Импортозамещение в области химических и биологических технологий

УДК 547.857.4: 54.056: 543.054.2/.9 DOI: 10.25514/CHS.2025.1.28011

Мониторинг новых бинарных систем экстракции кофеина из природного сырья

А. С. Мельников[1]✉, С. А. Мещерякова[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация, e-mail: melnikus@yandex.ru

Поступила в редакцию: 22.04.2025 г.; после доработки: 21.05.2025 г.; принята в печать: 22.05.2025 г.

Аннотация – Обобщены результаты мониторинга новых бинарных систем экстракции (методом диспергирования) кофеина из природного сырья на примере листьев чая *Camellia sinesis L.* и бобов *Coffea arabica L.* Чай *(Camellia sinesis L.)* в Российской Федерации выращивают на территории Краснодарского края, поэтому модификация методик мацерации кофеина из данного сырья, безусловно, увеличит потенциальные возможности российского производства данного алкалоида. В свою очередь подобные методики как экологически более безопасные со временем смогут заменить существующие методы конденсации цианосодержащих реагентов и амидов с мочевиной (*метод Траубе*). В качестве органической фазы новых экономически более выгодных систем использовались бинарные сочетания «этилацетат/алифатический спирт» в различных соотношениях. Методикой сравнения выбрана классическая методика экстракции хлороформом. В данном исследовании в качестве второго компонента органической фазы системы экстракции проанализированы алифатические ациклические предельные спирты в разных структурных формах. В результате доказано, что новые системы экстракции позволяют более полно извлекать кофеин из природных компонентов. Модификация процесса экстракции позволит получать чистый и экологически безопасный кофеин из природного сырья, а также обеспечит экономически подходящий процесс производства кофеина для отечественного производителя.

Ключевые слова: кофеин, природное сырье, метод диспергирования, бинарные системы экстракции, коэффициент распределения, количество алкалоида.

Import substitution in the field of chemical and biological technologies

UDC 547.857.4: 54.056: 543.054.2/.9 DOI: 10.25514/CHS.2025.1.28011

Monitoring of new binary systems for caffeine extraction from natural raw materials

Alexander S. Melnikov✉, and Svetlana A. Meshcheryakova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation, e-mail: melnikus@yandex.ru

Received: April 22, 2025; Revised: May 21, 2025; Accepted: May 22, 2025

Abstract – The article summarizes the results of monitoring new binary systems for caffeine extraction (dispersion method) from natural raw materials using Camellia sinesis L. leaves and Coffea arabica L. beans as an example. Tea (Camellia sinesis L.) in the Russian Federation is grown in the Krasnodar region, so modification of methods of caffeine maceration from this raw material will certainly increase the potential of Russian production of this alkaloid. In turn, such methods, as more environmentally friendly, will eventually be able to replace the existing methods of condensation of cyanide-containing reagents and amides with urea (Traube method). Binary combinations of "ethyl acetate/aliphatic alcohol" in various ratios were used as the organic phase of the new, more economically advantageous systems, and the classical chloroform extraction method was chosen as the comparison method. In this research, the aliphatic acyclic saturated alcohols in different structural forms were analyzed as the second component of the organic phase of the extraction system. As a result, it has been proven that new extraction systems allow for a more complete extraction of caffeine from natural components. Modification of the extraction process will produce pure and environmentally friendly caffeine from natural raw materials, and will provide an economically suitable caffeine production process for the domestic producer.
Keywords: caffeine, natural raw materials, dispersion method, binary extraction systems, distribution coefficient, alkaloid quantity.

ВВЕДЕНИЕ

Методы концентрирования и выделения различных органических соединений известны со времен появления одной из ветвей натурфилософии - «алхимии» [1]. Однако, на данном этапе развития науки и техники наблюдается постоянное совершенствование различных методик и технологий данной части инструментальных методов органической химии. Органические вещества, проявляющие биологическую активность, чаще всего содержатся в природных компонентах, для которых применение высокотемпературных, ультразвуковых и иных методов концентрирования и выделения неизбежно приводит к деструктуризации [2]. Наиболее эффективным и безопасным методом извлечения веществ из природного сырья является метод жидкостной экстракции путем диспергирования [3]. Экстракционные системы *вода – органическая фаза* используются для концентрирования и выделения органических веществ различной природы [4–6], при этом органическая фаза должна соответствовать основным классическим принципам: высокая степень извлечения, малая растворимость в сопутствующей фазе, химическая инертность по отношению к компонентам экстракционной станции [7]. Органическая фаза подобных бинарных систем подбирается эмпирически и по принципу *non-singula*.

