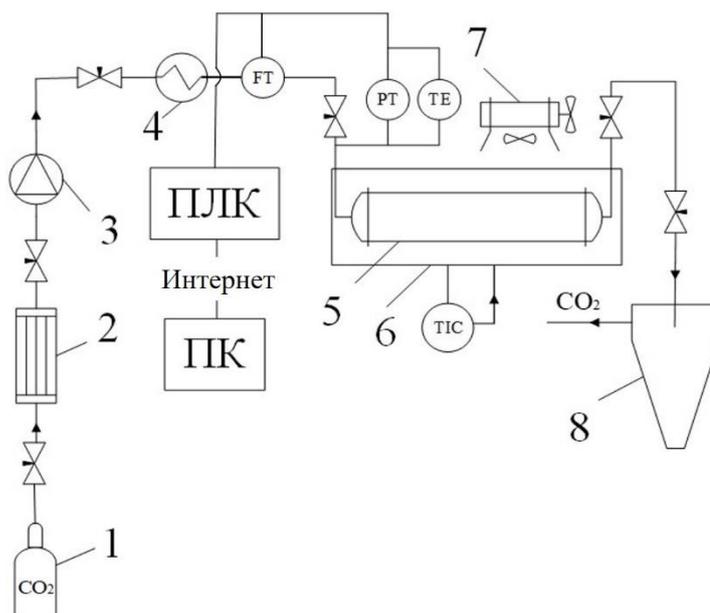


Рисунок 2.9 – Принципиальная схема лабораторного оборудования для проведения процесса сверхкритической экстракции с ультразвуковым воздействием: 1 – баллон диоксида углерода (6 МПа); 2 – конденсатор; 3 – насос; 4 – теплообменник; 5 – экстрактор объемом 22 мл; 6 – ультразвуковая ванна; 7 – нагревательный элемент; 8 – сепаратор; FT – кориолисовый расходомер; TE – преобразователь термоэлектрический; PT – датчик давления

При проведении процесса сверхкритической экстракции диоксид углерода поступает из баллона (1) в конденсатор (2), где охлаждается до 278,2 К во избежание образования газовой фазы. С помощью насоса (3) с пневматическим приводом производства компании Maximator охлажденный диоксид углерода нагнетается до необходимого давления и подается в теплообменник (4) для нагрева. Далее диоксид углерода поступает в аппарат высокого давления (5) объемом 22 мл через кориолисовый расходомер. После аппарата для регулирования расхода диоксида углерода установлена серия вентилей, снабженная нагревательным элементом (7) для предотвращения их замерзания. Сбор экстракта происходит в сепараторе (8).

На рисунке 2.10 представлен внешний вид экстрактора высокого давления объемом 22 мл, в котором осуществляется процесс сверхкритической экстракции с возможностью ультразвукового воздействия.



Рисунок 2.10 – Внешний вид экстрактора высокого давления объемом 22 мл

Для отделения биологически активных веществ от растворителя применяются ротационно-вакуумный испаритель RV 8, изображенный на рисунке 2.11 [123]. Конструкция испарителя позволяет отгонять жидкости при пониженном давлении. Удаление растворителя проходит при низких температурах, что позволяет сохранить целостность термолабильных компонентов, содержащихся в экстракте.

Экстракт помещается в испарительную колбу, которая нагревается в водяной бане. Для ускорения процесса выпаривания растворителя испарительная колба постоянно вращается. Подключенный к системе вакуумный насос позволяет понижать давление в системе до 1,02 кПа. На обратном холодильнике

конденсируется пары растворителя, которые стекают в колбу-приемник. Биологически активные вещества остаются в испарительной колбе, сохраняя целостность термолабильных компонентов и биологическую активность.



Рисунок 2.11 – Ротационный испаритель RV 8 [123]

В качестве сравнения растительные экстракты получали с помощью жидкостной экстракции под вакуумом в колбе Бунзена. На рисунке 2.12 изображена установка жидкостной экстракции. Воронка Бюхнера сделана из фарфора, химически инертного материала.

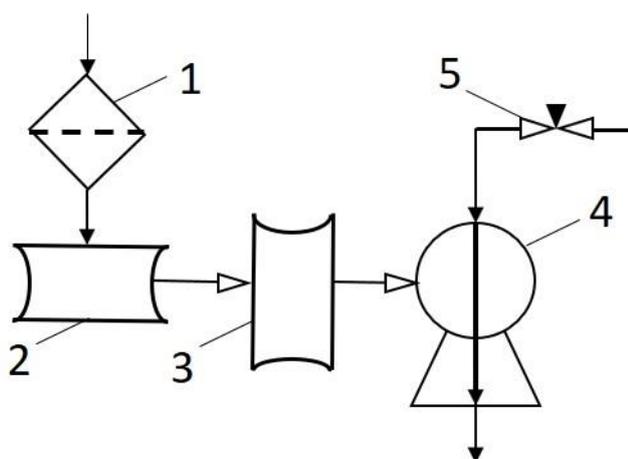


Рисунок 2.12 – Жидкостная экстракция под вакуумом: 1 – воронка Бюхнера; 2 – колба Бунзена; 3 – предохранительная склянка; 4 – водоструйный вакуумный насос; 5 – регулирующий клапан

Воронку Бюхнера (1) закрепляют при помощи резиновой пробки на колбе Бунзена (2). На дно воронки Бюхнера (1) кладется фильтр в виде фильтровальной бумаги. После в воронку помещают растительное сырье с растворителем. На водоструйный вакуумный насос (4) подается вода через регулирующий клапан (5). В системе возникает давление близкое к вакууму, что позволяет отделить экстракт с целевыми компонентами. Предохранительная склянка (3) требуется для предотвращения попадания экстракта в водоструйный вакуумный насос.

Благодаря комнатной температуре и минимальному физическому воздействию на растительное сырье экстрагирование проходит без разрушения термолабильных веществ с сохранением биологической активности экстракта.

Глава 3. Экспериментальное исследование процесса сверхкритической экстракции для получения растительных экстрактов

На данном этапе задаются технологические параметры проведения процесса экстракции. Основная задача, решаемая в данной главе работы – экспериментальное исследование процессов извлечения биологически активных веществ из растительного сырья с применением лабораторных установок.

Для исследования и реализации процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ растительного сырья были решены следующие задачи:

- экспериментальное исследование влияния состава трехкомпонентной системы «этанол – вода – диоксид углерода» на процесс сверхкритической экстракции аралозидов из аралии;
- экспериментальное исследование процесса сверхкритической экстракции гинзенозидов из женьшеня и биологически активных веществ из мультифитоадаптогена;
- экспериментальное исследование влияния ультразвукового воздействия и технологических параметров температуры и давления на кинетику процесса сверхкритической экстракции аралозидов из аралии;
- экспериментальное исследование процесса интенсификации сверхкритической экстракции биологически активных веществ из женьшеня в ультразвуковом поле;
- экспериментальное исследование процесса жидкостной экстракции биологически активных веществ из аралии, женьшеня и мультифитоадаптогена;
- сравнение процессов сверхкритической и жидкостной экстракции.

3.1. Процесс сверхкритической экстракции биологически активных веществ из растительного сырья

В рамках данной работы изучалось экспериментальное исследование и интенсификация процесса экстракции биологически активных веществ из растительного сырья. В работе предложена общая схема проведения процесса

сверхкритической экстракции биологически активных веществ из растительного сырья, изображенная на рисунке 3.1.

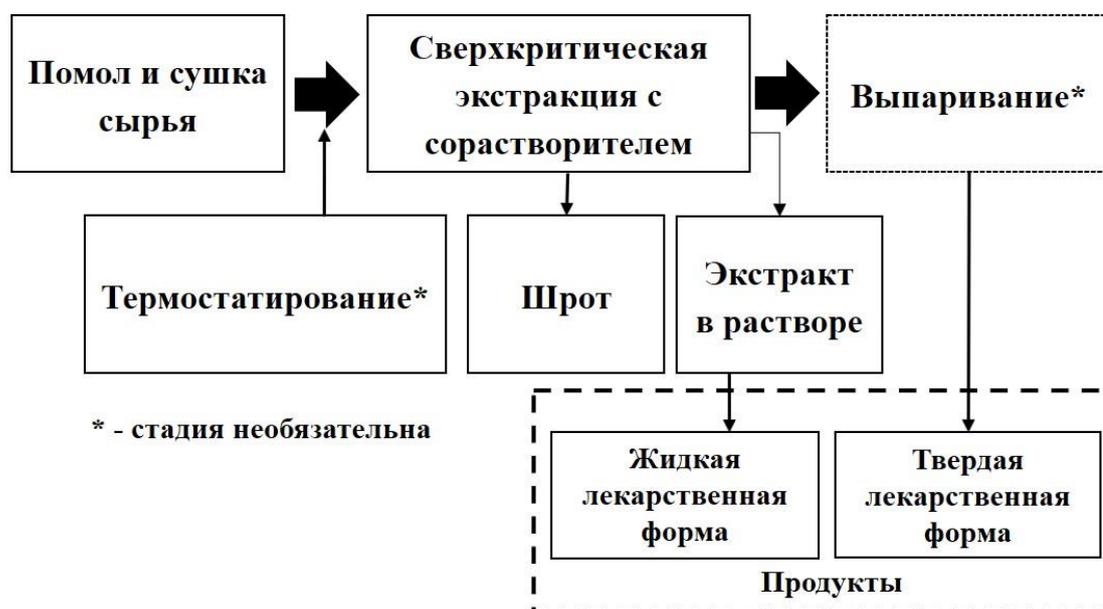


Рисунок 3.1 – Схематическое представление процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из растительного сырья

В ходе получения биологически активных веществ могут быть выделены следующие этапы: помол и сушка сырья, процесс сверхкритической экстракции с сорастворителем. Процесс сверхкритической экстракции включает в себя: загрузка аппарата, герметизация аппарата, установка технологических параметров проведения процесса, выдерживание смеси при сверхкритических условиях в экстракторе, сверхкритическое экстрагирование при постоянном расходе диоксида углерода, сброс давления, разгрузка аппарата. В результате процесса сверхкритической экстракции на выходе получаем шрот и экстракт в растворе. Полученный экстракт можно довести до необходимого продукта в виде жидкой лекарственной форме.

Этапы и параметры процесса извлечения биологически активных веществ из растительного сырья с помощью сверхкритической экстракции представлены на рисунке 3.2, метод №1: подготовка растительного сырья (блок 1, рисунок 3.2), термостатирование (блок 2, рисунок 3.2), выдерживание смеси при сверхкритических условиях в экстракторе (блок 3, рисунок 3.2), сверхкритическое экстрагирование (блок 4, рисунок 3.2), вакуумное испарение (блок 5, рисунок 3.2)

и анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (блок 6, рисунок 3.2).

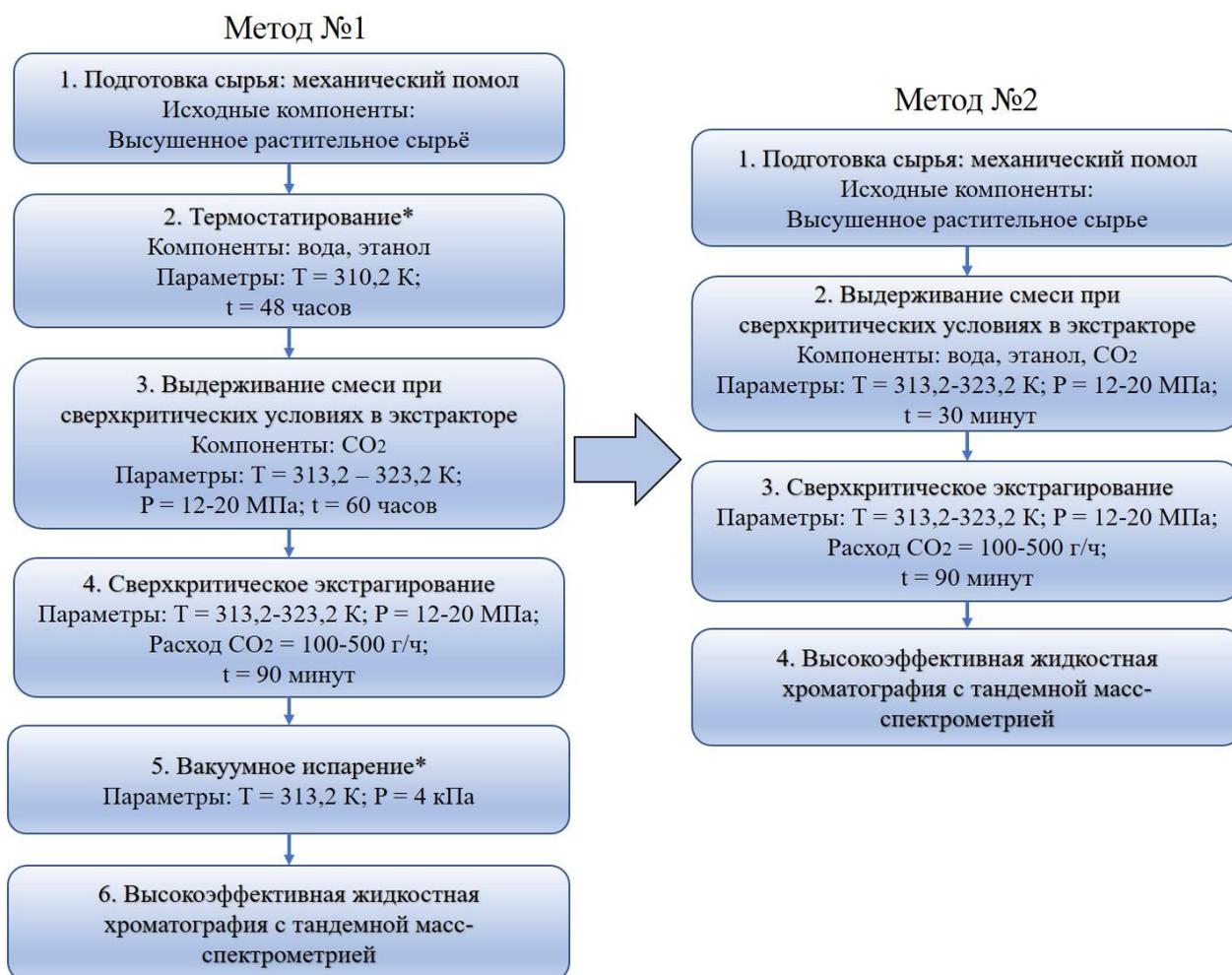


Рисунок 3.2 – Технологические параметры проведения процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из растительного сырья (метод №1) и её модернизация (метод №2)

При исследовании была предложена схема процесса сверхкритической экстракции с дополнительными этапами: термостатирование и выпаривание. Перед загрузкой в экстрактор высокого давления смесь растительного сырья с этанолом можно термически обработать для растворения биологически активных веществ в растворителе. В случае необходимости получения твердой лекарственной формы экстракта, вводится необязательный этап – выпаривание. На этом этапе растворитель отгоняют из экстракта для получения биологически активных веществ. Выпаривание проводится на роторно-вакуумном испарителе при низкой

температуре и низком давлении, что позволяет сохранить биологическую активность и целостность термолабильных компонентов.

Для сокращения энергетических затрат на работу оборудования был предложен метод №2 для исключения этапов «термостатирование» и «вакуумное испарение», сокращения этапа «выдерживание смеси при сверхкритических условиях в экстракторе» по времени в методе №1 (рисунок 3.3).



Рисунок 3.3 – Модернизация процесса сверхкритической экстракции

Авторы [41] утверждают, что выход целевых компонентов после первого часа выдерживания смеси прекращается вследствие возникновения в аппарате равновесной системы. На основании изученного материала и лабораторных исследований сверхкритической экстракции время выдерживания смеси было сокращено до 30 минут.

В ходе исследований проведена оптимизация процесса сверхкритической экстракции. Был предложен менее энергетически затратный способ проведения процесса сверхкритической экстракции, представленный на рисунке 3.2, метод №2. Данный способ предполагает исключение предварительного термостатирования женьшеня, сокращение времени выдерживания смеси при сверхкритических условиях. Проведение сверхкритической экстракции по методу №2 позволяет сократить время проведения процесса в 44 раза, при этом сохранить выход биологически активных веществ.

3.2. Сверхкритическая экстракция аралозидов из аралии

В рамках данной работы биологически активные вещества из аралии маньчжурской извлекали с помощью процесса сверхкритической экстракции. В

качестве экстрагента использовался сверхкритический диоксид углерода, этанол и вода. Этапы и параметры процесса извлечения аралозидов из аралии маньчжурской с помощью сверхкритической экстракции представлены на рисунке 3.4.

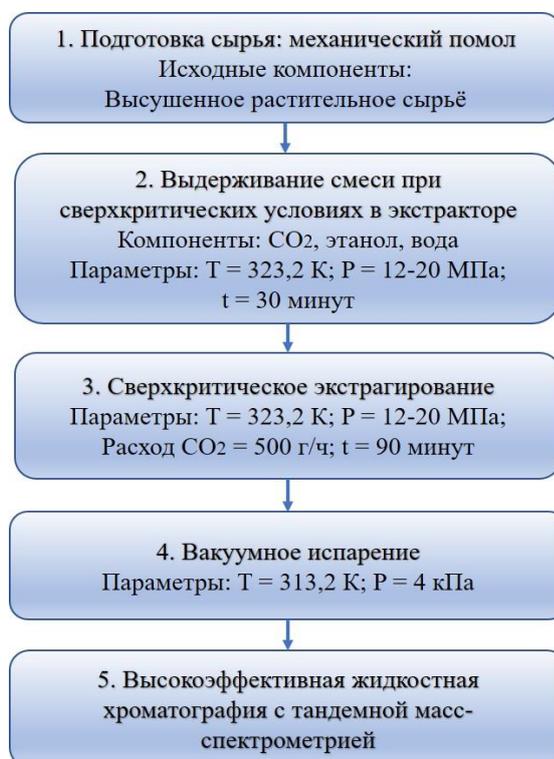


Рисунок 3.4 – Схема проведения процесса извлечения аралозидов из аралии с помощью процесса сверхкритической экстракции

Перед проведением процесса сверхкритической экстракции сырье предварительно подготавливали. Для этого аралию сушили, измельчали и просеивали через сито размером 1 мм. Навеску помещали в водный раствор этилового спирта. Смесь помещали в экстрактор высокого давления объемом 250 мл. После герметизации экстрактора в него подавали диоксид углерода и устанавливали рабочие параметры (температуру и давление). Смесь выдерживали при сверхкритических условиях в экстракторе без подачи диоксида углерода в течение 30 минут. Затем в экстрактор подавали диоксид углерода и проводили процесс сверхкритической экстракции. Процесс проводили при постоянном расходе сверхкритического диоксида углерода 500 г/ч в течение 90 минут. После чего в экстракторе изотермически понижали давление до атмосферного со скоростью 4 кПа/мин. В ходе процесса сверхкритической экстракции экстракт собирали в стеклянных виалах объемом 40 мл. Затем для выделения целевых

компонентов полученный экстракт вакуумировали при температуре 313,2 К и давлении 4 кПа.

