

## РАСТВОРИМОСТЬ БЕТУЛИНА В СВЕРХКРИТИЧЕСКОМ CO<sub>2</sub> И В СМЕСИ CO<sub>2</sub>+ ЭТАНОЛ

**Л.Ю. Сабирова** — Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-7702-1155. Эл. почта: ludmila@tnhi.ru

**Л.Ю. Яруллин** — Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия. ORCID: 0000-0003-1371-6721. Эл. почта: yarul.lenar@gmail.com

**И.Ш. Хабриев** — Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-0327-0343. Эл. почта: termi0@yandex.ru

**В.Ф. Хайрутдинов** — Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-8137-6450. Эл. почта: kvener@yandex.ru

**Т.Р. Биалов** — Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия; Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева — КАИ, Казань, Россия. ORCID: 0000-0001-6970-4717. Эл. почта: t.bilalov@yandex.ru (*для переписки*)

© 2024 г. Поступила в редакцию 18.09.2023 г. Прошла рецензирование 05.10.2023 г.  
Принята к публикации 05.10.2023 г.

Динамическим методом экспериментально изучена растворимость бетулина в чистом и модифицированном сверхкритическом диоксиде углерода (СК-CO<sub>2</sub>) при 313,15—333,15 К и 8,0—30,0 МПа. Установлено, что в чистом СК-CO<sub>2</sub> происходит набухание бетулина без его растворения. Растворимость бетулина повышается при добавлении 5 %-го этанола в качестве соразтворителя. Установлены давления, отвечающие первой и второй кроссоверным точкам — (7,7—8,3) МПа и (27,1—27,6) МПа, соответственно. Экспериментальные данные описаны с использованием модели, основанной на уравнении состояния Пенга—Робинсона.

**Ключевые слова:** сверхкритический диоксид углерода, бетулин, растворимость, со-растворитель, уравнение состояния.

### ВВЕДЕНИЕ

Бетулин (от лат. *Vetula* — береза) — белое смолистое вещество, основной биологически активный компонент коры березы. Он заполняет полости клеток пробковой ткани на стволах деревьев и придает им белую окраску. Бетулин представляет собой пентациклический тритерпен и вторичный метаболит растений с широким спектром биологических и фармакологических свойств [1].

В последнее время бетулин привлекает все большее внимание исследователей благодаря своим противораковым и иммуностимулирующим свойствам [2, 3]. Встраиваясь в клеточную мембрану раковой клетки, он препятствует ее развитию на начальном этапе и вызывает гибель клетки (апоптоз). Таким образом, бетулин действует избирательно на больные клетки и повышает устойчивость здоровых клеток.

Бетулин оказывает положительный эффект на систему обмена веществ, способствует профилактике ожирения, повышает чувствительность клеток к инсулину и уменьшает риск развития сахарного диабета II типа [4].

Фармакологическая активность бетулина достаточно широко изучена как зарубежными, так и отечественными исследователями. Интерес к его свойствам возрастает, о чем говорят многочисленные публикации [1, 5–7].

Традиционные способы выделения бетулина основаны на экстракции бересты различными органическими растворителями [8–10]. Однако эти методы имеют недостатки, связанные с невысокой степенью извлечения, многостадийностью и значительной продолжительностью процесса выделения и очистки для получения продукта высокого качества.

Процесс сверхкритической флюидной экстракции (СКФЭ) — один из наиболее эффективных методов получения экстрактов растительных материалов [11–14]. Он основан на использовании в качестве экстрагента сверхкритических (СК) флюидов (например, диоксида углерода).

Растворимость извлекаемых компонентов в СК-средах при различных термодинамических условиях является ключевым фактором, определяющим эффективность процесса экстракции, в том числе применительно к растительному сырью. Поэтому знание величин растворимости при реализации процесса СКФЭ необходимо для определения оптимальных условий его осуществления [15].

В настоящий момент имеется ограниченное число методов достижения насыщения раствора растворяемого вещества в растворителе [16–18] для определения растворимости веществ в СК-средах. Существуют следующие способы:

- статический — предполагает измерение растворимости в замкнутом пространстве (ячейке);
- циркуляционный — предполагает многократное перекачивание одной порции растворителя в системе;
- динамический — предполагает насыщение растворителя растворяемым веществом в проточной системе.