Кофеин, как известно, является алкалоидом ксантиновой группы, который проявляет широкий спектр биологической активности [8]. Выделение данного алкалоида из природных компонентов является достаточно актуальной задачей органической [9], медицинской [10], фармацевтической [11], физической и аналитической составляющих химической науки [12].

Анализ качественных и количественных данных исследований в этой области показал, что наиболее распространенным экстрагентом для кофеина является хлороформ [13, 14]. Также отмечается возможность использования дихлорметана [15], систем алкилгалогенид–спирт [16], в различных условиях [17]. Для бинарных органических фаз содержащих систему

«этилацетат/алифатический спирт» данные о параметрах процесса экстракции (коэффициентах распределения и выходах извлечения кофеина) достаточно фрагментарны или отсутствуют вовсе.

Таким образом, мониторинг параметров экстракции кофеина для данной группы экстрагентов представляет значительный интерес для органической химии и открывает широкий спектр возможных практических применений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве природного сырья в исследовании использовали: листья *Camellia sinesis* L. сорта Улун (*Bigelow Tea Company, США*), содержание кофеина в котором составляет 5% мас.; бобы *Coffea arabica* L. сорта Арабика (*ООО «Лалибела Кофе», Россия*), содержание кофеина 1,5–2,5% мас.).

Все экстрагенты коммерчески доступны и предварительно обезвожены. Обезвоживание проводили четыре раза, с расчетом среднего содержания воды после обезвоживания. В исследовании использовали: хлороформ (чда) (*Экос-1, Россия*); этилацетат (чда) (*Экос-1, Россия*); этанол абсолютированный, ч.д.а. (*neoFroxx GmbH, Германия*); пропан-1-ол р.А. (*neoFroxx GmbH, Германия*); изопропиловый спирт/пропан-2-ол (хч) (*Экос-1, Россия*); бутиловый спирт/бутан-1-ол (чда) (*Экос-1, Россия*); изоамиловый спирт/3-Метил-бутан-1-ол (чда) (*Экос-1, Россия*); бутан-2-ол, (хч) (*Scharlab, Испания*), трет-бутанол/2-метилпропан-2-ол (хч) (*Merck KGaA, Германия*).

Физико-химические свойства используемых экстрагентов представлены в таблице 1.

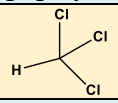
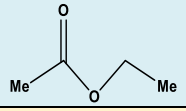
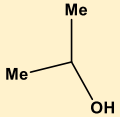
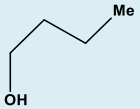
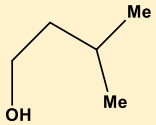
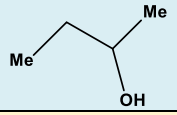
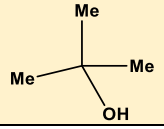
Экстракцию осуществляли из 400 мл водного настоя, полученного методом кипячения измельченного исходного природного сырья. Кипячение проводили в течение 1,5 ч при комнатной температуре и стандартном атмосферном давлении. Сопутствующие танины осаждали 10% раствором гидроксида бария после остывания водного настоя до комнатной температуры. Фильтрование проводили под вакуумом на фильтре с размером пор 16–40 мкм. Фильтрат помещали в делительную воронку объемом 1 л, порционно добавляли экстрагирующую смесь, отделяя органический слой методом декантации. Экстрагент отгоняли на ротационном испарителе TAISITE R1050 (*Taisite, КНР*). Перекристаллизацию кофеина проводили из *aqua purificata*, с последующей сушкой в сушильном шкафу ШСвЛ-80 (*АО «ГРПЗ», Россия*) при температуре 55°С. Очищенный кофеин взвешивали на аналитических весах ViBRA (*Shinko Denshi, Япония*). Идентификацию кофеина проводили согласно [19].