Полученные экстракты из аралии маньчжурской изучали методом инфракрасной спектрометрии. На рисунке 3.5 представлены результаты инфракрасной спектрометрии экстрактов, полученных с помощью сверхкритической экстракции.

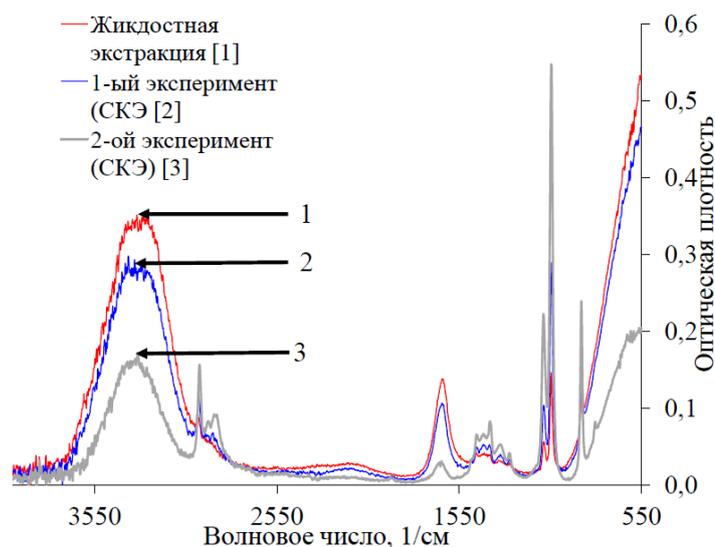


Рисунок 3.5 – Инфракрасные спектры экстрактов аралии, полученных жидкостной и сверхкритической экстракцией

Экстракции II и III проводились при сверхкритических параметрах: температуре 323,2 К и давлении 17 и 12 МПа, соответственно. По литературным данным [44], в инфракрасном спектре регистрируются полосы поглощения ассоциированных -ОН групп в области 3450-3200 см^{-1} и С=О группы при 1689 см^{-1} , указывающие на содержание аралозидов. Результаты экспериментов, представленных на рисунке 3.5, указывают на наличие аралозидов в полученных экстрактах. Пик полосы поглощения в области 3450-3200 см^{-1} для эксперимента II выше, чем для эксперимента III, и в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера, это указывает на увеличение концентрации аралозидов в экстракте при повышении давления процесса сверхкритической экстракции. Анализ и измерения выполнялись на оборудовании Центра коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева.

В данной работе исследовалось влияние состава трехкомпонентной системы «этанол – вода – диоксид углерода» на выход аралозидов из аралии при давлении 12 МПа и 323,2 К. Данные составы определялись с помощью уравнений, представленных в главе 1.5. В таблице 3.1 приведены молярные концентрации компонентов трехкомпонентной системы «этанол – вода – диоксид углерода».

Таблица 3.1 – Молярные концентрации трехкомпонентной системы «этанол – вода – диоксид углерода»

№	C_{H_2O} , %	$C_{C_2H_5OH}$, %	C_{CO_2} , %
1	62,2	27,3	10,5
2	41,7	34,6	23,7
3	30,3	35,5	34,2
4	20,8	31,4	47,8

Состав трехкомпонентной системы выбран таким образом, чтобы начальную стадию процесса сверхкритической экстракции проводить в гомогенной области. На рисунке 3.6 отображен состав трехкомпонентной системы экстрагента, отмеченный на фазовой диаграмме цифрами.

Проведение эксперимента в гомогенной области необходимо для исключения затруднений массопереноса через границу раздела фаз. Экстрагент в сверхкритическом состоянии проникает внутрь сырья, где происходит растворение целевых компонентов и их извлечение. В процессе сверхкритической экстракции состав системы изменяется и могут происходить переходы из гомогенной в гетерогенную область и обратно. Такие переходы могут привести к повышению интенсивности извлечения биологически активных веществ из аралии в связи с резким изменением плотности системы. В таблице 3.2 отображены результаты экспериментов по получению аралозидов из аралии маньчжурской методами сверхкритической экстракции.

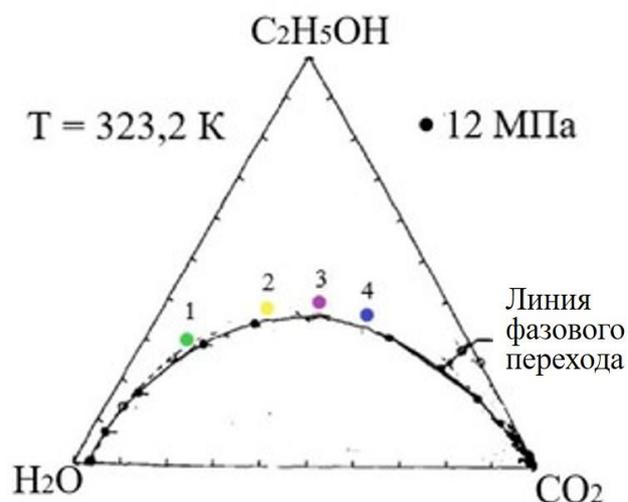


Рисунок 3.6 – Фазовая диаграмма состояния трехкомпонентной системы «этанол – вода – диоксид углерода» при температуре 323,2 К и давлении 12 МПа [112]

После роторного испарителя целевые компоненты отделяли от растворителя – водного раствора этилового спирта. Фотоизображение получаемого порошка золотистого цвета изображено на рисунке 3.7. Дистиллят не содержит необходимые целевые компоненты и при процессе вакуумного испарения потери отсутствуют.

Таблица 3.2 – Результаты экспериментов по получению аралозидов из аралии маньчжурской методами сверхкритической экстракции

№	Масса аралии, г	Масса водного раствора этилового спирта, г	Масса экстракта, г	Масса экстрагированных компонентов, г
1	10,00	170,00	69,77	0,478
2	10,00	125,00	58,47	0,396
3	10,00	100,00	43,07	0,343
4	10,00	73,00	29,62	0,275

На рисунке 3.8 показаны фотоизображения полученных экстрагируемых компонентов из аралии в экстракте после роторно-вакуумного испарителя под микроскопом.

Экстрагируемые компоненты аралии имеют характерный золотистый цвет в результате содержания в них аралозидов, а сами компоненты под микроскопом похожи на смолянистые кристаллы.



Рисунок 3.7 – Разделение экстракта на растворитель и твердую лекарственную форму экстракта в виде порошка

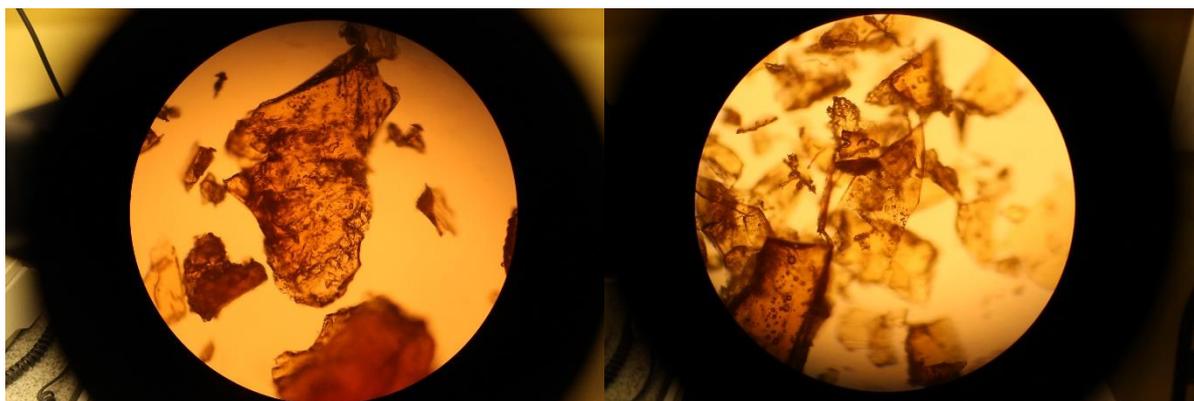


Рисунок 3.8 – Экстрагируемые компоненты из аралии под микроскопом после роторно-вакуумного испарителя

Разработанную аналитическую методику использовали для определения аралозидов А, С и их изомеров в полученных экстрактах. На основании полученных хроматографических данных было определено содержание целевых компонентов в исследуемых экстрактах. Идентификацию всех пиков проводили с помощью литературных данных [44,124,125].

Масс-спектрометрия химической ионизации позволила определить качественный состав полученной смеси аралозидов в экстракте аралии. На основании результатов высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией на рисунке 3.9 представлен массовый выход аралозидов А и С, полученных методом сверхкритической экстракции.

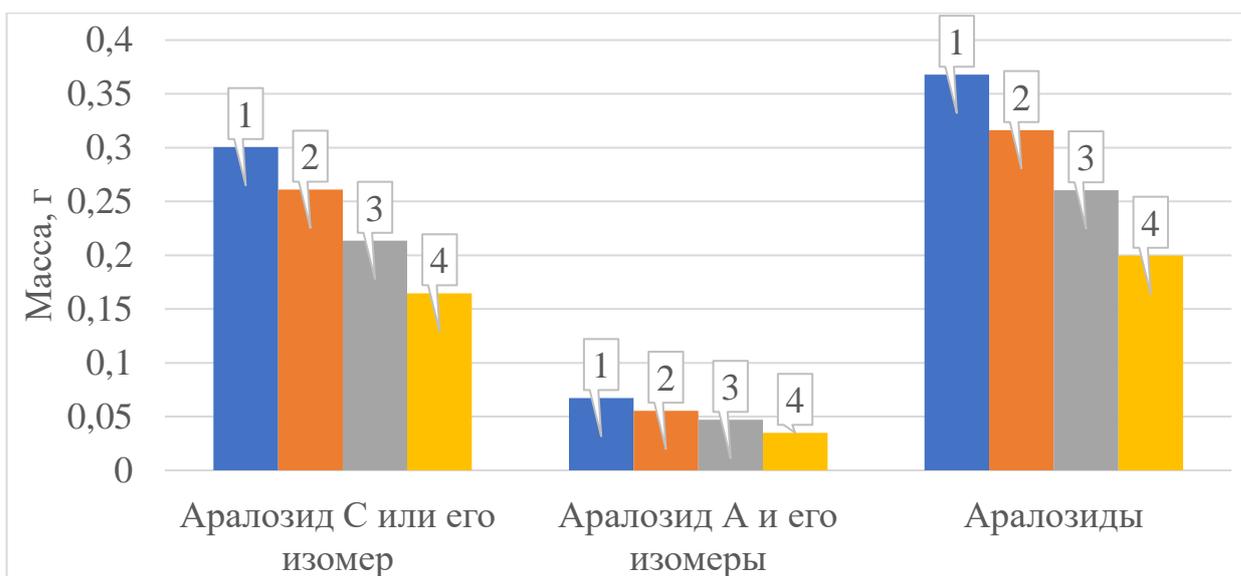


Рисунок 3.9 – Массовый выход аралозидов А, С и их изомеров из аралии при сверхкритической экстракции: **1.** C_{H_2O} - 62,2%, $C_{C_2H_5OH}$ - 27,3%, C_{CO_2} -10,5%; **2.** C_{H_2O} - 41,7%, $C_{C_2H_5OH}$ - 34,6%, C_{CO_2} -23,7%; **3.** C_{H_2O} - 30,3%, $C_{C_2H_5OH}$ - 35,5%, C_{CO_2} - 34,2%; **4.** C_{H_2O} - 20,8%, $C_{C_2H_5OH}$ - 31,4%, C_{CO_2} - 47,8%

Состав экстракта аралии соответствует данным, представленным в литературе [44,113,124]. При хроматографировании время удерживания аралозидов составило 3,9; 4; 4,6 и 4,8 минут для аралозидов А и его изомеров и 3,7 минуты для аралозидов С и его изомера.

Суммарный выход аралозидов из аралии представлен на рисунке 3.9. Для подтверждения сходимости результатов для каждого эксперимента по извлечению аралозидов из аралии методом сверхкритической экстракции и жидкостной экстракции проводили серию из трех экспериментов. Лучший результат показал эксперимент №1, где выход аралозидов составил 0,37 г.

3.3. Сверхкритическая экстракция гинзенозидов из женьшеня

В рамках данной работы гинзенозиды из женьшеня извлекали с помощью процесса сверхкритической экстракции. В качестве экстрагента использовался диоксид углерода и раствор 33% этилового спирта.

Перед проведением процесса сверхкритической экстракции сырье предварительно подготавливали. Для этого женьшень сушили, измельчали и просеивали через сито размером 1 мм. Навеску помещали в водный раствор

этилового спирта. После полученную смесь загружали в экстрактор, где проводили процесс сверхкритической экстракции. После герметизации экстрактора в него подавали диоксид углерода и устанавливали температуру 323,2 К и давление 20 МПа. Смесь выдерживали при сверхкритических условиях в экстракторе без подачи диоксида углерода в течение 30 минут. Затем в экстрактор подавали диоксид углерода и проводили процесс сверхкритической экстракции. Процесс проводили при постоянном расходе сверхкритического диоксида углерода 200 г/ч в течение 1,5 ч. Экстракцию проводили до максимального эффекта извлечения целевых компонентов. После чего в экстракторе изотермически понижали давление до атмосферного со скоростью 4 кПа/мин. В ходе процесса сверхкритической экстракции экстракт собирали в стеклянных виалах объемом 40 мл.

Экспериментальные результаты процесса сверхкритической экстракции женьшеня по методу №2 представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Технологические параметры проведения процесса сверхкритической экстракции гинзенозидов из женьшеня

№	Масса женьшеня, г	Масса водного раствора этилового спирта, г	Масса экстракта, г	Массовая доля гинзенозидов от загрузки сырья, %
1	10,00	65,57	32,58	17,21
2			35,04	17,17
3			31,02	16,50

На рисунке 3.10 представлено фотоизображение полученного экстракта женьшеня. Экстракт имеет светло-коричневый оттенок, указывающий на высокое содержание в экстракте гинзенозидов.

Разработанную аналитическую методику использовали для определения гинзенозидов. На основании полученных хроматографических данных было определено содержание целевых компонентов в исследуемых экстрактах. Идентификацию всех пиков проводили с помощью литературных данных [125].



Рисунок 3.10 – Экстракт женьшеня, полученного сверхкритической экстракцией

На основе результатов высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией определен массовый выход гинзенозидов Rg10, Rg9 20(z) -Rg9, Rg1, Rb1 и 20-gluco-Rf.

При хроматографировании время удерживания гинзенозидов составило 0,8; 2,1; 3,1; 3,4; 3,6; 4,5; 4,7; 5,8; 6,4; 6,9 и 7,3 минут. Лучший результат показал экстракт, полученный методом сверхкритической экстракции, где выход целевых компонентов составил 1,72 г. С помощью разработанной методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией было установлено, что в сверхкритическом экстракте содержатся целевые компоненты - гинзенозиды. В таблице 3.4 даны массовые доли и масса биологически активных веществ полученном экстракте.

Таблица 3.4 – Результаты анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией сверхкритических экстрактов

№	Целевые компоненты	Массовая доля компонента, %	Масса БАВ, г
1.	Rg10 или Rg9 или 20(z)-Rg9 или Rg1 и неинд. компоненты	43,84	1,05
2.	Rb1 и неинд.компоненты	8,65	0,21
3	20-gluco-Rf и неинд.компоненты	19,46	0,46
Общая масса выхода биологически активных веществ:			1,72

Таким образом, процесс сверхкритической экстракции является перспективным методом извлечения гинзенозидов из женьшеня. Состав экстракта женьшеня соответствует данным, представленным в литературе [125].

3.4. Сверхкритическая экстракция биологически активных веществ из мультифитоадаптогена

В рамках данной работы биологически активные вещества из мультифитоадаптогена извлекали с помощью процесса сверхкритической экстракции. В качестве экстрагента использовался диоксид углерода и раствор 33% этилового спирта.

Сверхкритическая экстракция биологически активных веществ из мультифитоадаптогена проводилась аналогично сверхкритической экстракции женьшеня, описанной в главе 3.3. В таблице 3.5 представлены технологические параметры проведения процесса: масса загрузки сырья, количество 33% этилового спирта и массовая доля биологически активных веществ в экстракте.

Таблица 3.5 – Технологические параметры проведения процесса сверхкритической экстракции мультифитоадаптогена

№	Масса женьшеня, г	Масса водного раствора этилового спирта, г	Масса экстракта, г	Массовая доля БАВ от загрузки сырья, %
1	10,00	65,57	30,74	19,85
2			32,12	20,11
3			31,93	19,45

На рисунке 3.11 представлено фотоизображение полученного экстракта мультифитоадаптогена. Экстракт МФА непрозрачный темно-коричневого цвета с содержанием твердой фазы в связи с широким спектром и высокой концентрацией биологически активных веществ.



Рисунок 3.11 – Экстракт мультифитоадаптогена, полученный сверхкритической экстракцией

Анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией экстракта мультифитоадаптогена из-за высокого содержания различных компонентов провести затруднительно. Эффективность сверхкритической экстракции мультифитоадаптогена определяли по выходу целевого продукта.