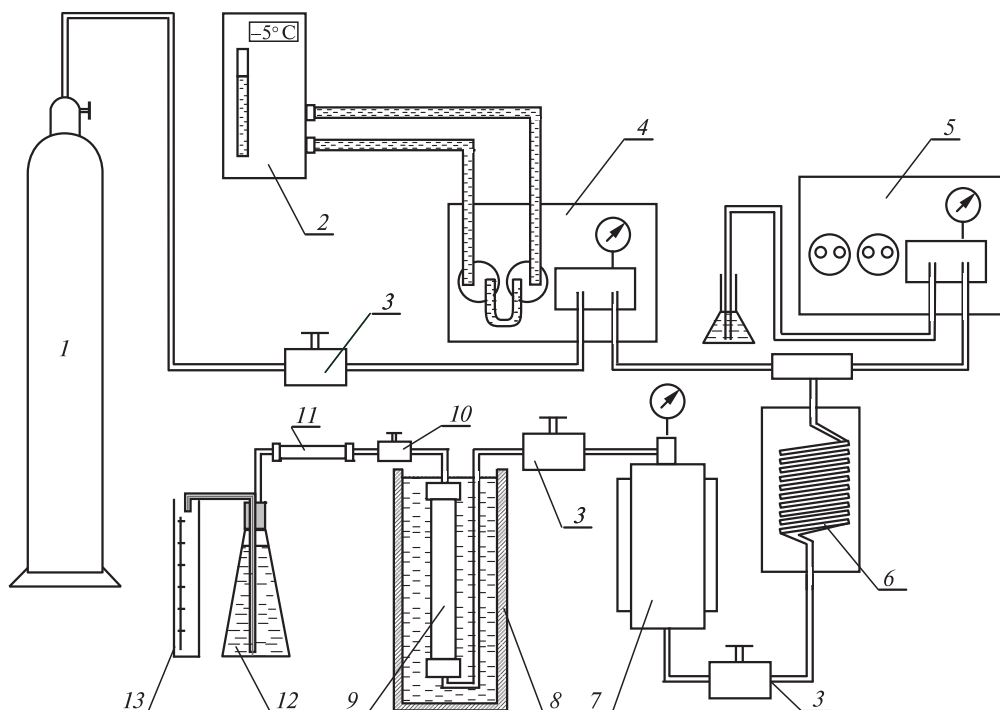
Каждый из перечисленных методов имеет свои особенности. Например, динамический метод позволяет варьировать количество растворителя, тем самым увеличивая количество растворяемого вещества, поэтому данный метод подходит для исследования растворимости малорастворимых в СК-среде веществ [16, 19], что позволяет увеличить точность измерения массовым методом. Циркуляционный метод можно использовать при последующем хроматографическом определении растворимости [20]. Статический метод открывает возможность для визуального наблюдения за фазовыми переходами растворителя и растворяемого вещества, и он позволяет реализовать спектроскопические измерения [21]. Подбор того или иного метода зависит в первую очередь от конкретного объекта исследования и диапазона параметров исследования.

Экспериментальные данные по растворимости бетулина в СКФ-средах в литературе отсутствуют. Поэтому цель настоящей работы — исследование растворимости бетулина в чистом и модифицированном со-растворителями диоксиде углерода в СК-состоянии.

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

### **Материалы и методы**

В качестве объекта исследования использовано биологически активное вещество — бетулин (CAS 473-98-3). Поставщик «ООО Бетувита» (Россия).



**Рис. 1.** Схема экспериментальной установки измерения растворимости динамическим методом:

1 — баллон с  $\text{CO}_2$ ; 2 — холодильник; 3 — вентиль высокого давления; 4 — насос для  $\text{CO}_2$ ; 5 — насос для соразтворителя; 6 — теплообменник; 7 — ресивер; 8 — термостат; 9 — ячейка с исследуемым веществом; 10 — вентиль тонкой регулировки; 11 — уловитель; 12 — расходомер; 13 — мерный цилиндр

Диоксид углерода с чистотой 99,0 % приобретен у компании Техгазсервис (Россия). Этанол (CAS 64-17-5) с чистотой 99,8 % поставлен компанией «База № 1 Химических Реактивов» (Россия).