Экономический эффект рассчитывали по средней цене за 1 л экстрагента по данным трех наиболее топовых сайтов продажи химических реактивов (https://chem-ex.ru/, https://chimmed.ru/, https://www.krezol.ru/) в поисковой системе Яндекс (Яндекс, Россия).

Бинарные экстракционные смеси этилацетат/алифатический спирт готовили в шести мольных соотношениях (подобрано эмпирически): 1:1, 1:2, 1:3, 2:3, 3:1, 4:1.

Таблица1. Базовые физико-химические свойства экстрагентов

Table 1. Basic physical and chemical properties of extractants

№ п/п	*Название экстрагента	[2]*Структурная формула	[3]*Температура кипения, °C	[3]*Температура замерзания, °C	[4]*Содержание воды на 1 л, %	[5]*Плотность, г/мл 20°C
1.	Хлороформ		61,20	-63,50	0,063 [0,050-0,080]	1,471–1,483
2.	Этилацетат		77,10	-83,60	0,074 [0,060-0,090]	0,898–0,900
3.	Этанол		78,39	-114,15	0,096 [0,080-0,110]	0,789–0,791
4.	Пропан-1-ол		97,40	-89,50	0,101 [0,090-0,120]	0,800–0,803
5.	Пропан-2-ол (изопропиловый спирт)		82,40	-90,00	0,099 [0,080-0,110]	0,785–0,786
6.	Бутан-1-ол (*н*-бутиловый спирт)		117,00	-115,67	0,085 [0,070-0,100]	0,810–0,816
7.	3-метил-бутан-1-ол (изоамиловый спирт)		130,00	-117,00	0,079 [0,060-0,090]	0,812–0,819
8.	Бутан-2-ол (*втор*-бутиловый спирт)		99,50	-115,00	0,092 [0,080-0,110]	0,808–0,811
9.	2-метилпропан-2-ол (*трет*-бутиловый спирт)		82,20	-25,70	0,265 [0,250-0,280]	0,789–0,792

Примечание: * – значения даны согласно [18], [2]* – дано согласно документации поставщика, [3]* – рассчитано после обезвоживания (прокаленный $CaCl_2$) и последующей фильтрации (данные представлены в виде MD [95% CI]), [4]* – дана, согласно системе ИЮПАК, Ме–группа (–CH_3), [5]* – определено ареометром АНТ-2 990-1070 (*АО «ГосНИИхиманалит», Россия*).

Оценку экстракционных характеристик проводили с помощью расчета логарифма (lgD) коэффициента распределения (согласно алгоритму [20], для этанола и изопропанола вводили дополнительный коэффициент, учитывающий их растворимость в воде) и оценки выхода (h_x) целевого кофеина. Показатель коэффициента экстракции определяли, используя чистый безводный кофеин (*HiMedia Laboratories, Индия*). Значение pH поддерживали на постоянном уровне используя аммиачный буфер, поскольку экстракция кофеина лучше протекает в слабощелочной среде [21]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием лицензионной программы StatTech v. 4.7.2 (*ООО «Статтех», Россия*). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Критерии Краскела-Уоллиса и Данна с поправкой Холма (p) использовали для оценки достоверности и репрезентативности характеристик. Для средних показателей дополнительно рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% CI) по методу Клоппера-Пирсона, с использованием онлайн-сервиса Learnabout Electronics (*Eric Coates MA BSc, Соединенное Королевство*). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования провели анализ экономической выгоды модифицированной методики экстракции. Результаты представлены в таблице 2. В качестве контроля выбрана цена за 1 л хлороформа.