3.5. Жидкостное экстрагирование аралии, женьшеня и мультифитоадаптогена

В рамках данной работы биологически активные вещества из женьшеня, аралии и мультифитоадаптогена извлекали с помощью процесса жидкостной экстракции под вакуумом в колбе Бунзена. На рисунке 3.12 поэтапно представлен процесс жидкостной экстракции. В качестве экстрагента использовался диоксид углерода и раствор 33% этилового спирта.

Перед проведением процесса жидкостной экстракции растительное сырье предварительно подготавливали. Для этого растительное сырье сушили, измельчали и просеивали через сито размером 1 мм. Навеску помещали в водный раствор этанола. Полученную смесь помещали в термостат и выдерживали при температуре 310,2 К в течение 48 ч. Термически обработанную смесь помещали в воронку Бюхнера и в течение 30 минут экстрагировали. В ходе процесса жидкостной экстракции экстракт собирали в колбе Бунзена. С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией в экстрактах женьшеня и аралии были обнаружены целевые

компоненты. В таблице 3.6. приведены параметры проведения процесса жидкостной экстракции и масса экстрактов.

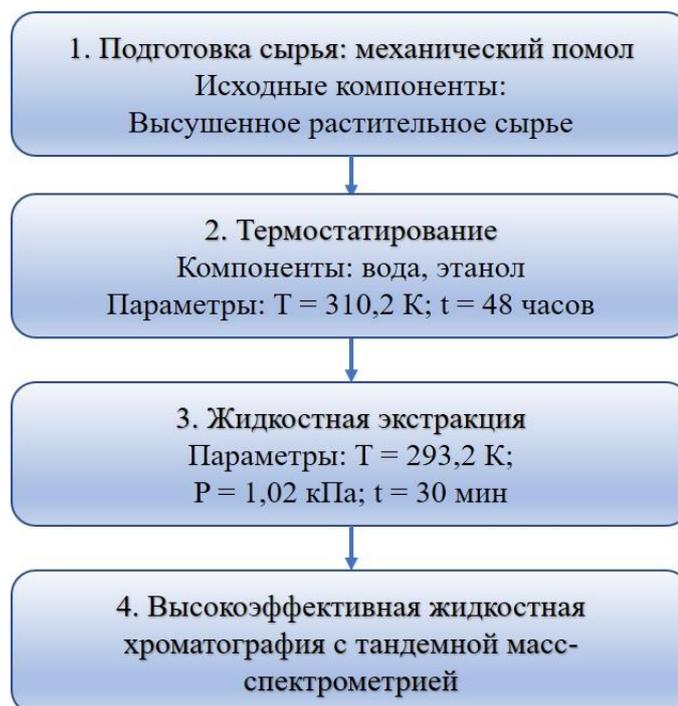


Рисунок 3.12 – Схема проведения извлечения биологически активных веществ из растительного сырья с помощью процесса жидкостной экстракции

Таблица 3.6 – Технологические параметры проведения процесса жидкостной экстракции женьшеня, аралии и мультифитоадаптогена

№	Растительное сырье	Масса растительного сырья, г	Масса водного раствора этилового спирта, г	Массовая доля БАВ от загрузки сырья, %
1	Аралия	10,00	65,57	2,53
2				2,62
3				2,51
4	Женьшень	10,00	65,57	14,52
5				14,45
6				14,13
7	Мультифито-адаптоген	10,00	65,57	17,11
8				16,70
9				17,57

Был проведен ВЭЖХ-МС анализ полученных экстрактов аралии. На рисунке 3.13 изображена полученная хроматограмма экстракта аралии, полученного жидкостной и сверхкритической экстракцией.

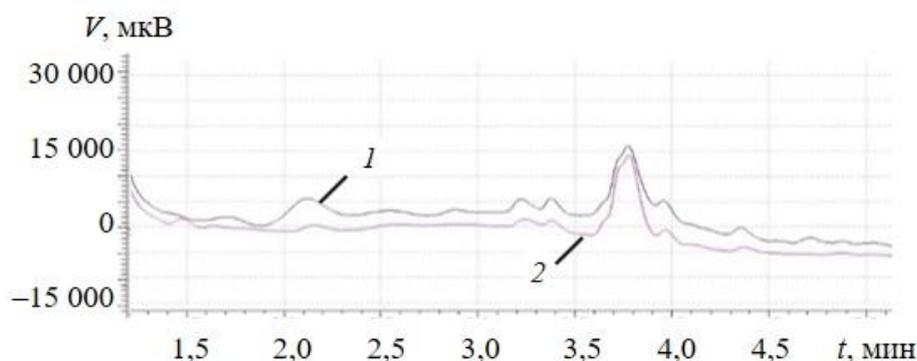


Рисунок 3.13 – Хроматограмма экстрактов аралии, полученных сверхкритическим (1) и жидкостным (2) экстрагированием

Масс-спектрометрия химической ионизации позволила определить качественный состав полученной смеси аралозидов в экстракте аралии. На основании результатов высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией аналитически изучен массовый выход аралозидов, полученных методом жидкостной экстракции в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Результаты анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией экстракта аралии, полученным жидкостной экстракцией

№	Целевые компоненты	Массовая доля компонента, %	Масса БАВ, г
1.	Аралозид С или его изомер	70,65	0,23
2.	Аралозид А и его изомер	6,9	0,02
Общая масса выхода аралозидов			0,25

На основе полученных данных был проведен сравнительный анализ выхода аралозидов при сверхкритической и жидкостной экстракции, изображенный на рисунке 3.14.

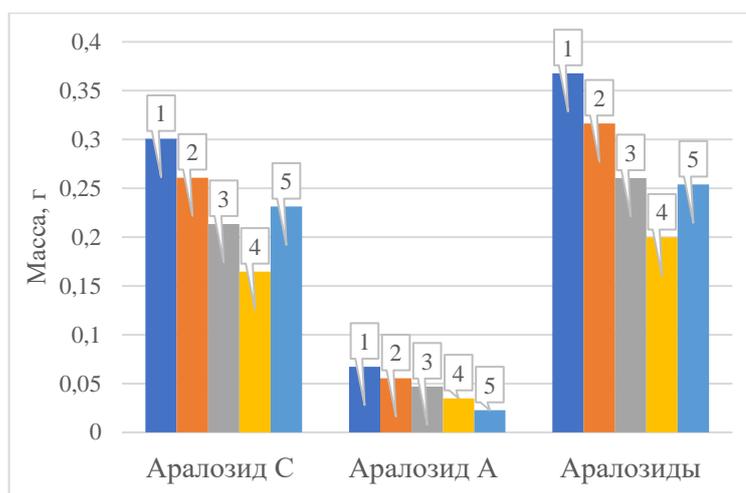


Рисунок 3.14 – Массовый выход аралозидов А, С и их изомеров из аралии при сверхкритической (1-4) и жидкостной экстракции (5)

Процесс сверхкритической экстракции позволил увеличить массовый выход аралозидов в экстракте в 1,45 раза по сравнению с экстрактами, полученными жидкостной экстракцией.

Был проведен ВЭЖХ-МС анализ полученных экстрактов женьшеня. На рисунке 3.15 изображена полученная хроматограмма экстракта женьшеня, полученного жидкостной и сверхкритической экстракцией.

Масс-спектрометрия химической ионизации позволила определить качественный состав полученной смеси гинзенозидов в экстракте, полученном жидкостной и сверхкритической экстракцией.

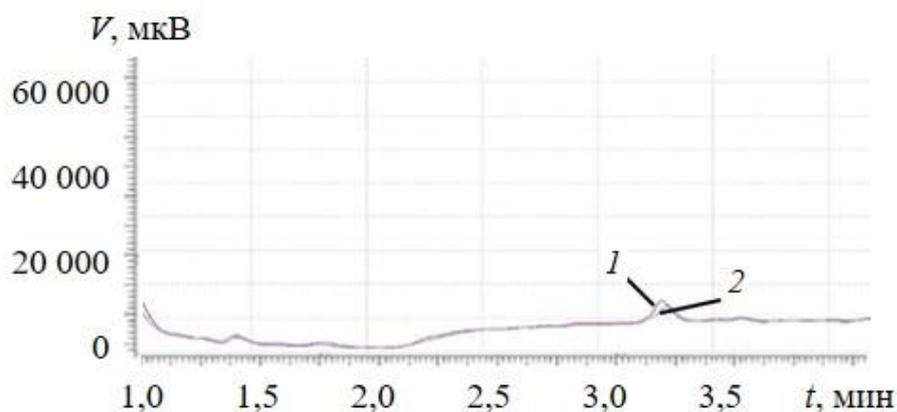


Рисунок 3.15 – Хроматограмма экстрактов женьшеня, полученных сверхкритическим (1) и жидкостным (2) экстрагированием

На основании результатов высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией на рисунке 3.12 представлен массовый выход основных гинзенозидов в таблице 3.8, полученных методом жидкостной экстракции.

Таблица 3.8 – Результаты анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией сверхкритических экстрактов женьшеня

№	Целевые компоненты	Массовая доля компонента, %	Масса БАВ, г
1.	Rg10 или Rg9 или 20(z)-Rg9 или Rg1 и неинд. компоненты	49,80	1,12
2.	Rb1 и неинд.компоненты	7,59	0,17
3	20-gluco-Rf и неинд.компоненты	7,04	0,16
Общая масса выхода биологически активных веществ:			1,45

На основе полученных данных был проведен сравнительный анализ выхода гинзенозидов при сверхкритической и жидкостной экстракции, изображенный на рисунке 3.16.

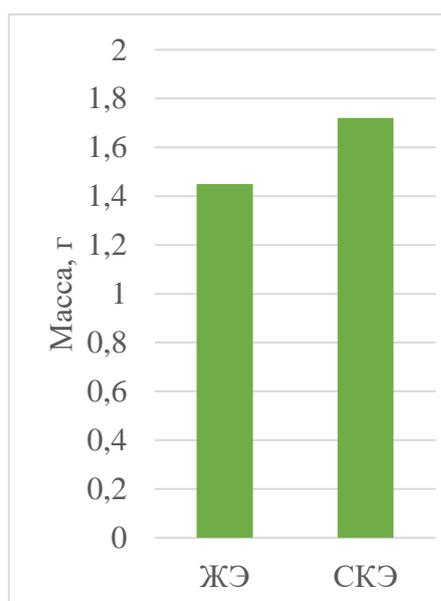


Рисунок 3.16 – Массовый выход гинзенозидов и их изомеров из женьшеня при жидкостной экстракции (ЖЭ) и сверхкритической экстракции (СКЭ)

Благодаря сверхкритической экстракции массовый выход гинзенозидов из женьшеня увеличился в 1,19 раза по сравнению с экстрактами, полученными жидкостной экстракцией.

Был проведен ВЭЖХ-МС анализ экстрактов мультифитоадаптогена, полученных жидкостной экстракцией. На рисунке 3.17 изображена полученная хроматограмма экстракта мультифитоадаптогена, полученного жидкостной и сверхкритической экстракцией. ВЭЖХ-МС анализ экстракта МФА изучить не удалось вследствие широкого спектра биологически активных веществ.

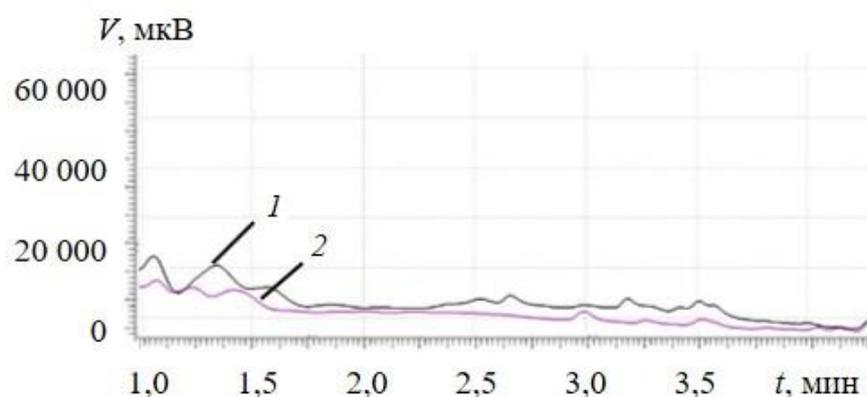


Рисунок 3.17 – Хроматограмма экстрактов мультифитоадаптогена, полученных сверхкритическим (1) и жидкостным (2) экстрагированием

На основе полученных экспериментальных данных был проведен сравнительный анализ выхода биологически активных веществ при сверхкритической и жидкостной экстракции, изображенный на рисунке 3.18.

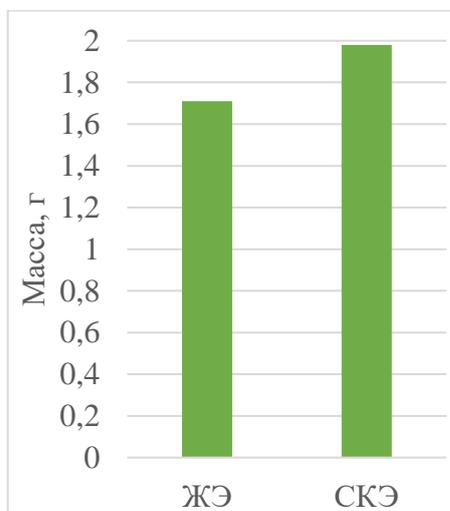


Рисунок 3.18 – Массовый выход биологически активных веществ из МФА при жидкостной экстракции (ЖЭ) и сверхкритической экстракции (СКЭ)

Благодаря сверхкритической экстракции массовый выход биологически активных веществ из мультифитоадаптогена увеличился в 1,16 раза по сравнению с экстрактами, полученными жидкостной экстракцией.

На основании полученных экспериментальных и аналитических данных можно утверждать, что выход целевых компонентов и биологически активных веществ при сверхкритической экстракции увеличивается.

3.6. Влияния технологических параметров на кинетику процесса сверхкритической экстракции

При исследовании процесса сверхкритической экстракции для повышения выхода целевых компонентов было предложено изучение влияния технологических параметров на кинетику процесса сверхкритической экстракции: температуры, давления и ультразвукового воздействия (рисунок 3.19).



Рисунок 3.19 – Влияние технологических параметров на кинетику процесса сверхкритической экстракции

Кинетика процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из аралии изучали в экстракторе высокого давления объемом 22 мл. Результаты экспериментальных исследований влияния температуры и давления на кинетику процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из аралии при различном давлении изображены на рисунке 3.20 и на рисунке 3.21 соответственно.

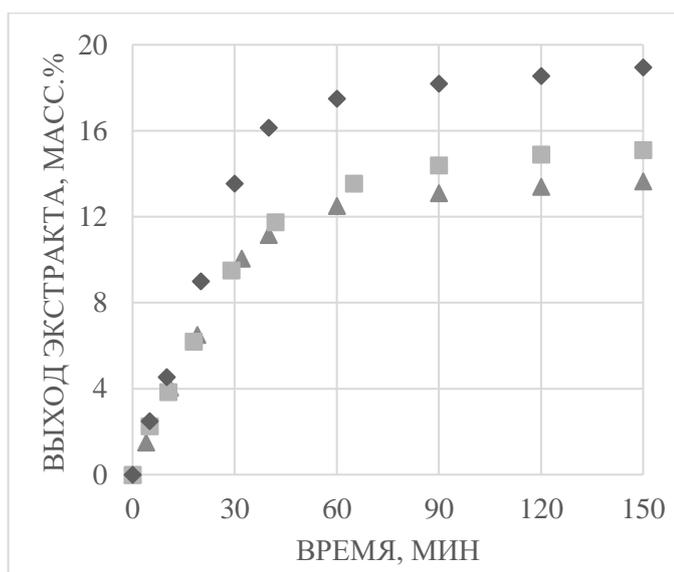


Рисунок 3.20 – Влияние давления на кинетику процесса сверхкритической экстракции аралозидов из аралии при температуре 323,2 К:

■ – 16 МПа; ▲ – 12 МПа; ◆ – 20 МПа

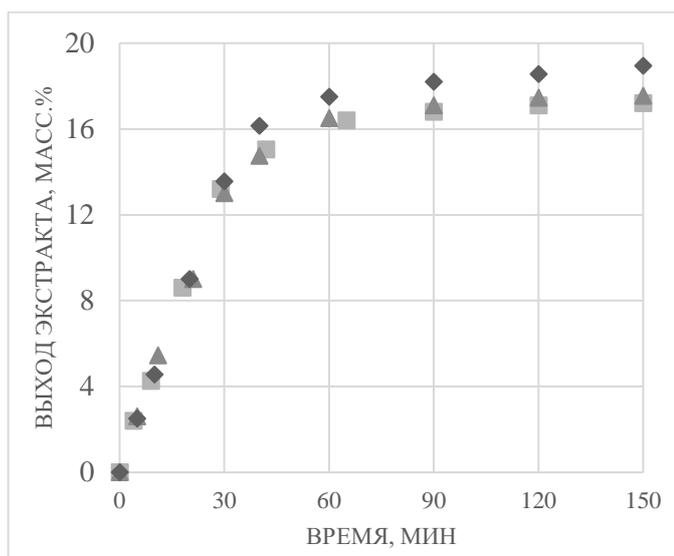


Рисунок 3.21 – Влияние температуры на кинетику процесса сверхкритической экстракции аралозидов из аралии при давлении 20 МПа:

■ – 313,2 К; ▲ – 318,2 К; ◆ – 323,2 К

Параметр температуры не изучали выше 323,2 К для сохранения термолабильных целевых компонентов растительного сырья. Параметр давления не изучали выше 20 Мпа в связи с ограничением оборудования высокого давления.

Увеличение давления привело к увеличению выхода целевых компонентов. Увеличение температуры привело к увеличению выхода целевых компонентов.

В рамках работы изучали применение ультразвукового воздействия на кинетику процесса сверхкритической экстракции биологически активных веществ из аралии. Процесс сверхкритической экстракции с применением ультразвукового воздействия на экстракторе объемом 22 мл схематично изображен на рисунке 3.22.