Растворимость бетулина в сверхкритическом диоксиде углерода исследована с применением динамического метода. Исследования проводили на оригинальной экспериментальной установке (рис. 1), позволяющей работать при давлениях до 60 МПа и температурах до 373 К. Установка также позволяет проводить исследования с добавлением дополнительных органических соразтворителей к основному растворителю ( $\text{СК-CO}_2$ ).

Экспериментальная установка состоит из трех основных систем: создания, поддержания и измерения давления; осуществления процесса растворения; отделения растворенного вещества от растворителя.

Система создания и поддержания давления состоит из баллона с углекислым газом (1), холодильника с тосолом в качестве хладоагента для сжижения  $\text{CO}_2$  (2), вентилях высокого давления (3), насосов для подачи  $\text{CO}_2$  и соразтворителя (4, 5), теплообменника (6) и ячейки высокого давления (7).

Для осуществления процесса растворения исследуемое вещество, предварительно перемешанное со стеклянными шариками диаметром 3–5 мм, помещают в ячейку (9) объемом 100 мл. Термостатирование ячейки с точностью 0,1 К осуществляют при помощи жидкостного термостата (8). В качестве теплоносителя используют дистиллированную воду. На входе и выходе ячейки

располагаются микронные фильтры, которые предотвращают механический унос исследуемого вещества и обеспечивают равномерность потока CO<sub>2</sub> и более эффективное достижение состояния насыщения. Давление в ячейке (9) в ходе эксперимента контролируют образцовым манометром МО-1226 (диапазон давлений от 0 до 60 кгс/см<sup>2</sup>, класс точности 0,15). Расход CO<sub>2</sub> в ходе проведения эксперимента регулируют вентилем тонкой регулировки (10).

Выходящий из ячейки (9) поток CO<sub>2</sub> поступает в уловитель (11), где происходит отделение растворенного вещества от CO<sub>2</sub>. Уловитель (11) представляет собой толстостенный сосуд из титана объемом 10 см<sup>3</sup> с микронными фильтрами внутри, которые служат для улавливания растворенного вещества. Количество растворенного в CO<sub>2</sub> вещества определяется по разности масс уловителя (11) до и после проведения эксперимента.

Для определения растворимости исследуемого вещества этим методом необходимы точные данные о количестве растворителя, в данном случае CO<sub>2</sub>, прошедшего в ходе эксперимента через ячейку (9) с растворяемым веществом. Для этого в установке используют ячейку высокого давления (7) с установленным точным объемом 1,09 л, оснащенную обогревателем в виде электрической обогревательной рубашки, образцовым манометром МО-1226 (диапазон давлений от 0 до 60 кгс/см<sup>2</sup>, класс точности 0,15), одной хромель-алюмелевой термопарой внутри ячейки и одной на внешней оболочке. Все температурные данные выводятся на измеритель-регулятор ОВЕН ТРМ-202. Наличие точных данных объема, давления и температуры позволяют с помощью теплофизических данных для CO<sub>2</sub> установить плотность газа при соответствующих условиях до и после эксперимента. Это, в свою очередь, позволяет определить массу как:

$$m = \rho \cdot V,$$

где  $m$  — масса CO<sub>2</sub>;  $\rho$  — плотность CO<sub>2</sub>;  $V$  — объем ячейки (7).

Дополнительная система измерения расхода состоит из расходомера (12) и мерного цилиндра (13).

Расчет растворимости (мольной доли) бетулина при данных  $P$  и  $T$  проводят по формуле:

$$y = (m_p/M_p)/(m_p/M_p + m_{CO_2}/M_{CO_2} + m_\varepsilon/M_\varepsilon),$$

где  $m$  — масса компонента смеси,  $M$  — молярная масса компонента смеси;  $p$  — индекс, относящийся к растворяемому веществу (бетулин), CO<sub>2</sub> — к диоксиду углерода,  $\varepsilon$  — к этанолу.

Погрешности измерений температуры, давления и концентрации при доверительной вероятности 95 % с коэффициентом охвата  $k = 2$  оцениваются в 0,15 К, 0,05 % и 3 % соответственно.