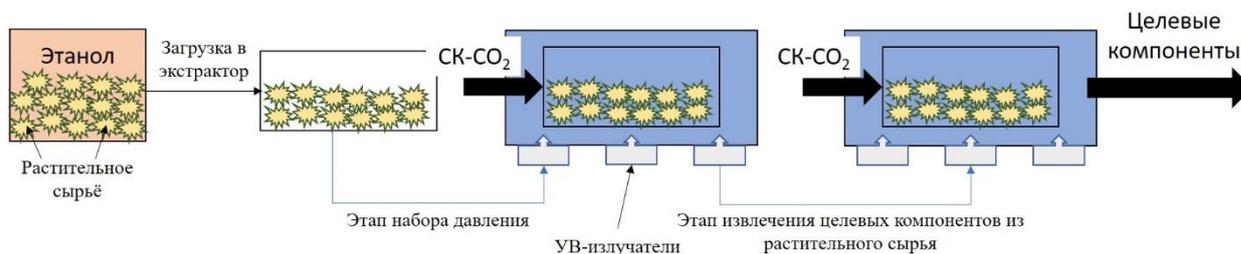


Рисунок 3.22 – Схема проведения процесса сверхкритической экстракции при ультразвуковом воздействии

Процесс сверхкритической экстракции с применением ультразвукового воздействия проводят поэтапно, как и процесс сверхкритической экстракции описанный в пункте 3.2. Отличием процесса является применение ультразвуковых излучателей во время проведения процесса экстракции. После помещения экстрактора в ультразвуковую ванну начинается этап набора давления в аппарате и включаются УВ-излучатели. На протяжении этапов набора давления, растворения сверхкритическим флюидом целевых компонентов и диффузии биологически активных веществ в свободный объем аппарата ультразвуковые излучатели находятся во включенном состоянии. После этапа извлечения целевых компонентов и их сбора в сепараторе с последующим сбросом давления ультразвуковые излучатели выключают.

Результаты экспериментальных исследований влияния ультразвукового воздействия на кинетику процесса сверхкритической экстракции аралозидов из аралии представлены на рисунке 3.23. Применение ультразвукового воздействия привело к увеличению выхода биологически активных веществ из аралозидов при температуре 323,2 К и давлении 12 МПа и 20 МПа.

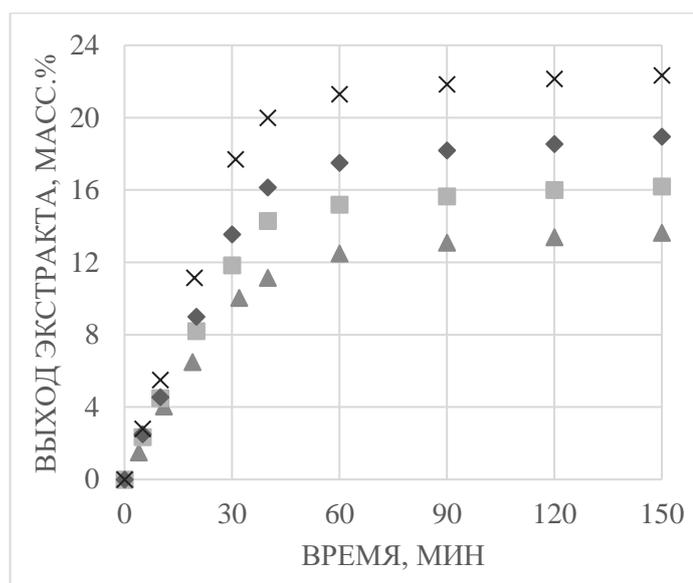


Рисунок 3.23 – Влияние ультразвукового воздействия (УВ) на кинетику процесса сверхкритической экстракции аралозидов из аралии:

- – 323,2 К, 12 МПа; ▲ - УВ, 323,2 К, 12 МПа;
- ◆ - 323,2 К, 20 МПа; × - УВ, 323,2 К, 20 МПа

На основании полученных кинетических зависимостей обоснованы технические параметры проведения процесса сверхкритической экстракции аралозидов из аралии: температура 323,2 К и давление 20 МПа. На основании полученных кинетических зависимостей сверхкритическая экстракция с применением ультразвукового воздействия позволяет увеличить выход биологически активных веществ из аралии.

3.7. Сверхкритическая экстракция гинзенозидов из женьшеня под ультразвуковым воздействием

В рамках данной работы биологически активные вещества из женьшеня извлекали с помощью процесса сверхкритической экстракции с применением ультразвукового воздействия. В качестве экстрагента использовался диоксид углерода и раствор 33% этилового спирта.

Перед проведением процесса сверхкритической экстракции сырье предварительно подготавливали. Для этого женьшень сушили, измельчали и просеивали через сито размером 1 мм. Навеску в 2 г помещали в водный раствор этанола. Полученную смесь помещали в экстрактор. После герметизации

экстрактора в него подавали диоксид углерода и устанавливали рабочие параметры (температуру 323,2 К и давление 20 МПа). Смесь выдерживали при сверхкритических условиях в экстракторе без подачи диоксида углерода в течение получаса и при ультразвуковом воздействии с частотой колебаний 22 кГц и длиной ультразвуковых волн 68 мм. Ультразвуковое воздействие осуществляли до полного сброса давления в аппарате. Затем в экстрактор подавали диоксид углерода при постоянном расходе 500 г/ч в течение 1,5 ч. После чего в экстракторе изотермически понижали давление до атмосферного со скоростью 3-4 кПа/мин. В ходе процесса сверхкритической экстракции экстракт собирали в виалах объемом 40 мл.

В таблице 3.9. приведены параметры проведения процесса сверхкритической экстракции и выход экстракта. На рисунке 3.24 изображены экстракты, полученные сверхкритической экстракцией при ультразвуковом воздействии.

Таблица 3.9 – Параметры проведения процесса сверхкритической экстракции под воздействием ультразвука

№	Масса женьшеня, г	Масса водного раствора этилового спирта, г	Масса экстракта, г	Массовая доля БАВ от загрузки сырья, %
1	2,00	13,11	0,45	17,91
2			0,65	19,54
3			0,51	18,22



Рисунок 3.24 – Экстракты, полученные методом сверхкритической экстракции при ультразвуковом воздействии (эксперимент 1,2,3 слева направо)

Разработанную аналитическую методику использовали для определения гинзенозидов и их изомеров в полученных экстрактах. Масс-спектрометрия химической ионизации позволила получить хроматограмму экстракта женьшеня, полученного сверхкритическим экстрагированием под ультразвуковым воздействием (рисунок 3.25). На основании полученных хроматографических данных было определено содержание целевых компонентов в исследуемых экстрактах. Идентификацию всех пиков проводили на основе литературных данных [126].

При хроматографировании время удерживания биологически активных веществ составило 8,6; 10,5; 10,8; 11,2; 11,8 минут. С помощью разработанной методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией было установлено, что в сверхкритическом экстракте содержатся целевые компоненты – гинзенозиды 20-gluco-Rf, Rg6, Rf и Rg5.

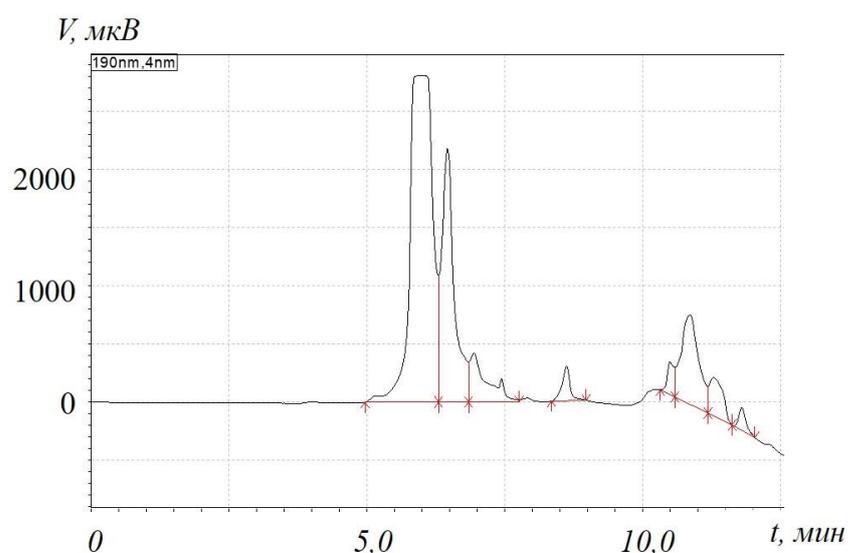


Рисунок 3.25 – Хроматограмма экстракта женьшеня, полученного сверхкритическим экстрагированием под ультразвуковым воздействием

Применение ультразвукового воздействия при сверхкритическом экстрагировании гинзенозидов из женьшеня позволило расширить спектр биологически активных веществ в экстракте.

Использование ультразвукового воздействия при сверхкритическом экстрагировании позволяет увеличить выход биологически активных веществ в экстракте в 1,12 раз по сравнению с экстрактами, полученными при

сверхкритической экстракции без ультразвукового воздействия. В результате разрушения клеточной структуры растительного сырья целевые компоненты, находящиеся в межклеточном и внутриклеточном пространстве, растворяются в сверхкритическом флюиде, что позволяет увеличить массовый выход целевых компонентов.

Поскольку наблюдается чрезмерно высокая интенсивность основного пика, невозможно оценить соотношение площадей пиков на хроматограмме. Аналитическое исследование экстрактов проводить затруднительно, из-за чего определить массовую концентрацию биологически активных веществ в экстракте невозможно.

3.8. Обсуждение результатов

Проведенные экспериментальные исследования по извлечению целевых компонентов из растительного сырья, таких как аралозиды и гинзенозиды, подтверждают актуальность использования процесса сверхкритической экстракции для извлечения биологически активных лекарственных компонентов.

На основе уравнений состояния Пателя-Тейя и правил смешения Ван-дер-Ваальса определены допустимые составы трёхкомпонентной системы «этанол-вода-диоксид углерода» для проведения сверхкритической экстракции аралозидов из аралии. Взаимодействие полярных соразтворителей в виде этилового спирта и воды позволяют увеличить выход аралозидов из аралии.

Массовый выход гинзенозидов из женьшеня путем сверхкритического экстрагирования увеличился в 1,19 раза по сравнению с экстрактами, полученными жидкостной экстракцией.

Массовый выход биологически активных веществ из мультифитоадаптогена путем сверхкритического экстрагирования увеличился в 1,16 раза по сравнению с экстрактами, полученными жидкостной экстракцией.

Благодаря применению сверхкритических технологий при экстракции не только сохраняется целостность биологически активных веществ, но и увеличивается выход целевого продукта. Сокращение количества этапов позволило сократить энергетические затраты на проведение процесса

сверхкритической экстракции. В результате экспериментов выявлено, что изменение температуры и давления влияет на кинетику процесса сверхкритической экстракции, позволяя повысить выход биологически активных веществ из аралии. Применение ультразвукового воздействия при проведении процесса сверхкритической экстракции позволило увеличить выход биологически активных веществ из аралии.

Применение ультразвукового воздействия при сверхкритическом экстрагировании гинзенозидов из женьшеня позволило увеличить массовый выход в 1,12 раз и расширить спектр биологически активных веществ в экстракте.

Глава 4. Математическое моделирование технологической схемы процесса сверхкритической экстракции для получения растительных экстрактов

В данной главе рассматривается процесс сверхкритической экстракции с применением пакета программ ChemCad. Результатами построения расчетной модели являются состав выходных потоков, энергетические затраты оборудования, температура и давление по всему объему технологического оборудования.

Проверка модели осуществлялась с использованием экспериментальных данных процесса сверхкритической экстракции. На основе построенной модели получена возможность расчета пилотной установки для проведения процесса сверхкритической экстракции.

Программный комплекс ChemCad используется для проектирования систем с целью изучения технологического процесса на промышленном уровне, анализа объекта управления и выбора основных контролируемых параметров. Прогнозирование поведения процесса сверхкритической экстракции позволяет решить проблему построения системы регулирования оборудования высокого давления. Расчет процесса сверхкритической экстракции основывается на следующих этапах:

1. Построение технологической схемы процесса сверхкритической экстракции;
2. Расчет и моделирование технологической схемы процесса сверхкритической экстракции для определения задания регулятору;
3. Настройка оборудования и регулирующих клапанов;
4. Моделирование системы регулирования процесса и вывод технологических параметров.

На основе программного комплекса ChemCad предложена логико-вычислительная процедура компьютерного моделирования технологической схемы лабораторной установки для проведения процесса сверхкритической экстракции при расчете сложной химико-технологической системы. На рисунке 4.1 изображена блок-схема логико-вычислительного процесса (ЛВП) сверхкритической экстракции с применением программного комплекса ChemCad.

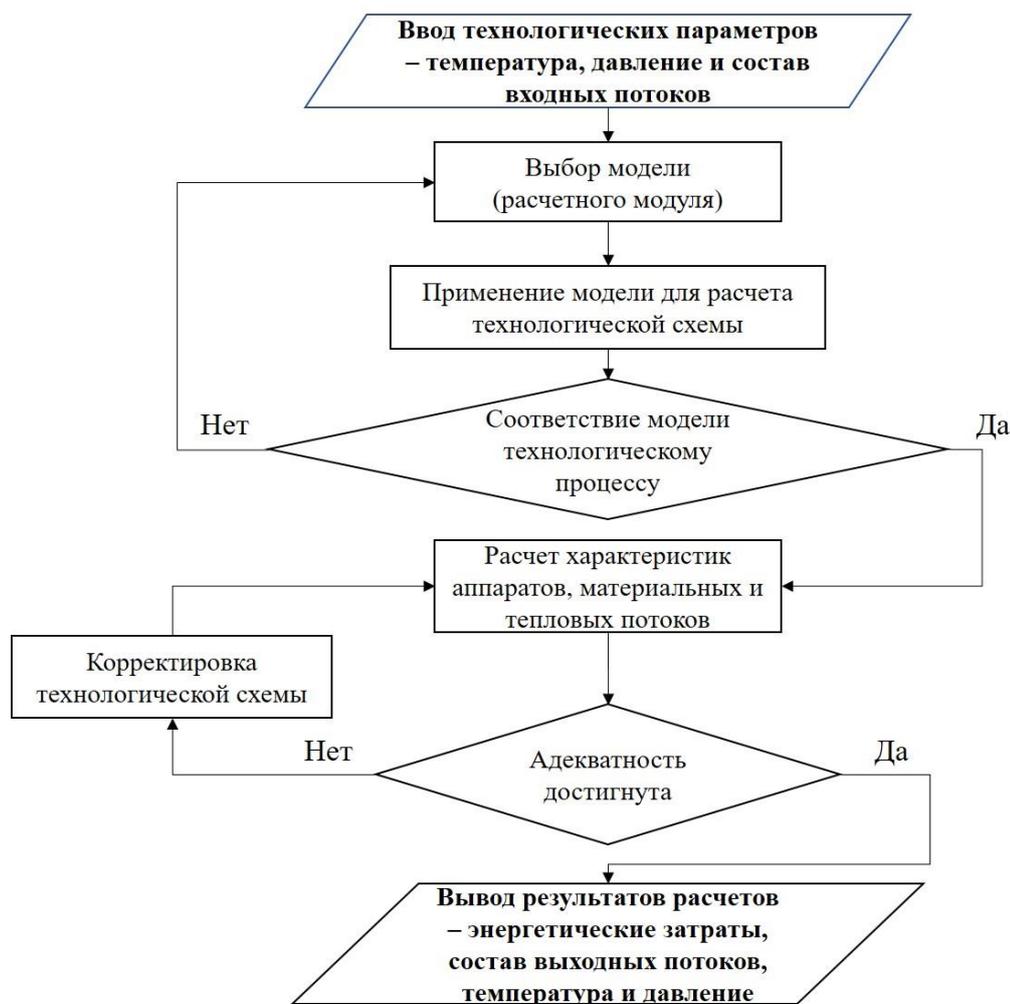


Рисунок 4.1 – Блок-схема логико-вычислительного процесса сверхкритической экстракции с применением программного комплекса ChemCad

Моделирование технологической схемы лабораторной установки для проведения процесса сверхкритической экстракции проводится по процессной модели прогнозирования UNIFAC (универсальное псевдохимическое уравнение для расчета коэффициентов активности функциональных групп). Эта модель позволяет прогнозировать поведение неидеальной многокомпонентной смеси. При этом учитывается присутствие в системе сверхкритического диоксида углерода и разнополярность компонентов [126].

Модель UNIFAC используется как способ оценки для расчета фазовых равновесий смеси химических компонентов и термодинамических свойств многокомпонентных систем, таких как смеси неэлектролитов, полимеров и органических соединений. В модели применяется группа уравнений состояния компонентов наряду с моделями коэффициентов активности, используемых для

прогнозирования парожидкостных равновесий или растворимости газа. Эта концепция позволяет предсказывать парожидкостное равновесие без введения новых параметров модели. Благодаря модели UNIFAC возможно рассчитать плотность, энтальпию и теплоемкость [127].

Основным уравнением модели UNIFAC является фундаментальное уравнение Гиббса для многокомпонентной системы с переменным числом молекул [128]:

$$dU = TdS - PdV + \sum_i \mu_i dN_i, \quad (4.1)$$

где U – внутренняя энергия системы, Дж; T – температура, К; S – энтропия системы, Дж/К; P – давление, Па; N_i – число частиц i -ой группы в системе; μ_i – химический потенциал.

Учитывая, что в многокомпонентной системе происходят взаимодействия между молекулами, вводится понятие активности компонентов раствора a_i . Активность компонентов позволяет описать свойства реальных растворов относительно уравнений для идеальных систем. Химический потенциал компонента i можно расписать через активность компонента i [129]

$$\mu_i = \mu_i^\theta + RT \ln \frac{a_i}{\gamma_i}, \quad (4.2)$$

где μ_i^θ – химический потенциал чистого компонента i ; R – газовая постоянная, Дж/(моль·К); γ_i – коэффициент активности.

Коэффициент активности вводится для учета отклонений реального раствора от идеального поведения в смеси химических веществ. Модель UNIFAC основана на разложении коэффициента активности i -й молекулы на два составляющих: γ_i^c – комбинаторный и γ_i^r – остаточный. Коэффициент активности для i -й молекулы выглядит как:

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^c + \ln \gamma_i^r \quad (4.3)$$

Модификация необходима, чтобы получить уравнение состояния для прогнозирования парожидкостных равновесий полярных, а также неполярных

смесей. Комбинаторный коэффициент активности учитывает различия формы молекул и влияет на энтропию смеси. Уравнение Гуггенгейма-Ставермана оценивает геометрические характеристики молекул для атермического раствора:

$$\ln \gamma_i^c = \ln \frac{\varphi_i}{x_i} + \frac{z}{2} \ln \frac{\theta_i}{\varphi_i} + l_i - \frac{\varphi_i}{x_i} \sum_{j=1}^N x_j l_j, \quad (4.4)$$

$$l_i = \frac{z}{2} (r_i - q_i) - (r_i - 1), \quad (4.5)$$

$$\theta_i = \frac{q_i x_i}{\sum_j q_j x_j}, \quad (4.6)$$

$$\varphi_i = \frac{r_i x_i}{\sum_j r_j x_j}, \quad (4.5)$$

где x_j – мольная доля компонента j ; N – число компонентов; z – координационное число взаимодействующих молекул вокруг центральной молекулы, имеющие значение 10; l_i – фактор объемности молекулы; φ_i и θ_i – объемная и поверхностная доли компонента i ; r_i и q_i – объем и площадь поверхности молекулы i . Для Объем и площадь поверхности i -ой молекулы определяются суммой групповых параметров объемной (R_k) и поверхностной (Q_k) доли:

$$r_i = \sum_k v_k^{(i)} R_k, \quad (4.6)$$

$$q_i = \sum_k v_k^{(i)} Q_k, \quad (4.7)$$

где $v_k^{(i)}$ – число вхождения функциональной группы k в каждую молекулу i . В основе стандартного сегмента в модели UNIFAC лежит фигура сферической формы, для которой выполняется соотношение $\frac{z}{2} (r - q) = (r - 1)$. Параметры R_k и Q_k являются безразмерными величинами, которые рассчитываются на основе табличных значений по площади поверхности группы k и вандерваальсова объема [129]. Следует учитывать, что уравнение 4.4. включает в себя только свойства чистых компонентов.

Для оценки различий в энергиях межмолекулярных взаимодействий вводится остаточный коэффициент. Величину $\ln \gamma_i^r$ записывают в виде суммы вкладов всех групп, входящих в молекулу i :

$$\ln \gamma_i^r = \sum_k v_k^{(i)} \left(\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^{(i)} \right), \quad (4.8)$$

где Γ_k – остаточный коэффициент активности группы k ; $\Gamma_k^{(i)}$ – остаточный коэффициент активности группы k в растворе. Коэффициент активности Γ_k является функцией группового состава раствора и температуры, при этом функция определяет тип исследуемой модели. Концентрационная зависимость в модели UNIFAC описывается как:

$$\ln \Gamma_k = Q_k \left[1 - \ln \left(\sum_{m=1}^M \Theta_m \psi_{km} \right) - \sum_{m=1}^M \frac{\Theta_m \psi_{km}}{\sum_{n=1}^M \Theta_n \psi_{nm}} \right], \quad (4.9)$$

где $\Theta_m = \frac{Q_m X_m}{\sum_{n=1}^M X_n Q_n}$ – поверхностная доля группы m ; $X_k = \frac{\sum_{i=1}^M v_k^{(i)} x_i}{\sum_{i=1}^M x_i \sum_{k=1}^M v_k^{(i)}}$ – мольная доля группы k в смеси; M – общее число типов групп; N – число компонентов; ψ_{km} – приведенный параметр взаимодействия, выражающийся:

$$\psi_{km} = \exp \left(- \frac{U_{km} - U_{mm}}{RT} \right) = \exp(-a_{km}/T), \quad (4.10)$$

где T – абсолютная температура; U_{km} – мера энергии взаимодействия групп k и m . a_{km} – групповой параметр, отображающий меру различия в энергиях взаимодействия пар k - m и m - m . Для характеристики локального взаимодействия пар вводятся два энергетических параметра a_{km} и a_{mk} . Данные параметры для фазового равновесия основаны на экспериментальных данных [130]. Оценка энергетических параметров модели проводится на основе данных о равновесии жидкость-пар в бинарных и многокомпонентных системах из Дортмундского Банка Данных [131].

Отличительным плюсом модели UNIFAC является прогнозирование модели процесса при условиях реального нерегулируемого поведения паровой фазы,

которым нельзя пренебречь, и при присутствии в системе сверхкритического флюида [128].

При описании массообменных химико-технологических процессов применяется закон сохранения масс в виде уравнения материального баланса: суммарный приход массы должен равняться его расходу [132]

$$G_H + L_H = G_K + L_K \quad (4.11)$$

где G и L – заданные входные и выходные потоки двух фаз. На рисунке 4.2 представлена схема массообменного процесса в экстракторе.

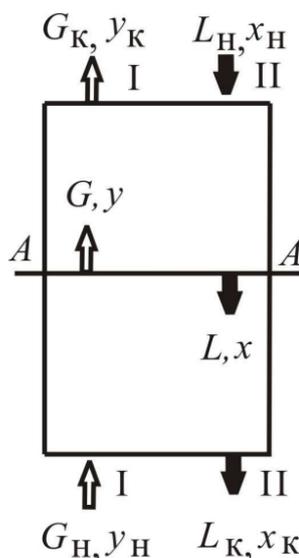


Рисунок 4.2 – Схема массообменного процесса в экстракторе, где x и y – концентрация компонента, распределяемого в фазах

Материальный баланс распределяемого компонента при отсутствии химических реакций выражается как

$$G_H y_H + L x_H = G_K y_K + L x_K \quad (4.12)$$

где G – масса исследуемого сырья, г; L – масса экстрагента, г. Масса экстрагента в ходе процесса экстракции остается неизменной в связи с его постоянной подачей в экстрактор.

В процессе моделирования технологической схемы проводятся расчеты аппаратов. Количество передаваемой теплоты теплообменных аппаратов рассчитывается:

$$Q = KF\Delta t_{cp}, \quad (4.13)$$

где Q – количество теплоты, Вт; K – коэффициент теплопередачи, Вт/(м²*К); $\Delta t_{\text{ср}}$ – движущая сила процесса, К.

Затрачиваемая мощность насоса выражается как:

$$P = V\Delta p/\eta \quad (4.14)$$

где P – мощность, Вт; V – объемный расход, м³/с; Δp – перепад давления; η – коэффициент полезного действия насоса. При моделировании экстрактора применяется метод сходимости Ньютона-Рафсона.

Следует отметить, что при моделировании технологической схемы лабораторной установки для проведения процесса сверхкритической экстракции справедлива идентичность рассчитанного материального и теплового потоков при сопоставлении с экспериментальными данными, полученными на лабораторной установке. При этом можно утверждать, что при масштабировании лабораторной установки на промышленный уровень сохраняется адекватность рассчитанных материальных и тепловых потоков.

С помощью пакета программ ChemCad в соответствии с принципиальной схемой, изображенной на рисунке 2.7, разработана динамическая модель процесса сверхкритической экстракции, расчетная схема которой показана на рисунке 4.3.

При моделировании процесса сверхкритической экстракции задаются параметры аппаратов и потоков, изображенных на рисунке 4.3. В баллоне (Е-1) находится диоксид углерода под заданным давлением. Из баллона (Е-1) поток (1) диоксида углерода подается в морозильную камеру (Т-1), где охлаждается до заданной температуры. Поток (2) охлажденного диоксида углерода подается на насос (Н-1), где происходит повышение давления до заданного значения. Поток (3) диоксида углерода под высоким давлением подается в теплообменник (Т-2) для нагрева до заданной температуры. Поток (4) диоксида углерода поступает в экстрактор (Э-1). При моделировании учитывается, что температура потока (4) не изменяется от теплообменника (Т-2) до экстрактора (Э-1). Параллельно в экстрактор (Э-1) поступает поток (5) смеси в виде заданных компонентов,

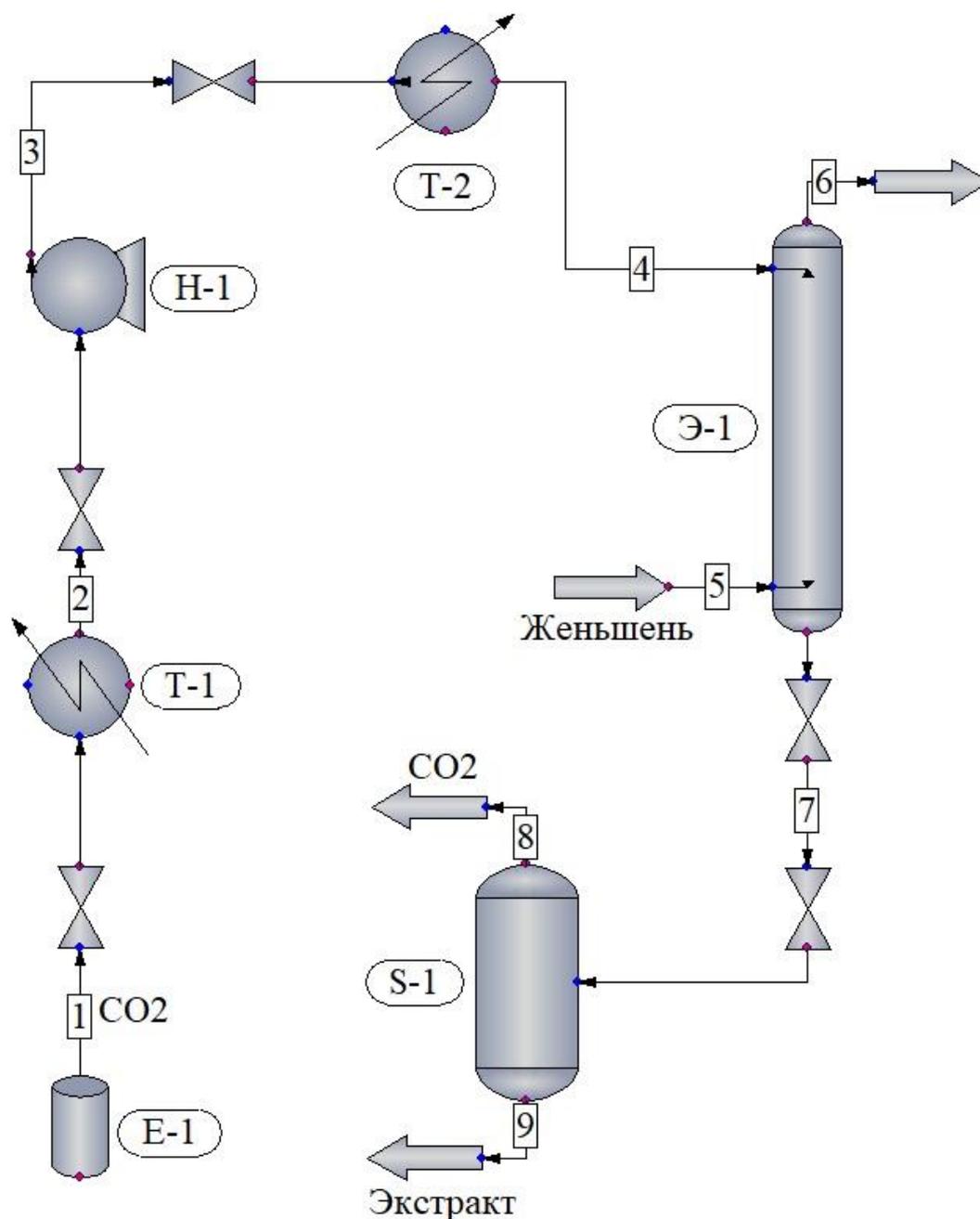


Рисунок 4.3 – Расчетная схема установки на 250 мл для проведения сверхкритической экстракции: E-1 – баллон диоксида углерода; T-1 – морозильная камера; H-1 – насос; T-2 – теплообменник; Э-1 – экстрактор; S-1 – сепаратор. Цифрами обозначены потоки в технологической схеме

входящих в состав экстрагируемого сырья. Состав потока (5) указан в таблице 4.1. После из экстрактора поток (7) экстракта с экстрагентом проходит через регулирующие клапаны и попадает в сепаратор (S-1) при заданных параметрах

давления и разделяется на два потока, где в потоке (8) преимущественно находится диоксид углерода, а в потоке (9) – экстракт. В экстракторе (Э-1) остаются компоненты, не растворенные экстрагентом, обозначенные отдельным выходным потоком (6).

Состав потока (5) задавали на основе литературных данных [133]. Основными компонентами, входящими в состав женьшеня, являются гинзенозиды, полисахариды, клетчатка и аминокислоты. Для определения степени извлечения с помощью пакета программ ChemCad были введены компоненты в массовых долях, показанные в таблице 4.1

Таблица 4.1 – Состав женьшеня, задаваемого в потоке №5

Составные компоненты	Массовая доля, %
Сукроза	70,0
Лионолевая кислота	8,0
Олеиновая кислота	8,0
Эйкозановая кислота	8,0
Гинзенозиды	6,0

В процессе моделирования рассмотрены технологические потоки в аппарате. При моделировании процесса сверхкритической экстракции вводились отсутствующие в базе данных индивидуальных веществ ChemCad компоненты в составе женьшеня. На основании [133] введен состав женьшеня в качестве подаваемого потока (7) в экстрактор. При моделировании процесса сверхкритической экстракции возможно предсказать физические параметры (T – температура, К; P – давление, МПа) и состав потоков экстрагента и экстракта. Физические параметры и состав потоков с массовым расходом компонентов g для лабораторной установки в 250 мл отмечены в таблице 4.2.

На основании построенной модели 250 мл экстрактора были рассчитаны энергетические затраты на теплообменные процессы и требуемую мощность насоса. В таблице 4.3 показаны расчетное количество затрачиваемой энергии A и расчетные мощности N аппаратов (морозильной камеры, насоса и экстрактора) за один цикл процесса сверхкритической экстракции в 250 мл экстракторе.

Для отображения диаграммы состояния трехкомпонентной системы применяется метод треугольника Гиббса-Розебома.

Таблица 4.2 – Технологические потоки при моделировании процесса сверхкритической экстракции в 250 мл экстракторе

№	T, К	P, МПа	G_{H_2O} , г/ч	G_{CO_2} , г/ч	$G_{C_2H_5OH}$, г/ч	$G_{ген-ды}$, г/ч
1	295,2	6,0	-	200,0	-	-
2	276,2	6,0	-	200,0	-	-
3	288,2	20,0	-	200,0	-	-
4	323,2	20,0	-	200,0	-	-
5	323,2	20,0	47,7	-	17,8	0,6
6	323,2	20,0	26,8	-	9,9	-
7	323,2	20,0	20,9	200,0	7,9	0,6
8	323,2	0,1	-	200,0	-	-
9	323,2	0,1	20,9	-	7,9	0,6

Таблица 4.3 – Расчетные энергетические затраты и мощности аппаратов процесса сверхкритической экстракции в 250 мл экстракторе

Аппарат Величина	T-1 (морозильная камера)	H-1 (насос)	T-2 (нагреватель)
A, МДж	1,37	0,65	1,44
N, кВт	0,19	0,12	0,20

При моделировании процесса сверхкритической экстракции женьшеня в пакете программ ChemCad построена фазовая диаграмма трехкомпонентной системы «вода – этанол – диоксид углерода», изображенная на рисунке 4.4.

Вершины треугольника на рисунке 4.4 соответствуют 100% содержанию одного из трех компонентов системы. Стороны отображают двухкомпонентные системы «вода – этанол», «этанол – диоксид углерода» и «диоксид углерода – вода». Все точки внутри треугольника описывают состав трехкомпонентной системы. Построена бинодальная кривая, разграничивающая гетерогенную и

гомогенную области. Над бинадальной кривой располагается гомогенная область, а под – гетерогенная область.

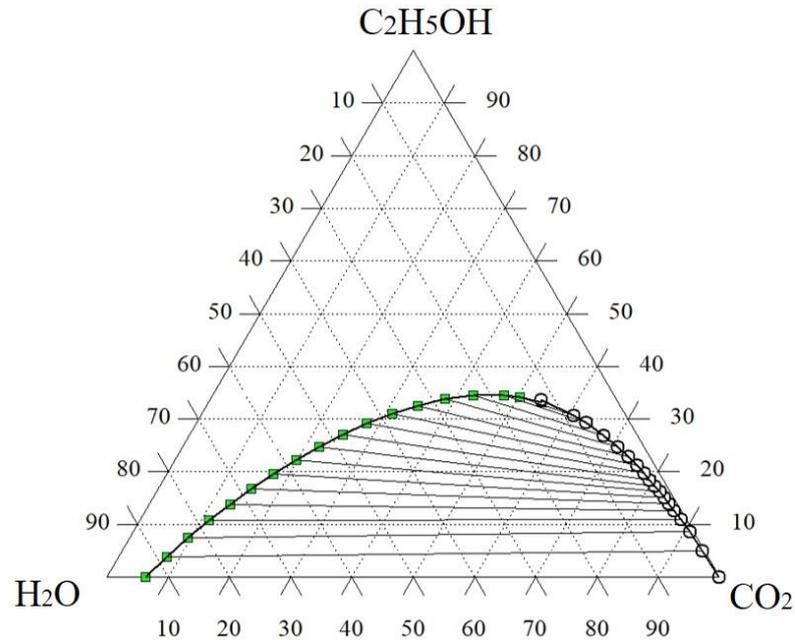


Рисунок 4.4 – Фазовая диаграмма трехкомпонентной системы «этанол– вода – диоксид углерода» при 323,2 К, построенная в пакете программ ChemCad

На рисунке 4.5 построены в пакете программ ChemCad точки бинарных азеотроп трехкомпонентной системы, при которых составы жидкой и паровой фазы компонентов системы совпадают.