### **Математический аппарат**

Результаты исследований были описаны в соответствии с моделью, апробированной в работе [22] для описания растворимости низколетучих и несжимаемых веществ в сверхкритических флюидных средах. Согласно этой модели

$$y = \frac{P_v^i}{P\Phi_i} \exp \left[ \frac{v_i}{RT(P - P_v^i)} \right]$$

или

$$\ln(y) = \ln \frac{P_v^i}{P} - \ln(\Phi) + \frac{P_v^i}{RT},$$

где  $y$  — растворимость (мольная доля) вещества в сверхкритическом флюидном растворителе;  $P_v$  — давление насыщенных паров растворяемого вещества при температуре  $T$ ;  $P$  — давление в системе;  $\Phi$  — коэффициент летучести растворяемого вещества во флюиде;  $v_i$  — приведенный мольный объем чистого растворяемого вещества;  $R$  — универсальная газовая постоянная.

Коэффициент летучести растворяемого вещества во флюидной фазе может быть вычислен с помощью одного из кубических многопараметрических уравнений состояния. В настоящей работе было использовано двухпараметрическое уравнение состояния Пенга—Робинсона, широко применяемое для расчета фазовых равновесий в системах «вещество — сверхкритический флюид»:

$$P = \frac{RT}{V - b_i} - \frac{a_i}{V^2 + 2b_iV - b_i^2},$$

где

$$a_i = \frac{0,45724R^2T_{кр}^2\alpha_i(T)}{P_{кр}}, \quad b_i = \frac{0,0778RT_{кр}}{P_{кр}},$$

$$\alpha_i(T) = \left[ 1 + (0,37464 + 1,54226w_i - 0,26992w_i^2) \left( 1 - \sqrt{\frac{T}{T_{кр}}} \right) \right]^2,$$

где  $T$  — температура, К;  $T_{кр}$ ,  $P_{кр}$  — критические температура и давление вещества;  $w_i$  — фактор ацентричности вещества.

Это же уравнение в кубической форме относительно коэффициента сжимаемости  $z$  выглядит следующим образом:

$$z^3 - (1 - B)z^2 + (A - 2B - 3B^2)z - (AB - B^2 - B^3) = 0,$$

где  $A = aP/(RT)^2$ ,  $B = bP/RT$ .

В соответствии с принятым законом смешивания и правилом комбинирования Мухопадхьяи и Рао [20] определяют величины  $a$  и  $b$  для смеси:

$$a = \sum_i \sum_j y_i y_j a_{ij} (b/b_{ij})^{m_{ij}}, \quad b = \sum_i y_i b_i, \quad a_{ij} = \sqrt{a_i a_j}, \quad b_{ij} = \sqrt{b_i b_j},$$

где  $y_i$  и  $y_j$  — мольные доли соответственно  $i$ - и  $j$ -го компонентов смеси в любой из равновесных фаз,  $m_{ij}$  — эмпирический коэффициент бинарного взаимодействия, учитывающий особенности парного взаимодействия разнородных молекул, определяется в рамках правила комбинирования Мухопадхьяи и Рао [22].

Подгоночный эмпирический параметр бинарного взаимодействия  $m_{ij}$  определяется для каждой изотермы путем минимизации среднеквадратического отклонения расчетных данных от экспериментальных точек:

$$F = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left( \frac{y_i^{\text{расч}} - y_i^{\text{эксп}}}{y_i^{\text{эксп}}} \right)^2},$$

где  $n$  — количество экспериментальных точек на изотерме.

При описании же растворимости бетулина в СК-CO<sub>2</sub> давление его насыщенных паров использовали в качестве подгоночного параметра в дополнение к коэффициенту бинарного взаимодействия. Это позволило существенно повысить точность описания растворимости, поскольку экспериментальное значение давления насыщенных паров на исследуемых изотермах неизвестно. Целесообразность такого решения была обоснована ранее в работах [23, 24]. Методика описания растворимости подробно описана в работе [25].

Критические параметры веществ, исследованных в работе, определены расчетным методом, представленным в работе [26]. Авторами метода предложено обобщение для  $a_i$  и  $b_i$ , основанное на использовании величин мольного объема  $v_{20}$  при температуре 20 °С и температуры кипения  $T_{\text{кип}}$ :

$$\frac{b_i}{\Omega_b} = b^{(1)} \cdot v_{20} \cdot T_{\text{кип}} + b^{(2)}; \quad \frac{a_i}{\Omega_a} = a^{(1)} \cdot \left( \frac{b_k}{\Omega_a} T_{\text{кип}} \right)^{a^{(2)}}$$

где  $b^{(1)} = 0,02556188 \text{ К}^{-1}$ ,  $b^{(2)} = 0,168721 \text{ м}^3/\text{кмоль}$ ,  $a^{(1)} = 21,26924 \text{ кДж}/(\text{кмоль К})$ ,  $a^{(2)} = 0,913049$  определены в результате обобщения для 380 веществ.

Установление численных значений  $a_i$  и  $b_i$  позволяет рассчитать неизвестные критические параметры веществ  $T_{\text{кр}}$  и  $P_{\text{кр}}$  по соотношениям:

$$T_{\text{кр}} = \frac{a_i}{\Omega_a} \cdot \frac{\Omega_b}{b_i} \cdot \frac{1}{R}; \quad P_{\text{кр}} = \frac{a_i}{\Omega_a} \cdot \left( \frac{\Omega_b}{b_i} \right)^2$$

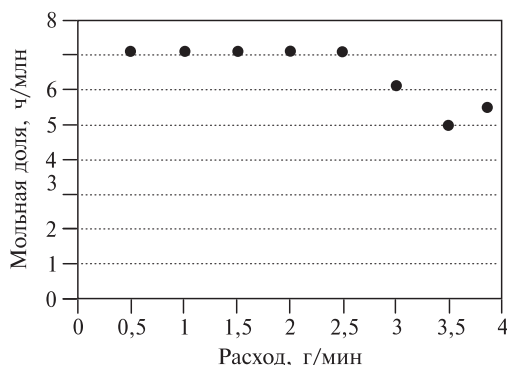
Полученные в результате расчетов значения параметров бетулина составили  $T_{\text{кр}} = 701,34 \text{ К}$ ,  $P_{\text{кр}} = 1,87 \text{ МПа}$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

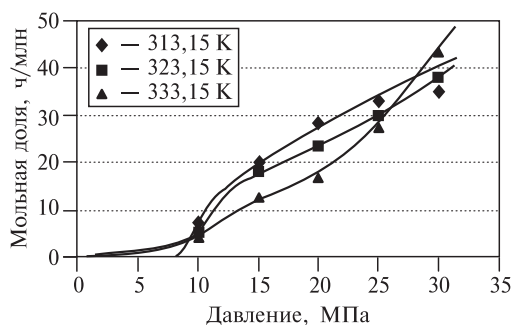
Бетулин характеризуется высокой молярной массой (442,728) и высокой температурой плавления (529 К). Такие кристаллические вещества обычно имеют низкую растворимость или вовсе не растворяются в СК-CO<sub>2</sub>. Проведение опыта по растворению бетулина при 35 МПа, 315 К и массовом расходе СК-CO<sub>2</sub> 1,5 г/мин показало, что в течение 7,5 ч происходит лишь небольшое набухание бетулина, которое сопровождается увеличением его массы.

Дальнейшие исследования проводили при добавлении к СК-CO<sub>2</sub> полярного соразтворителя — этанола — в количестве 5 мас. % с целью увеличения растворяющей способности СК-CO<sub>2</sub> по отношению к бетулину.

Для определения условий насыщения СК-растворителя бетулином (что соответствует понятию растворимости) при 313,15 К и 10 МПа проведены опыты, в которых варьировалась величина массового расхода СК-CO<sub>2</sub>, модифицированного этанолом. Как показывают данные, приведенные на рис. 2, в диапазоне расходов 0,5—2,5 г/мин наблюдается постоянство концентрации бетулина. При дальнейшем увеличении расхода насыщение не наступает, а полученная величина концентрации не соответствует понятию растворимости. Таким образом, на использованной в данной работе установке расход флюида состава 5 мас. % этанола в СК-CO<sub>2</sub>, равный 1,5 г/мин, обеспечивает достижение равновесного состояния. При этом расходе проводились дальнейшие исследования растворимости бетулина при различных величинах температуры и давления.



**Рис. 2.** Зависимость концентрации растворенного бетулина от расхода смеси 5 мас. % этанола потока +  $\text{CO}_2$  при 313,15 К 10 МПа



**Рис. 3.** Описание растворимости бетулина в сверхкритическом диоксиде углерода, модифицированном этанолом: символы — экспериментальные данные, линии — описание

Представленные на рис. 3 экспериментальные данные показывают, что в диапазоне давлений от 8 до 27 МПа с ростом температуры растворимость бетулина в смеси СК- $\text{CO}_2$  с 5 мас. % этанола падает, а при давлениях выше 27,5 МПа возрастает. Такое поведение изотерм растворимости принято называть кроссоверным. С учетом погрешности определения растворимости, давления, отвечающие первой и второй кроссоверным точкам, находятся в интервалах  $\sim(7,7-8,3)$  МПа и  $\sim(27,1-27,6)$  МПа, соответственно.