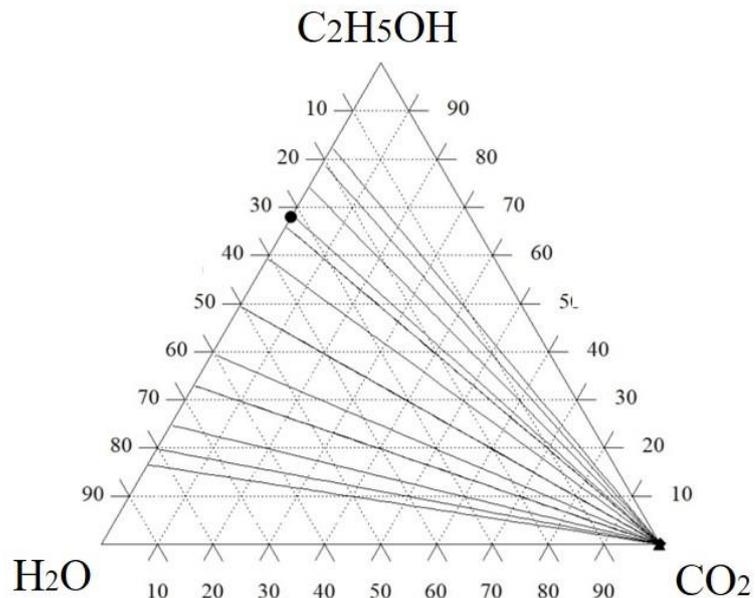


Рисунок 4.5 – Азеотропы трехкомпонентной системы «этанол – вода – диоксид углерода» при 323,2 К и 20 МПа

На рисунке 4.6 представлено изменение трехкомпонентных азеотропов с бинодальной кривой на трёхкомпонентной диаграмме.

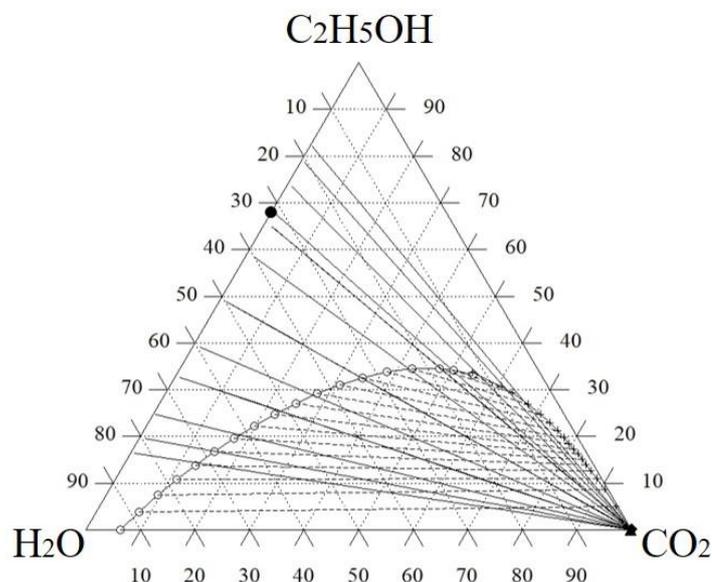


Рисунок 4.6 – Изменение состава азеотропов на фазовой диаграмме трёхкомпонентной системы при 323,2 К и 20 МПа

На основании модели технологической схемы процесса сверхкритической экстракции в экстракторе объемом 250 мл, построенной в пакете программ ChemCad, была рассмотрена пилотная установка сверхкритической экстракции объемом 25 л. На рисунке 4.7 изображена расчетная схема пилотной установки процесса сверхкритической экстракции растительного сырья объемом 25 л.

Процесс сверхкритической экстракции на пилотной установке проводится аналогично лабораторной установке с одним отличием: для установки на 25 л введена система рецикла и рекуперации диоксида углерода. Для очистки потока (8) диоксида углерода от возможных примесей в систему введена адсорбционная колонна (А-1). В потоке (12) очищенный диоксид углерода через компрессор (К-1) поступает снова в систему сверхкритической экстракции, а после через смеситель в поток (1). Между сепаратором и адсорбционной колонной установлен перераспределительный клапан, чтобы процесс сверхкритической экстракции на пилотной установке был полудинамическим в случае поломки адсорбционной колонны или компрессора. В состав потока (14) входят примеси, которые осаждаются в адсорбционной колонне.

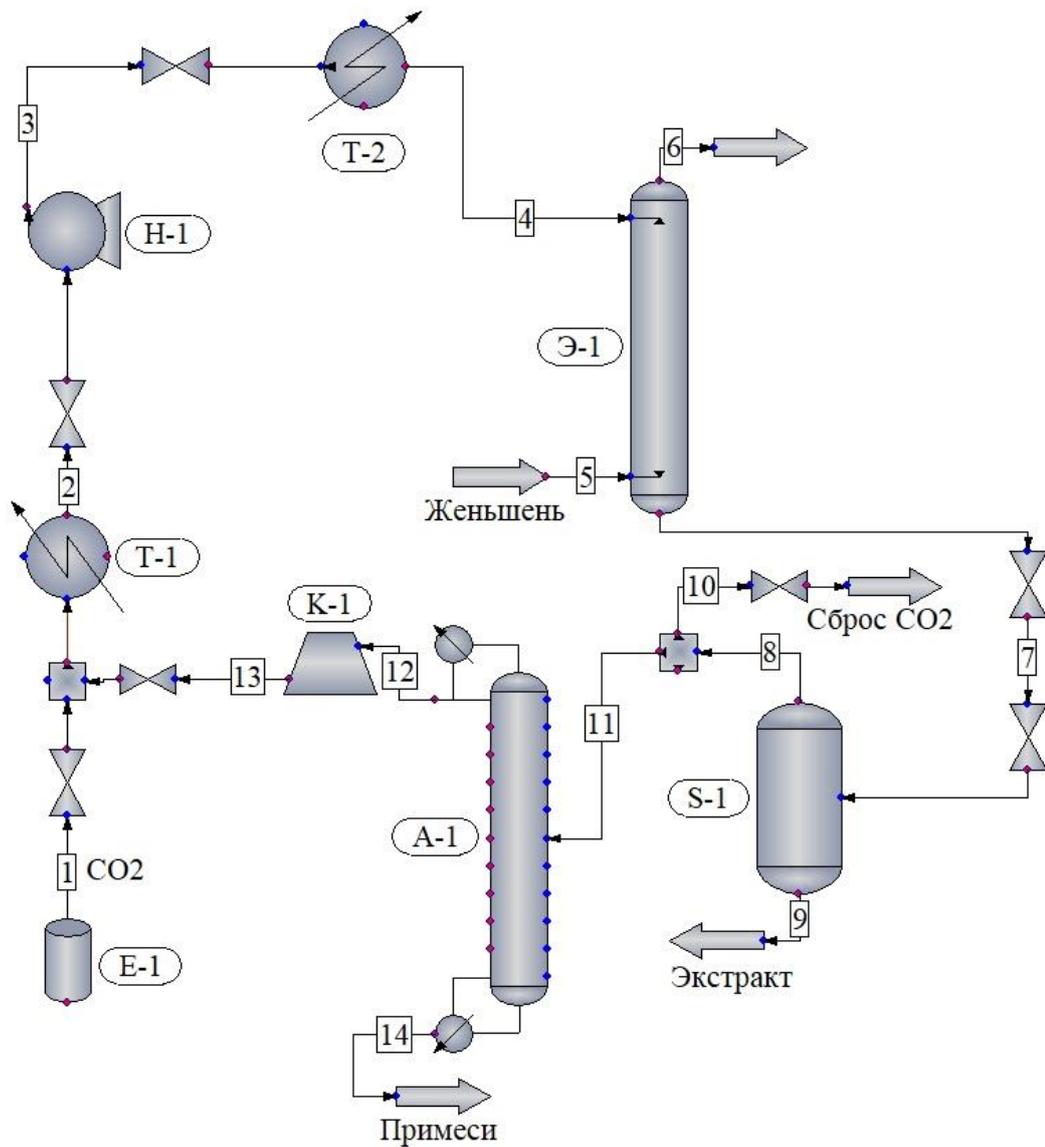


Рисунок 4.7 – Расчетная схема установки на 25 л для проведения сверхкритической экстракции: E-1 – баллон диоксида углерода;

T-1 – морозильная камера; H-1 – насос; T-2 – теплообменник;

Э-1 – экстрактор; S-1 – сепаратор, A-1 – адсорбционная колонна;

K-1 – компрессор. Цифрами обозначены потоки в технологической схеме

В таблице 4.4 представлены технологические потоки при моделировании процесса сверхкритической экстракции в 25 л экстракторе, где G – массовый расход компонентов.

На основании построенной модели технологической схемы пилотной установки для проведения процесса сверхкритической экстракции в 25 л экстракторе были рассчитаны энергетические затраты на теплообменные процессы и требуемую мощность насоса и компрессора.

Таблица 4.4 – Технологические потоки при моделировании технологической схемы процесса сверхкритической экстракции на пилотной установке

№	T, К	P, МПа	G_{H_2O} , г/ч	G_{CO_2} , г/ч	$G_{C_2H_5OH}$, г/ч	$G_{Ген-ды}$, г/ч
1	295,2	6,0	-	60000,0*/ 10000,0	-	-
2	276,2	6,0	-	60000,0	-	-
3	288,2	20,0	-	60000,0	-	-
4	322,2	20,0	-	60000,0	-	-
5	323,2	20,0	14310,0	-	5340,0	366,0
6	323,2	20,0	8040,0	-	2910,0	3,0
7	323,2	20,0	6270,0	60000,0	2430,0	363,0
8	323,2	0,1	-	60000,0	-	-
9	323,2	0,1	6270,0	-	2430,0	363,0
12	276,0	0,1	-	50000,0	-	-
13	383,2	6,0	-	50000,0	-	-
14	276,0	0,1	-	-	-	-

*При моделировании процесса сверхкритической экстракции предполагается, что начальный расход диоксида углерода из баллона (1) будет равен 60000 г/ч до заполнения системы диоксидом углерода. Учитывается потеря диоксида углерода при его рекуперации и рецикле.

В таблице 4.5 показано расчетное количество затрачиваемой энергии A и расчетные мощности N аппаратов (морозильной камеры, насоса, экстрактора и компрессора) за один цикл процесса сверхкритической экстракции в 25 л экстракторе.

Таблица 4.5 – Расчетные энергетические затраты и мощности аппаратов процесса сверхкритической экстракции на пилотной установке

Аппарат Величина	T-1 (морозильная камера)	H-1 (насос)	T-2 (нагреватель)	K-1 (компрессор)
A, МДж	30,68	2,33	8,59	50,15
N, кВт	3,41	0,26	0,95	5,57

На основе модели рассмотрены материальные потоки сверхкритической пилотной установки с возможной рекуперацией диоксида углерода. На рисунке 4.8 представлен материальный баланс сверхкритической экстракции женьшеня с учетом рекуперации диоксида углерода, этанола и воды.

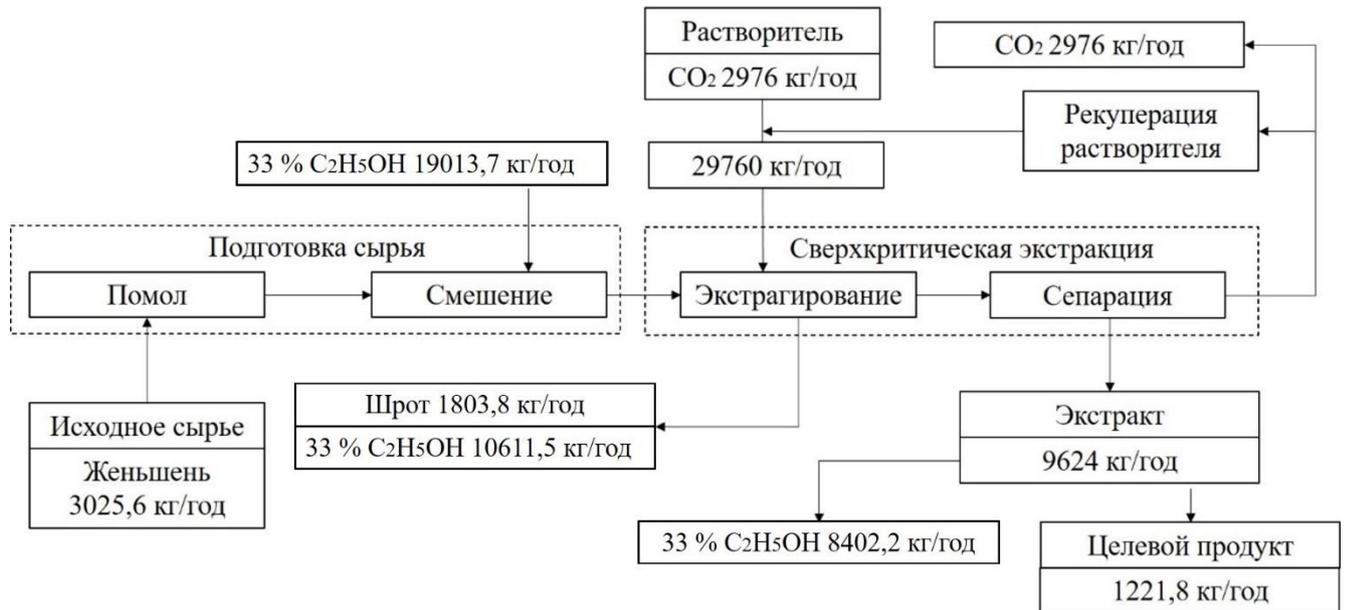


Рисунок 4.8 – Схема материального баланса сверхкритической экстракции гинзенозидов из женьшеня на сверхкритической пилотной установке объемом 25 л

Возможность рецикла и рекуперации позволяет сократить расходы на дорогостоящие растворители и сократить выбросы диоксида углерода в окружающую среду в 10 раз.

Разработанная в пакете программ ChemCad модель позволила определить параметры работы пилотной установки сверхкритической экстракции биологически активных веществ из женьшеня производительностью 1200 кг/год, рассчитать энергетические затраты на работу оборудования. Данная модель позволяет масштабировать производство.

Заключение

По результатам диссертационной работы можно сделать следующие выводы:

1. Проведен комплекс экспериментальных исследований по извлечению биологически активных веществ из растительного сырья. Экспериментально изучен процесс сверхкритической и жидкостной экстракции аралозидов из аралии. На основании фазовой диаграммы трехкомпонентной системы «этанол-вода-диоксид углерода» предложен начальный состав экстрагента для проведения процесса сверхкритической экстракции в гомогенной области. Установлено, что экстракт аралии, полученный сверхкритической экстракцией, содержит в 1,45 раза больше аралозидов чем в экстракте, полученном жидкостной экстракцией. Экспериментально изучен процесс сверхкритической и жидкостной экстракции гинзенозидов из женьшеня. Установлено, что экстракт женьшеня, полученный сверхкритической экстракцией, содержит в 1,19 раза больше гинзенозидов чем экстракт, полученный жидкостной экстракцией. Экспериментально изучен процесс сверхкритической и жидкостной экстракции биологически активных веществ из мультифитоадаптогена. Установлено, что выход биологически активных веществ из мультифитоадаптогена, полученного сверхкритической экстракцией, выше в 1,16 раза чем в полученном жидкостной экстракцией.

2. Изучено влияние ультразвукового воздействия и технологических параметров температуры и давления на кинетику процесса сверхкритической экстракции аралозидов из аралии. Наилучший выход экстракта получен при ультразвуковом воздействии, температуре 323,2 К и давлении 20 МПа.

3. Для интенсификации процесса сверхкритической экстракции гинзенозидов из женьшеня применялось ультразвуковое воздействие. Применение ультразвукового воздействия при сверхкритической экстракции позволяет увеличить выход биологически активных веществ из женьшеня в 1,12 раза. Спектр биологически активных веществ в получаемом экстракте обширнее, чем в остальных получаемых экстрактах.

4. Разработана модель технологической схемы лабораторной установки для проведения процесса сверхкритической экстракции женьшеня с помощью

пакета программ ChemCad. Рассчитаны параметры лабораторной установки с экстрактором объемом 250 мл на основе экспериментальных данных. Проведены расчеты материальных потоков в сверхкритической установке и энергетические затраты, требуемые на работу оборудования.

5. Разработанная модель позволяет проводить масштабирование процесса сверхкритической экстракции. С помощью пакета программ ChemCad рассчитаны параметры пилотной установки с экстрактором объемом 25 л с возможностью рецикла и рекуперации диоксида углерода. Были рассчитаны материальные потоки пилотной сверхкритической установки и энергетические затраты, требуемые на работу оборудования.

Данную диссертационную работу можно рекомендовать для изучения и дальнейшего использования результатов российским фармацевтическим предприятиям, занимающимся переработкой растительного сырья, а также для изучения сверхкритической экстракции в университетах.

Список литературы

1. Кафаров В.В. Системный анализ процессов химической технологии: основы стратегии / В. В. Кафаров, И. Н. Дорохов, Н. М. Жаворонков; РХТУ им. Д.И. Менделеева. – Изд. 2-е, пер. и доп. – Москва : Издательство Юрайт, 2018. – 499 с. – ISBN: 978-5-534-06991-4.
2. Выгон В.Г. Автоматизированный комплекс для исследований массообмена и гидродинамики в экстракторах с насадками / Выгон В.Г., Соловьев А.В. // Сб. тез. док. XI Российской конф. по экстракции. - 1998. - С. 196.
3. Исследование и оптимизация процесса твердофазной экстракции биологически активных веществ из растительного сырья / Кафаров В.В.; МХТИ им. Д.И. Менделеева. - 1979. - Вып. 106. - С. 48-53.
4. Kiran E. Supercritical Fluids: Fundamentals and Applications / Kiran E., Debenedetti P.G., Peters C.J. - Springer Science & Business Media. - 2012. - 602 p.
5. Leila M. Experimental and mathematical modelling data of green process of essential oil extraction: Supercritical CO₂ extraction / Leila M., Ratiba D., Al-Marzouqi A.H. // Materials Today: Proceedings. – 2022. – Vol. 49. – P. 1023-1029.
6. Zaharil H.A. An investigation on the usage of different supercritical fluids in parabolic trough solar collector // Renew. Energy. – 2021. – V. 168. – P. 676-691.
7. Гумеров Ф.М. Суб- и сверхкритические флюидные среды в пищевой, парфюмерной и фармацевтической отраслях промышленности / Гумеров Ф.М., Яруллин Л.Ю., Hung Truong Nam, Сагдеев А.А., Габитов Ф.Р., Каюмова В.А. // Вестник Казанского технологического университета. – 2017. – Т. 20. № 8. – С. 30-35.
8. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья / Пономарев В.Д. – М.: Медицина. – 1976. – 202 с.
9. Зилфикаров И.Н. Обработка лекарственного растительного сырья сжиженными газами и сверхкритическими флюидами / И.Н. Зилфикаров, В.А. Челомбитько, А.М. Алиев; под редакцией В.А. Челомбитько. – Пятигорск, 2007. – 244 с. – ISBN 978-5-94122-043-4.

10. Ballesteros-Vivas D., Mendiola J.A., Ibáñez E. Extraction Supercritical Fluid Extraction. In: Encyclopedia of Analytical Science. Ed. by P. Worsfold. Oxford: Academic Press. – 2019. – P. 127-133.

11. McHugh M.A. Supercritical Fluid Extraction: Principles and Practice / McHugh M.A., Krukonis V.J. - 2nd ed. p. cm. - Elsevier Science, 2013. – 608 p. – ISBN: 0-7506-9244-8.

12. Гумеров. Ф.М. Сверхкритические флюидные технологии. Экономическая целесообразность. Монография. Серия “Бутлеровское наследие”. – Казань: Издательство ООО “Инновационноиздательский дом “Бутлеровское наследие”. 2019. – 440 с. – ISBN 978-5-9902124-5-9.

13. Касьянов Г.И. До-и сверхкритическая экстракция: достоинства и недостатки / Касьянов Г.И., Стасьева О.Н., Латин Н.Н. // Пищевая промышленность – 2005. – №. 1. – С. 36-39.

14. Azwanida N. N. A review on the extraction methods use in medical plants, principle, strength and limitation // Med Aromat Plants. – 2015. – Vol. 4, №. 196. – P. 2167-0412.

15. Vinatoru M. Ultrasonically assisted extraction (UAE) and microwave assisted extraction (MAE) of functional compounds from plant materials / Vinatoru M., Mason T.J., Calinescu I. // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2017. – Vol. 97. – P. 159–178.

16. Mazzutti S. 2.47 - Green processes in Foodomics. Supercritical Fluid Extraction of Bioactives / S. Mazzutti, R.C. Pedrosa, S.R. Salvador Ferreira // Comprehensive Foodomics – 2021. – P. 725–743.

17. Gallego R. Sub- and supercritical fluid extraction of bioactive compounds from plants, food-by-products, seaweeds and microalgae – An update / Gallego R., Bueno M., Herrero M. // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2019. – Vol.116. – P. 198–213.

18. Nagy B. Characterization of packed beds of plant materials processed by supercritical fluid extraction / B. Nagy, B. Simándi, C. Dezső András // Journal of Food Engineering. – 2008. – Vol. 88, № 1. – P. 104–113.

19. Palsikowski P.A. Supercritical CO₂ oil extraction from *Bauhinia forficata* link subsp. *pruinosa* leaves: Composition, antioxidant activity and mathematical modeling / P.A. Palsikowski, L.M. Besen, K.A. Santos, C. da Silva, E.A. da Silva // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2019. – Vol. 153. – P. 1-9.

20. Cardenas-Toro F.P. Pressurized liquid extraction and low-pressure solvent extraction of carotenoids from pressed palm fiber: Experimental and economical evaluation / Cardenas-Toro F.P., Alcázar-Alay S.C., Coutinho J.P., Godoy H.T., Forster-Carneiro T., Meireles M.A.A. // *Food and Bioproducts Processing*. – 2015. – Vol. 94. – P. 90–100.

21. Garcia-Mendoza M. del P. et al. Extraction of phenolic compounds and anthocyanins from juçara (*Euterpe edulis* Mart.) residues using pressurized liquids and supercritical fluids / M. del Pilar Garcia-Mendoza, F.A. Espinosa-Pardo, A. M. Baseggio, G.F. Barbero, M.R.M. Junior, M. A. Rostagno, J. Martínez // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2017. – Vol. 119. – P. 9–16.

22. Chen H. Properties and extraction of pectin-enriched materials from sugar beet pulp by ultrasonic-assisted treatment combined with subcritical water / H. Chen, X. Fu, Z. Luo // *Food Chemistry*. – 2015. – Vol. 168. – P. 302–310.

23. Zabet G.L. On-line process for pressurized ethanol extraction of onion peels extract and particle formation using supercritical antisolvent / G.L. Zabet, M.A.A. Meireles // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2016. – Vol. 110. – P. 230–239.

24. Ballesteros-Vivas D. A multi-analytical platform based on pressurized-liquid extraction, in vitro assays and liquid chromatography/gas chromatography coupled to high resolution mass spectrometry for food by-products valorisation. Part 1: Withanolides-rich fractions from goldenberry (*Physalis peruviana* L.) calyces obtained after extraction optimization as case study / D. Ballesteros-Vivas, G. Álvarez-Rivera, E. Ibáñez, F. Parada-Alfonso, A. Cifuentes // *Journal of Chromatography A*. – 2019. – Vol. 1584. – P. 155–164.

25. Ko M.J. Pilot-scale subcritical water extraction of flavonoids from satsuma mandarin

(Citrus unshiu Markovich) peel / M.J. Ko, H.L. Kwon, M.S. Chung // *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. – 2016. – Vol. 38. – P. 175–181.

26. Ndayishimiye J. Optimization of carotenoids and antioxidant activity of oils obtained from a co-extraction of citrus (Yuzu ichandrin) by-products using supercritical carbon dioxide / J. Ndayishimiye, B.S. Chun // *Biomass and Bioenergy*. – 2017. – Vol. 106. – P. 1–7.

27. Alexandre E.M. Antimicrobial activity of pomegranate peel extracts performed by high pressure and enzymatic assisted extraction / E.M. Alexandre, S. Silva, S.A. Santos, A.J. Silvestre, M.F. Duarte, J. A. Saraiva, M. Pintado // *Food research international*. – 2019. – Vol. 115. – P. 167-176.

28. Sumere B.R. Combining pressurized liquids with ultrasound to improve the extraction of phenolic compounds from pomegranate peel (*Punica granatum L.*) / B.R. Sumere, M.C. de Souza, M.P. Dos Santos, R.M.N. Bezerra, D. T. da Cunha, J. Martinez, M. A. Rostagno // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2018. – Vol. 48. – P. 151–162.

29. Montañés F. Extraction of apple seed oil by supercritical carbon dioxide at pressures up to 1300 bar / F. Montañés, O.J. Catchpole, S. Tallon, K. A. Mitchell, D. Scott, R.F. Webby // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2018. – Vol. 141. – P. 128-136.

30. Ferrentino G. Biorecovery of antioxidants from apple pomace by supercritical fluid extraction / G. Ferrentino, K. Morozova, O.K. Mosibo, M. Ramezani, M. Scampicchio // *Journal of Cleaner Production*. – 2018. – Vol. 186. – P. 253–261

31. Mariotti-Celis M. S. Impact of an integrated process of hot pressurised liquid extraction–macroporous resin purification over the polyphenols, hydroxymethylfurfural and reducing sugars content of *Vitis vinifera* ‘Carménère’ pomace extracts / M.S. Mariotti-Celis, M. Martínez-Cifuentes, N. Huamán-Castilla, F. Pedreschi, N. Iglesias-Rebolledo, J.R. Pérez-Correa // *International Journal of Food Science & Technology*. – 2018. – Vol. 53, №. 4. – P. 1072-1078.

32. Nieto J.A. Winemaking by-products as anti-inflammatory food ingredients / J.A. Nieto, L. Jaime, E. Arranz, G. Reglero, S. Santoyo // *Food and Agricultural Immunology*. – 2017. – Vol. 28, № 6. – P. 1507–1518.

33. Machado A.P.D.F. Recovery of anthocyanins from residues of *Rubus fruticosus*, *Vaccinium myrtillus* and *Eugenia brasiliensis* by ultrasound assisted extraction, pressurized liquid extraction and their combination / A.P.D.F. Machado, A.L.D. Pereira, G.F. Barbero, J. Martínez // *Food Chemistry*. – 2017. – Vol. 231. – P. 1–10.
34. Bermejo D. V. High catechins/low caffeine powder from green tea leaves by pressurized liquid extraction and supercritical antisolvent precipitation / D.V. Bermejo, E. Ibáñez, G. Reglero, C. Turner, T. Fornari, I. Rodriguez-Meizoso // *Separation and Purification Technology*. – 2015. – Vol. 148. – P. 49-56.
35. Gallo-Molina A.C. Extraction, isolation and purification of tetrahydrocannabinol from the *Cannabis sativa* L. plant using supercritical fluid extraction and solid phase extraction / A.C. Gallo-Molina, H.I. Castro-Vargas, W.F. Garzón-Méndez, J.A.M. Ramírez, Z.J.R. Monroy, J.W. King, F. Parada-Alfonso // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2019. – Vol. 146. – P. 208-216.
36. Hatami T. Supercritical fluid extraction assisted by cold pressing from clove buds: Extraction performance, volatile oil composition, and economic evaluation / T. Hatami, J.C. Johner, G.L. Zabet, M.A.A. Meireles // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2019. – Vol. 144. – P. 39–47.
37. Garcez J.J. Evaluation and mathematical modeling of processing variables for a supercritical fluid extraction of aromatic compounds from *Anethum graveolens* // *Industrial Crops and Products*. – 2017. – Vol. 95. – P. 733–741.
38. Bayrak S. Conventional and supercritical fluid extraction (SFE) of colchicine from *Colchicum speciosum* / S. Bayrak, M. Sökmen, E. Aytac, A. Sökmen // *Industrial crops and products*. – 2019. – Vol. 128. – P. 80-84.
39. Kueh B.W.B. Supercritical carbon dioxide extraction of *Melaleuca cajuputi* leaves for herbicides allelopathy: Optimization and kinetics modelling / B.W.B. Kueh, S. Yusup, N. Osman // *Journal of CO₂ Utilization*. – 2018. – Vol. 24. – P. 220–227.
40. Lenucci M.S. Enzyme-aided extraction of lycopene from high-pigment tomato cultivars by supercritical carbon dioxide / M.S. Lenucci, M. De Caroli, P.P. Marrese,

A. Iurlaro, L. Rescio, V. Böhm, G. Dalessandro, G. Piro // *Food Chemistry*. – 2015. – Vol. 170. – P. 193–202.

41. Grauzdytė D. Antioxidant potential and phytochemical composition of extracts obtained from *Phyllanthus phillyreifolius* by different extraction methods / D. Grauzdytė, A. Pukalskas, C. El Kalamouni, P.R. Venskutonis // *Natural product research*. – 2020. – Vol. 34, №. 5. – P. 706-709.

42. Bendif H. Essential oils (EOs), pressurized liquid extracts (PLE) and carbon dioxide supercritical fluid extracts (SFE-CO₂) from Algerian *Thymus munbyanus* as valuable sources of antioxidants to be used on an industrial level / H. Bendif, K. Adouni, M.D. Miara, R. Baranauskienė, P. Kraujalis, P.R. Venskutonis, S.M. Nabavif, F. Maggi // *Food chemistry*. – 2018. – Vol. 260. – P. 289-298.

43. Kraujalis P. Supercritical carbon dioxide and pressurized liquid extraction of valuable ingredients from *Viburnum opulus* pomace and berries and evaluation of product characteristics / P. Kraujalis, V. Kraujalienė, R. Kazernavičiūtė, P.R. Venskutonis // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2017. – Vol. 122. – P. 99–108.

44. Филонова О. В. Получение олеаноловой кислоты и ее производных гидролизом аралозидов аралии маньчжурской в субкритической воде / О.В. Филонова, А.В. Лекарь, С.Н. Борисенко, Е.В. Ветрова, Е.В. Максименко, Н.И. Борисенко, В.И. Минкин // *Сверхкритические флюиды: теория и практика*. – 2015. – Т. 10, №. 2. – С. 31-39.

45. Díaz-Reinoso B. Supercritical CO₂ extraction and purification of compounds with antioxidant activity / B. Díaz-Reinoso, A. Moure, H. Domínguez, J.C. Parajó // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2006. – Vol. 54, №. 7. – P. 2441-2469.

46. Jingfu J. Modelling of continuous supercritical fluids extraction to recover fatty and volatile oil from Traditional Chinese Medicinal materials / J. Jingfu, S. Qinglong, Chengyuan, G. Fahuan // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2022. – Vol. 180. – P. 1-8.

47. Перегонка с водяным паром : официальный сайт. - URL: <http://m-bibirevo.ru/articles81-1.html> (Дата обращения: 21.06.2022).

48. Campalani C. Supercritical CO₂ as a green solvent for the circular economy: Extraction of fatty acids from fruit pomace / C. Campalani, E. Amadio, S. Zanini, S. Dall'Acqua, M. Panozzo, S. Ferrari, G.D. Nadai, S. Francescato, M. Selvaa, A. Perosa // *Journal of CO₂ Utilization*. – 2020. – Vol. 41. – C. 1-6.

49. Hogan P. Effect of biomass pre-treatment on supercritical CO₂ extraction of lipids from marine diatom *Amphora* sp. and its biomass evaluation as bioethanol feedstock / P. Hogan, P. Otero, P. Murray, S.K. Saha, // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 1-8.

50. Mazzutti S. Supercritical fluid extraction of *Agaricus brasiliensis*: Antioxidant and antimicrobial activities / S. Mazzutti, S.R. Ferreira, C.A. Riehl, A. Smania Jr, F.A. Smania, J. Martínez // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2012. – Vol. 70. – P. 48–56.

51. Gámiz-Gracia L. Continuous subcritical water extraction of medicinal plant essential oil: comparison with conventional techniques / L. Gámiz-Gracia, M.D. Luque de Castro // *Talanta*. – 2000. – Vol. 51, № 6. – P. 1179–1185.

52. Núñez G.A. Supercritical CO₂ oilseed extraction in multi-vessel plants. 3. Effect of extraction pressure and plant size on production cost / G.A. Núñez, J.M. del Valle, D. Navia // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2017. – Vol. 122. – P. 109–118.

53. Сравнение докритической и сверхкритической CO₂-экстракции | Биоцевтика: официальный сайт. – URL: <http://www.biozevtika.ru> (Дата обращения: 02.01.2022).

54. Горбунова, Е. В. Сравнение сверхкритических (СК) и других экстрактов / Е. В. Горбунова, Т. Е. Бережная // *Научные труды Южного филиала Национального университета биоресурсов и природопользования Украины «Крымский агротехнологический университет. Серия: Технические науки»*. – 2011. – № 135. – С. 91-96.

55. Uwineza P. A. Recent advances in supercritical fluid extraction of natural bioactive compounds from natural plant materials / P. A. Uwineza, A. Waśkiewicz // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, №. 17. – P. 38-47.

56. Pereira C.G. A. Supercritical fluid extraction of bioactive compounds: fundamentals, applications and economic perspectives / C.G. Pereira, M.A. Meireles // *Food and Bioprocess Technology*. – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 340-372.

57. Facchini P. J. Alkaloid biosynthesis in plants: biochemistry, cell biology, molecular regulation, and metabolic engineering applications // *Annual review of plant biology*. – 2001. – Vol. 52, № 1. – P. 29-66.

58. Ellington E. Supercritical carbon dioxide extraction of colchicine and related alkaloids from seeds of *Colchicum autumnale* L. / E. Ellington, J. Bastida, F. Viladomat, C. Codina // *Phytochemical Analysis*. – 2003. – Vol. 14, № 3. – P. 164–169.

59. Waters: официальный сайт. – URL: <https://www.waters.com/> (дата обращения 21.11.2021).

60. Rexo Engineering: официальный сайт. - URL: <http://www.rexo.co.kr/en/product> (дата обращения 23.05.2022).

61. Uquiche E. Assessment of the bioactive capacity of extracts from *Leptocarpha rivularis* stalks using ethanol-modified supercritical CO₂ / E. Uquiche, C. Campos, C. Marillán // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2019. – Vol. 147. – P. 1–8.

62. Cadena-Carrera S. Biological activity of extracts from guayusa leaves (*Ilex guayusa* Loes.) obtained by supercritical CO₂ and ethanol as cosolvent / S. Cadena-Carrera, D.P. Tramontin, A.B. Cruz, R.C.B. Cruz, J.M. Müller, H. Hense // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2019. – Vol. 152. – P. 1-9.

63. Rhim J. W., Lee J. H. Thermodynamic analysis of water vapor sorption isotherms and mechanical properties of selected paper-based food packaging materials / J. W. Rhim, J. H. Lee // *Journal of Food Science*. – 2009. – Vol. 74, № 9. – P. 1-10.

64. Mišić D. Investigation of antibacterial activity of supercritical extracts of plants, as well as of extracts obtained by other technological processes on some bacteria isolated from animals / D. Mišić, R. Ašanin, J. Ivanović, I. Žižović // *Acta Veterinaria-Beograd. Univerzitet u Beogradu-Fakultet veterinarske medicine, Beograd*. – 2009. – Vol. 59, № 5–6. – P. 557–568.

65. Du T., Shupe T. F., Hse C. Y. Antifungal activities of three supercritical fluid extracted cedar oils / T. Du, T.F. Shupe, C.Y. Hse // *Wood research and Technology. Holzforschung.* – 2011. – Vol. 65, №. 2. – P. 277-284.

66. Martín L. Comparative chemistry and insect antifeedant action of traditional (Clevenger and Soxhlet) and supercritical extracts (CO₂) of two cultivated wormwood (*Artemisia absinthium* L.) populations / L. Martín, L.F. Julio, J. Burillo, J. Sanz, A.M. Mainar, A. González-Coloma // *Industrial Crops and Products.* – 2011. – Vol. 34, №. 3. – C. 1615-1621.