В таблице приведены значения параметров, при которых получено оптимальное описание экспериментальных данных в соответствии с изложенной выше схемой. Результаты описания растворимости бетулина представлены на рис. 3 сплошными линиями. В таблице также приведены значения погрешности описания растворимости предложенной в работе модели; она составляет от 5,7 % до 10,1 %, что сопоставимо с неопределенностью результатов экспериментального определения этой величины и позволяет интерполировать результаты в пределах исследованного диапазона параметров. В то же время, обращает на себя внимание описание изотермы 313,15 К, в частности значение при давлении 30 МПа. Из рис. 3 видно, что в этой точке имеется существенное (15 %) расхождение между экспериментальным и расчетным значениями растворимости. На наш взгляд, это связано в первую очередь с погрешностью, вносимой в описание растворимости недостаточно точным определением температуры кипения бетулина, и, как следствие, — недостаточно точным расчетом его критических параметров.

Таблица

**Параметры описания растворимости бетулина в СК- $\text{CO}_2$ , модифицированного 5 мас. % этанола**

Температура, К	Давление насыщенных паров, Па	Коэффициенты бинарного взаимодействия		Погрешность описания, %
		$m_{12}$	$m_{13}$	
313,15	0,002	1,52	2,34	10,1
323,15	0,0261	1,84	2,61	7,0
333,15	0,8999	2,18	2,87	5,7

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали принципиальную возможность применения сверхкритической флюидной экстракции для извлечения бетулина из сырья. При этом чистый СК-CO<sub>2</sub> не растворяет бетулин, а добавление этанола в качестве соразтворителя увеличивает растворимость.

Определены диапазоны давлений, отвечающие первой и второй кроссоверным точкам: ~(7,7—8,3) МПа и ~(27,1—27,6) МПа, соответственно.

Проведенное описание результатов исследований с использованием математической модели, основанной на уравнении состояния Пенга—Робинсона, позволяет интерполировать результаты исследований в пределах изученного диапазона параметров с высокой точностью.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания на оказание государственных услуг (выполнение работ) от 29.12.2022 г. № 075-01508-23-00 «Сверхкритические флюидные технологии в переработке полимеров» FZSG-2023-000 с использованием аналитического оборудования центра коллективного пользования «Наноматериалы и нанотехнологии» ФГБОУ ВО «КНИТУ».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьева О.А., Малыгина Д.С., Грубова Е.В., Мельникова Н.Б. // Химия растительного сырья. 2019. № 4. С. 407. DOI: 10.14258/jcprm.2019045419
2. Fulda S. // Int. J. Mol. Sci. 2008. No 9. P. 1096.
3. Saeed M.E.M., Mahmoud N., Sugimoto Y., Efferth T., Abdel-Aziz H. // Frontiers in Pharmacology. 2018. No 9. P. 481. DOI: 10.3389/fphar.2018.00481
4. Tang J.J., Li J.G., Qi W., Qiu W.-W., Li P.-S., Li B.-L., Song B.-L. // J. Cell Metab. 2011. Vol. 13. Is. 1. P. 44.
5. Hordyjewska A., Ostapiuk A., Horecka A. // J. Pre-Clinical and Clinical Research. 2018. Vol. 2. No 12. P. 72.
6. Zehra B., Ahmed A., Sarwar R., Khan A., Farooq U., Ali S.A., Al-Harrasi A. // Cancer Management and Research. 2019. No 11. P. 1667.
7. Дьячук Г.И., Юрченко И.В., Вишневецкая Т.П., Карлина М.В. // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2004. № 1(5). С. 142.
8. Патент РФ № 2074867. Оpubл. 10.03.97. Бюл. №7.
9. Патент РФ № 2131882. Оpubл. 20.06.99. Бюл. №17.
10. Mukhopadhyay M. Natural extracts using supercritical carbon dioxide. Florida: CRC Press, 2000. 339 p.
11. Попова И.Ю., Сизова Н.В., Водяник А.Р. // Рынок БАД. 2003. № 4. С. 20.
12. Боголицын К.Г. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2007. № 1. С. 16.
13. Бровко О.С., Ивахнов А.Д., Бойцова Т.А., Жильцов Д.В. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2021. № 2. С. 11.
14. Покровский О.И., Марколия А.А., Лепёшкин Ф.Д., Кувькин И.В., Паренаго О.О., Гончуков С.А. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2009. № 4. С. 61.
15. Гумеров Ф.М., Хайрутдинов В.Ф., Зарипов З.И. // Теоретические основы химической технологии. 2021. Т. 55. № 3. С. 273.
16. Dohrn R., Brunner G. // Fluid Phase Equilibria. 1995. Vol. 106. No 11. P. 213.
17. Dohrn R., Peper S., José M.S. // Fluid Phase Equilibria. 2010. Vol. 288. P. 1.
18. José M.S., Fonseca J., Dohrn R., Peper S. // Fluid Phase Equilibria. 2011. Vol. 300. P. 1.
19. Bartle K.D., Klifford A.A., Jafar S.A., Shilstone G.F. // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1991. V. 20. № 4. P. 713.