67. Pavela R. The insecticidal activity of *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip. extracts obtained by supercritical fluid extraction and hydrodistillation / R. Pavela, M. Sajfrtová, H. Sovová, M. Bárnét, J. Karban // *Industrial Crops and Products.* – 2010. – Vol. 31, №. 3. – C. 449-454.

68. Medina K. T. 2.37 - Transport Phenomena Associated to Supercritical Extraction / K.T. Medina, M.P. Diaz, N. Espitia, J.A. Davila – 2021. – P. 522 - 551.

69. Song Y. Kinetics model for supercritical fluid extraction with variable mass transport / Y. Song, L. Zheng, X. Zhang // *Internat. J. Heat Mass Transfer.* – 2017. – V. 112. – P. 876-881.

70. 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. – Vol. 76. – P. 40-51.

71. Molino A. Recent developments in supercritical fluid extraction of bioactive compounds from microalgae: Role of key parameters, technological achievements and challenges / A. Molino, S. Mehariya, G. Di Sanzo, V. Laroocca, M. Martino, G.P. Leone, D. Musmarra // *Journal of CO₂ Utilization.* – 2020. – Vol. 36. – P. 196–209.

72. De Melo M. M. R. Experimental and modeling study of supercritical CO₂ extraction of *Quercus cerris* cork: Influence of ethanol and particle size on extraction kinetics and selectivity to friedelin / M.M.R. De Melo, A. Şen, A.J. Silvestre, H. Pereira, C.M. Silva // *Separation and purification Technology.* – 2017. – Vol. 187. – P. 34-45.

73. Salinas F. Supercritical fluid extraction of chañar (*Geoffroea decorticans*) almond oil: Global yield, kinetics and oil characterization / F. Salinas, R. Vardanega,

C. Espinosa-Álvarez, D. Jimenez, W.B. Munoz, M.C. Ruiz-Domínguez, P. Cerezal-Mezquita // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2020. – Vol. 161. – P. 1-8.

74. Jesus S. P. A simplified model to describe the kinetic behavior of supercritical fluid extraction from a rice bran oil byproduct / S.P. Jesus, M.N. Calheiros, H. Hense, M.A.A. Meireles // *Food Public Health*. – 2013. – Vol. 3, №. 4. – P. 215-222.

75. Mezzomo N. Supercritical fluid extraction of peach (*Prunus persica*) almond oil: kinetics, mathematical modeling and scale-up / N. Mezzomo, J. Martínez, S.R.S. Ferreira // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2009. – Vol. 51, №. 1. – P. 10-16.

76. Araus K. Matrix effects in supercritical CO₂ extraction of essential oils from plant material / K. Araus, E. Uquiche, J. M. del Valle // *Journal of Food Engineering*. – 2009. – Vol. 92, №. 4. – P. 438-447.

77. Machmudah S. Pressure effect in supercritical CO₂ extraction of plant seeds / S. Machmudah, M. Kondo, M. Sasaki, M. Goto, J. Munemasa, M. Yamagata // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2008. – Vol. 44, №. 3. – P. 301-307.

78. Mustapa A. N. Extraction of phytochemicals from the medicinal plant *Clinacanthus nutans* Lindau by microwave-assisted extraction and supercritical carbon dioxide extraction / A. N. Mustapa, Á. Martín, R.B. Mato, M.J. Cocero // *Industrial Crops and Products*. – 2015. – Vol. 74. – P. 83-94.

79. Chhouk K. Efficacy of supercritical carbon dioxide integrated hydrothermal extraction of Khmer medicinal plants with potential pharmaceutical activity / K. Chhouk, H. Kanda, M. Goto // *Journal of Environmental Chemical Engineering*. – 2018. – Vol. 6, №. 2. – P. 2944-2956.

80. Ferrentino G. Biorecovery of antioxidants from apple pomace by supercritical fluid extraction / G. Ferrentino, K. Morozova, O.K. Mosibo, M. Ramezani, M. Scampicchio // *Journal of Cleaner Production*. – 2018. – Vol. 186. – P. 253–261.

81. Herrero M. Sub- and supercritical fluid extraction of functional ingredients from different natural sources: Plants, food-by-products, algae and microalgae: A review / M. Herrero, A. Cifuentes, E. Ibañez // *Food Chemistry*. – 2006. – Vol. 98, № 1. – P. 136–148.

82. Ivanovic J. Supercritical CO₂ extraction of *Helichrysum italicum*: Influence of CO₂ density and moisture content of plant material / J. Ivanovic, M. Ristic, D. Skala // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 129–136.

83. Kostrzewa D. Pilot scale supercritical CO₂ extraction of carotenoids from sweet paprika (*Capsicum annuum* L.): Influence of particle size and moisture content of plant material / D. Kostrzewa, A. Dobrzyńska-Inger, R. Reszczyński // *LWT*. – 2021. – Vol. 136. – P. 1-8.

84. De Marco I. Life cycle assessment of supercritical CO₂ extraction of caffeine from coffee beans / I. De Marco, S. Riemma, R. Iannone // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2018. – Vol. 133. – P. 393–400.

85. Arumugham T. Supercritical carbon dioxide extraction of plant phytochemicals for biological and environmental applications – A review / T. Arumugham, K. Rambabu, S.W. Hasan, P.L. Show, J. Rinklebe, F. Banat // *Chemosphere*. – 2021. – Vol. 271. – P. 1-19.

86. do Espirito Santo A. T. Decaffeination of yerba mate by supercritical fluid extraction: Improvement, mathematical modelling and infusion analysis / A.T. do Espirito Santo, L.M. Siqueira, R.N. Almeida, R.M.F. Vargas, G. do N Franceschini, M.A. Kunde, E. Cassel // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2021. – Vol. 168. – P. 1-10.

87. Шорсткий И.А. Оценка эффективности использования импульсного электрического поля в процессах экстрагирования масличных материалов / И.А. Шорсткий, Е.П. Кошевой // *Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Процессы и аппараты пищевых производств»*. – 2017. – №. 3. – С. 26-32.

88. Chemat F. Review of Green Food Processing techniques. Preservation, transformation, and extraction / F. Chemat, N. Rombaut, A. Meullemiestre, M. Turk, S. Perino, A.S. Fabiano-Tixier, M. Abert-Vian // *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. – 2017. – Vol. 41. – P. 357–377.

89. Griffiths M. W. Pulsed electric field processing of liquid foods and beverages / M.W. Griffiths, M. Walkling-Ribeiro // *Emerging technologies for food processing*. – 2014. – P. 115-145.

90. Saulis G. Electroporation of Cell Membranes: The Fundamental Effects of Pulsed Electric Fields in Food Processing // *Food Eng. Rev.* – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 52–73.

91. Kumari B. Recent advances on application of ultrasound and pulsed electric field technologies in the extraction of bioactives from agro-industrial by-products / B. Kumari, B.K. Tiwari, M.B. Hossain, N.P. Brunton, D.K. Rai // *Food and bioprocess technology.* – 2018. – Vol. 11, №. 2. – P. 223-241.

92. Rombaut N. Green extraction processes of natural products as tools for biorefinery / N. Rombaut, A.S. Tixier, A. Bily, F. Chemat // *Biofuels, Bioproducts and Biorefining.* – 2014. – Vol. 8, №. 4. – P. 530-544.

93. Kumar K. Ultrasound assisted extraction (UAE) of bioactive compounds from fruit and vegetable processing by-products: A review / K. Kumar, S. Srivastav, V.S. Sharanagat // *Ultrasonics Sonochemistry.* – 2021. – Vol. 70. – P. 1-11.

94. Riera E. Mass transfer enhancement in supercritical fluids extraction by means of power ultrasound / E. Riera, Y. Golas, A. Blanco, J.A. Gallego, M. Blasco, A. Mulet // *Ultrasonics sonochemistry.* – 2004. – Vol. 11, №. 3-4. – P. 241-244.

95. Mouahid A. Supercritical CO₂ extraction of Moroccan argan (*Argania spinosa* L.) oil: Extraction kinetics and solubility determination / A. Mouahid, I. Bombarda, M. Claeys-Bruno, S. Amat, E. Myotte, J.P. Nisteron, E. Badens // *Journal of CO₂ Utilization.* – 2021. – Vol. 46. – P. 1-10.

96. Гумеров Ф.М. Сверхкритические флюидные технологии. Экономическая целесообразность. – Казань: Изд-во Академии наук РТ, 2019. – 440 с. – ISBN: 978-5-9902124-5-9.

97. Yousefi M. Supercritical fluid extraction of essential oils / M. Yousefi, M. Rahimi-Nasrabadi, S.M. Pourmortazavi, M. Wysokowski, T. Jesionowski, H. Ehrlich, S. Mirsadeghi // *TrAC Trends in Analytical Chemistry.* – 2019. – Vol. 118. – P. 182-193.

98. Максудов Р.Н. Исследование растворимости салициловой кислоты в сверхкритическим CO₂ / Р.Н. Максудов, А.Е. Новиков, Е.Н. Трemasов, Ф.М. Гумеров, // *Вестник Казанского технологического университета.* – 2003. – №. 1. – С. 207-211.

99. Прокопчук Д.И. Сравнение качественного состава экстрактов листьев лавра, полученных методами сверхкритической флюидной экстракции и СВЧ-экстракции / Д.И. Прокопчук, О.И. Покровский, О.О. Паренаго, С.А. Багателия, А.А. Марколия, С.А. Покрышкин, В.В. Лунин // *Химия растительного сырья*. – 2018. – №. 3. – С. 169-177.

100. Abrahamsson V. Continuous multicomponent quantification during supercritical fluid extraction applied to microalgae using in-line UV/Vis absorption spectroscopy and on-line evaporative light scattering detection / V. Abrahamsson, F. Jumaah, C. Turner // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2018. – Vol. 131. – P. 157–165.

101. Gomez-Gomez A. Combination of supercritical CO₂ and high-power ultrasound for the inactivation of fungal and bacterial spores in lipid emulsions / A. Gomez-Gomez, E. Brito-de la Fuente, C. Gallegos, J.V. Garcia-Perez, J. Benedito // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2021. – Vol. 76. – P. 1-11.

102. Dias A.L.B. Extraction of natural products using supercritical fluids and pressurized liquids assisted by ultrasound: Current status and trends / A.L.B. Dias, A.C. de Aguiar, M.A. Rostagno // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2021. – Vol. 74. – P. 1-20.

103. Santos-Zea L. Effect of ultrasound intensification on the supercritical fluid extraction of phytochemicals from *Agave salmiana* bagasse / L. Santos-Zea, J.A. Gutiérrez-Urbe, J. Benedito // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2019. – Vol. 144. – P. 98-107.

104. Максудов Р. Н. Исследование экстракции масла из семян амаранта и измерение растворимости сквалена в сверхкритическом диоксиде углерода / Р.Н. Максудов, Е.Н. Трemasов, А.Е. Новиков, Ф.М. Гумеров // *Вестник Казанского технологического университета*. – 2004. – №. 1. – С. 279-285.

105. Santos P. Supercritical carbon dioxide extraction of capsaicinoids from malagueta pepper (*Capsicum frutescens* L.) assisted by ultrasound / P. Santos, C.A. Aguiar, G.F. Barbero, C.A. Rezende, J. Martínez // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2015. – Vol. 22. – С. 78-88.

106. Nagy B. Characterization of packed beds of plant materials processed by supercritical fluid extraction / B. Nagy, B. Simándi, C. Dezső András // *Journal of Food Engineering*. – 2008. – Vol. 88, № 1. – P. 104–113.

107. Mukhopadhyay M. Natural extracts using supercritical carbon dioxide. – L.: CRC press. – 2000. – 319 p.

108. Díaz-Reinoso B. Supercritical CO₂ extraction and purification of compounds with antioxidant activity / B. Díaz-Reinoso, A. Moure, H. Domínguez, J.C. Parajó // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2006. – Vol. 54, №. 7. – P. 2441-2469.

109. Jingfu J. Modelling of continuous supercritical fluids extraction to recover fatty and volatile oil from Traditional Chinese Medicinal materials / J. Jingfu, S. Qinglong, Q. Chengyuan, G. Fahuan // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2022. – Vol. 180. – P. 1-8.

110. Leila M. Experimental and mathematical modelling data of green process of essential oil extraction: Supercritical CO₂ extraction / M. Leila, D. Ratiba, A.H. Al-Marzouqi // *Materials Today: Proceedings*. – 2022. – Vol. 49. – P. 1023-1029.

111. Crank J. *The Mathematics of Diffusion*. Clarendon Press. – 1979. – 414 p.

112. Tsiklis D. S. Phase equilibria in the system acetaldehyde-carbon dioxide / D.S. Tsiklis, L.I. Shenderei, A.N. Kofman // *Zhurnal fizicheskoi khimii*. – 1960. – Vol. 34, №. 3. – P. 585-586.

113. Казеев И. В. Тандемная масс-спектрометрия в технологии определения аралозидов композиции фитоадаптогенов / И.В. Казеев, О.А. Бочарова, В.Е. Шевченко, Р.В. Карпова, Е.В. Бочаров, Е.В. Уютова, М.А. Барышникова // *Теоретические основы химической технологии*. – 2020. – Т. 54, №. 6. – С. 733-737.

114. Лыженкова М. А. Возможности биологического контроля фитомикс-40 на культуре пекарских дрожжей / М.А. Лыженкова, О.А. Бочарова, О.Н. Куренная, Р.В. Карпова, В.А. Княжев // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2003. – Т. 2, №. 1. – С. 7.

115. Shikov A.N. *Aralia elata* var. *mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J.Wen: An overview of pharmacological studies / A.N. Shikov, O.N. Pozharitskaya, V.G. Makarov // *Phytomedicine*. – 2016. – Vol. 23, № 12. – P. 1409–1421.

116. Saba E. A comparative study on immune-stimulatory and antioxidant activities of various types of ginseng extracts in murine and rodent models / E. Saba, Y.Y. Lee, M. Kim, S.H. Kim, S.B. Hong, M.H. Rhee // *Journal of Ginseng Research*. – 2018. – Vol. 42, № 4. – P. 577–584

117. Kim I.-W. Characterizing a full spectrum of physico-chemical properties of (20S)- and (20R)-ginsenoside Rg3 to be proposed as standard reference materials / I.W. Kim, W.S. Sun, B.S. Yun, N.R. Kim, D. Min, S.K. Kim // *J Ginseng Res*. – 2013. – Vol. 37, № 1. – P. 124–134.

118. Государственный реестр лекарственных средств. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (Дата обращения: 26.07.2021).

119. INTERTECH Corporation - лабораторные системы и технологии. – URL: intertech-corp.ru (Дата обращения: 24.07.2021).

120. Abreu J.C. Stability-indicating method development for quantification of bromopride, its impurities, and degradation products by ultra-high performance liquid chromatography applying Analytical Quality by Design principles / J.C. Abreu, A.G. Mahr, C.L. do Lago // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2021. – Vol. 205. – P. 1-9.

121. Shimadzu: официальный сайт. - URL: <https://www.shimadzu.ru> (дата обращения: 23.05.2022).

122. ООО “Сапфир”: Официальный сайт. - URL <https://www.sapphire.ru> (дата обращения 22.05.2022).

123. ИКА-WERKE: официальный сайт. - URL: <https://www.ika.com/> (дата обращения 19.06.2022).

124. Лекарь А. В. "One-pote"- методика получения олеаноловой кислоты из корней аралии маньчжурской в среде субкритической воды / А.В. Лекарь, Е.В. Максименко, С.Н. Борисенко, Е.В. Ветрова, С.С. Хизриева, Н.И. Борисенко, В.И. Минкин // *Сверхкритические флюиды: теория и практика*. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 14-22.

125. Lee S.M. Characterization of Korean Red Ginseng (*Panax ginseng* Meyer): History, preparation method, and chemical composition / Lee, S.M., Bae, B.S., Park,

H.W., Ahn, N.G., Cho, B.G., Cho, Y.L., & Kwak, Y.S. // *Journal of Ginseng Research*. – 2015. – Vol. 39, № 4. – P. 384–391.

126. Zhao Y. Density-based UNIFAC model for solubility prediction of solid solutes in supercritical fluids / Zhao, Y., Wang, W., Liu, W., Zhu, J., Pei, X. // *Fluid Phase Equilibria*. – 2020. – Vol. 506. – P. 1-11.

127. Maurer G. On the derivation and extension of the uniquac equation / G. Maurer, J.M. Prausnitz // *Fluid Phase Equilibria*. – 1978. – Vol. 2, № 2. – P. 91–99.

128. Термодинамика. Статистическая механика / Дж. В. Гиббс // М.: Наука. – 1982. – 584 с.

129. Краснов К.С. Физическая химия. В 2кн.. Кн. 1. Строение вещества. Термодинамика: Учеб. для вузов / К.С. Краснов, Н.К. Воробьев, И.Н. Годнев и др.; под ред. К.С. Краснова. – 3-е издание, испр. – М.: Высш. шк., 2001. – 512 с., ил.

130. Skjold-Jorgensen S. Ind. Eng Chem. Process Des. Dev / S. Skjold-Jorgensen, B. Kolbe, J. Gmehling, P. Rasmussen // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1979. – V.18, №4. – P. 714-722.

131. Sorensen J.M. Liquid-Liquid Equilibria Data Collection / J.M. Sorensen, W. Arit // *Chem. Data Series. DECHEMA*. 3 Parts. – Frankfurt/Main. – 1979.

132. Лаптев А.Г. Теоретические основы и расчет аппаратов разделения гомогенных смесей: Учеб. пособие. / А.Г. Лаптев, А.М. Коначин, Н.Г. Минеев // Казань: Казан. гос. энерг. ун-т. - 2007. – 426 с.

133. Elyakov G.B. Glycosides from ginseng roots // *Tetrahedron Letters*. – 1964. – Vol. 5, № 48. – P. 3591–3597.

134. Knez Ž. 1 - Principles of supercritical fluid extraction and applications in the food, beverage and nutraceutical industries / Ž. Knez, M. Škerget, M. KnezHrnčič // *Separation, Extraction and Concentration Processes in the Food, Beverage and Nutraceutical Industries*. – 2013. – P. 3–38.