20. Smith R.D., Unserth H. // Separation Science and Technology. 1987. Vol. 22. P. 1065.
  21. Kalikin N.N., Kurskaya M.V., Ivlev D.V., Krestyaninov M.A., Oparin R.D., Kolesnikov A.L., Budkov Y.A., Idrissi A., Kiselev M.G. // J. Molecular Liquids. 2020. Vol. 311. P. 113104.
  22. Mukhopadhyay M., Rao G.V.R. // Ind. Eng. Chem. Res. 1993. No 32. P. 922.
  23. Билалов Т.Р., Гумеров Ф.М. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2019. Т. 14. № 2. С. 40.
  24. Bilalov T.R., Gumerov F.M., Le Neindre B. Description and generalization of solubility in supercritical fluids. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. Dudweiler Landstr. 99, 66123 Saarbrücken, Germany, 2018. 113 p.
  25. Dohrn R., Brunner G. // Proceedings of the 3-rd Intern. Symposium on Supercritical Fluids. Strasburg (France). 1994. Vol. 1. P. 241.
  26. NIH National Library of Medicine NCBI. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Betulin>
- 
- 

## SOLUBILITY OF BETULIN IN SUPERCRITICAL CO<sub>2</sub> AND CO<sub>2</sub>+ETHANOL MIXTURE

**L.Y. Sabirova** — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan National Research Technological University», Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-7702-1155. E-mail: ludmila@tnhi.ru

**L.Y. Yarullin** — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan National Research Technological University», Kazan, Russia. ORCID: 0000-0003-1371-6721. E-mail: yarul.lenar@gmail.com

**I.Sh. Khabriev** — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan National Research Technological University», Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-0327-0343. E-mail: termi0@yandex.ru

**V.F. Khairutdinov** — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan National Research Technological University», Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-8137-6450. E-mail: kvener@yandex.ru

**T.R. Bilalov** — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan National Research Technological University», Kazan, Russia; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan National Research Technical University named after A.N. Tupolev-KAI», Kazan, Russia. ORCID: 0000-0001-6970-4717. E-mail: t.bilalov@yandex.ru

---

---

The results of experimental investigation of betulin solubility in pure and modified supercritical carbon dioxide in the range of temperature (313.15 — 333.15 K) and pressure (8.00—30.00 MPa) using the dynamic method are presented. It was found that in pure supercritical carbon dioxide betulin does not dissolve but only swells. The addition of 5 % ethanol as a co-solvent increases the solubility. The pressures corresponding to the first and second crossover points of ~ (7.7—8.3) MPa and ~ (27.1—27.6) MPa, respectively, are established in this work. The results of the description of the experimental data using a model based on the Peng—Robinson equation of state are presented.

**Key words:** supercritical carbon dioxide, betulin, solubility, co-solvent, equation of state.

---

---

## ACKNOWLEDGEMENT

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the state

task for the provision of public services (works) from 29.12.2022 № 075-01508-23-00 (Supercritical fluid technologies in polymer processing (FZSG-2023-0007)) using the analytical equipment of the centre of collective use «Nanomaterials and nanotechnology» FSBEU VO «KNITU».

## REFERENCES

1. Vorobyeva O.A., Malygina D.S., Grubova E.V., Melnikova N.B. // Chemistry of plant raw materials. 2019. No 4. P. 407. DOI: 10.14258/jcprm.2019045419
2. Fulda S. // Int. J. Mol. Sci. 2008. No 9. P. 1096.
3. Saeed M.E.M., Mahmoud N., Sugimoto Y., Efferth T., Abdel-Aziz H. // Frontiers in Pharmacology. 2018. No 9. P. 481. DOI: 10.3389/fphar.2018.00481
4. Tang J.J., Li J.G., Qi W., Qiu W.-W., Li P.-S., Li B.-L., Song B.-L. // J. Cell Metab. 2011. Vol. 13. Iss. 1. P. 44.
5. Hordyjewska A., Ostapiuk A., Horecka A. // J. Pre-Clinical and Clinical Research. 2018. Vol. 2. No 12. P. 72.
6. Zehra B., Ahmed A., Sarwar R., Khan A., Farooq U., Ali S.A., Al-Harrasi A. // Cancer Management and Research. 2019. No 11. P. 1667.
7. Dyachuk G.I., Yurchenko I.V., Vishnevetskaya T.P., Karlina M.V. // Bulletin of SPbGMA im I. I. Mechnikov. 2004. No 1(5). P. 142.
8. Russian Federation Patent No 2074867. Published 10.03.97. Bulletin No 7.
9. Russian Federation Patent No 2131882. Published. 20.06.99. Bulletin. No 17.
10. Mukhopadhyay M. Natural extracts using supercritical carbon dioxide. Florida: CRC Press, 2000. 339 p.
11. Popova I.Y., Sizova N.V., Vodyanik A.R. // Market BAD. 2003. No 4. C. P.20.
12. Bogolitsyn K.G. // Sverhkriticheskie Flyuidy: Teoriya i Praktika. 2007. No 1. P. 16.
13. Brovko O.S., Ivakhnov A.D., Boitsova T.A., Zhiltsov D.V. // Russ. J. Phys. Chem. B 2021. Vol. 15. P. 1273. DOI: 10.1134/S199079312108008X
14. Pokrovskii O.I., Markoliya A.A., Lepeshkin F.D., Kuvykin I.V., Parenago O.O., Gonchukov S.A. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2009. Vol. 3. P. 1165. DOI: 10.1134/S1990793109080065
15. Gumerov F.M., Khairutdinov V.F., Zaripov Z.I. // Theoretical bases of chemical technology. 2021. Vol. 55. No 3. P. 273.
16. Dohrn R., Brunner G. // Fluid Phase Equilibria. 1995. Vol. 106. No 11. P. 213.
17. Dohrn R., Peper S., José M.S. // Fluid Phase Equilibria. 2010. Vol. 288. P. 1.
18. José M.S., Fonseca J., Dohrn R., Peper S. // Fluid Phase Equilibria. 2011. Vol. 300. P. 1.
19. Bartle K.D., Klifford A.A., Jafar S.A., Shilstone G.F. // J. Phys. Phys. Chem. Ref. Data. 1991. Vol. 20. No 4. P. 713.
20. Smith R.D., Unserth H. // Separation Science and Technology. 1987. Vol. 22. P. 1065.
21. Kalikin N.N., Kurskaya M.V., Ivlev D.V., Krestyaninov M.A., Oparin R.D., Kolesnikov A.L., Budkov Y.A., Idrissi A., Kiselev M.G. // J. Molecular Liquids. 2020. Vol. 311. P. 113104.
22. Mukhopadhyay M., Rao G.V.R. // Ind. Eng. Chem. Res. 1993. № 32. P. 922.
23. Bilalov T.R., Gumerov F.M. // J. Phys. Chem. B. 2019. Vol. 13. P. 1290. DOI: 10.1134/S1990793119080025
24. Bilalov T.R., Gumerov F.M., Le Neindre B. Description and generalisation of solubility in supercritical fluids. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. Dudweiler Landstr. 99, 66123 Saarbrücken, Germany, 2018. 113 p.
25. Dohrn R., Brunner G. // Proceedings of the 3-rd Intern. Symposium on Supercritical Fluids, Strasburg (France). 1994. Vol. 1. P. 241.
26. NIH National Library of Medicine NCBI. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Betulin>