Таблица 2. Средние показатели цены за 1 л исследуемых экстрагентов
Table 2. Average prices for 1 liter of the extractants

№ п/п	Система экстракции	Средняя цена за 1 л, руб. [95% CI]	Среднее значение изменения цены относительно контроля, контроль ±%
1.	Хлороформ (контроль)	1089 [694,24-1483,76]	X
2.	Этилацетат/этанол	960 [921,94-998,06]	***X-11,85***
3.	Этилацетат/пропан-1-ол	529 [503,36-554,64]	***X-51,42***
4.	Этилацетат/пропан-2-ол	437 [408,88-465,12]	***X-59,87***
5.	Этилацетат/ бутан-1-ол	1385 [1108,44-1661,56]	X+27,18
6.	Этилацетат/3-метил-бутан-1-ол	855 [802,03-907,97]	***X-21,47***
7.	Этилацетат/ бутан-2-ол	1238 [981,32-1494,68]	X+13,68
8.	Этилацетат/2-метилпропан-2-ол	969 [928,46-1009,54]	***X-11,02***

Примечание: красная маркировка – экономический эффект >50% в сравнении с контролем; фиолетовая маркировка экономический эффект <25 % в сравнении с контролем.

Анализ данных таблицы 1 демонстрирует наиболее выраженный положительный экономический эффект для систем 3, 4, 6 (цена ниже на 51,42%; 59,87% и 21,47% соответственно). Заметим, что предложенные экстрагирующие системы 2 и 8, также более выгодны в сравнении с классической системой. Таким образом, большинство выбранных нами экстрагирующих смесей имеют эффект *commodus* как экономически более практичные.

На втором этапе исследования нами изучен экстрагирующий эффект по логарифмическому показателю коэффициента распределения. Результаты данного анализа для исследуемых систем экстрагентов представлены на рисунке 1.

Согласно анализу рисунка 1 можно выделить несколько наиболее эффективных мольных соотношений в исследуемых экстрагирующих системах, относительно классической системы хлороформа по логарифмическому показателю коэффициента распределения. Таким образом, для системы этилацетат/этанол оптимальное соотношение для максимального усиления экстрагирующей способности составило 4:1 (по величине среднего логарифмического показателя коэффициента распределения -0,1784 [(-0,1774)-(-0,1796)] *vs* 0,1622 [0,1611-0,1632]); этилацетат/пропан-1-ол – соотношение 2:3 (-0,1784 [(-0,1774)-(-0,1796)] *vs* 0,1932 [0,1920-0,1943]); этилацетат/пропан-2-ол – соотношения 4:1 и 2:3 (-0,1784 [(-0,1774)-(-0,1796)] *vs* 0,1754 [0,1740-0,1768] и 0,1662 [0,1650-0,1674]); этилацетат/ бутан-1-ол – соотношения 4:1 и 2:3 (-0,1784 [(-0,1774)-(-0,1796)] *vs* 0,1684 [0,1669-0,1697] и 0,1782 [0,1770-0,1794]); этилацетат/3-метил-бутан-1-ол – соотношение 4:1 (-0,1784 [(-0,1774)-(-0,1796)] *vs* 0,1358 [0,1342-0,1375]); этилацетат/ бутан-2-ол – соотношения 4:1 и 2:3 (-0,1784 [(-0,1774)-(-0,1796)] *vs* 0,1450 [0,1438-0,1462] и 0,1624 [0,1611-0,1637]); этилацетат/2-метилпропан-2-ол – соотношение 3:1 и 4:1 (-0,1784 [(-0,1774)-(-0,1796)] *vs* 0,0828 [0,0816-0,1840] и 0,1084 [0,1073-0,1095]).

Заметим, что наши данные исследования коэффициентов распределения коррелируются с показателями других исследователей [23], однако, в отличие от полученных нами параметров, ими не учитывается экономический эффект и в качестве первого компонента бинарных смесей рассматривается только хлороформ.

Таким образом, в ходе исследования экономического эффекта и коэффициентов распределения было выбрано 7 бинарных смесей, для определения количества извлекаемого кофеина из природного сырья (*Camellia sinesis* L. и *Coffea arabica* L.): этилацетат/этанол (4:1) – система I; этилацетат/пропан-1-ол (2:3) – система II; этилацетат/пропан-2-ол (2:3 и 4:1) – системы III, IV; этилацетат/3-метил-бутан-1-ол (2:3) – система V; этилацетат/2-метилпропан-2-ол (3:1и 4:1) – системы VI, VII.

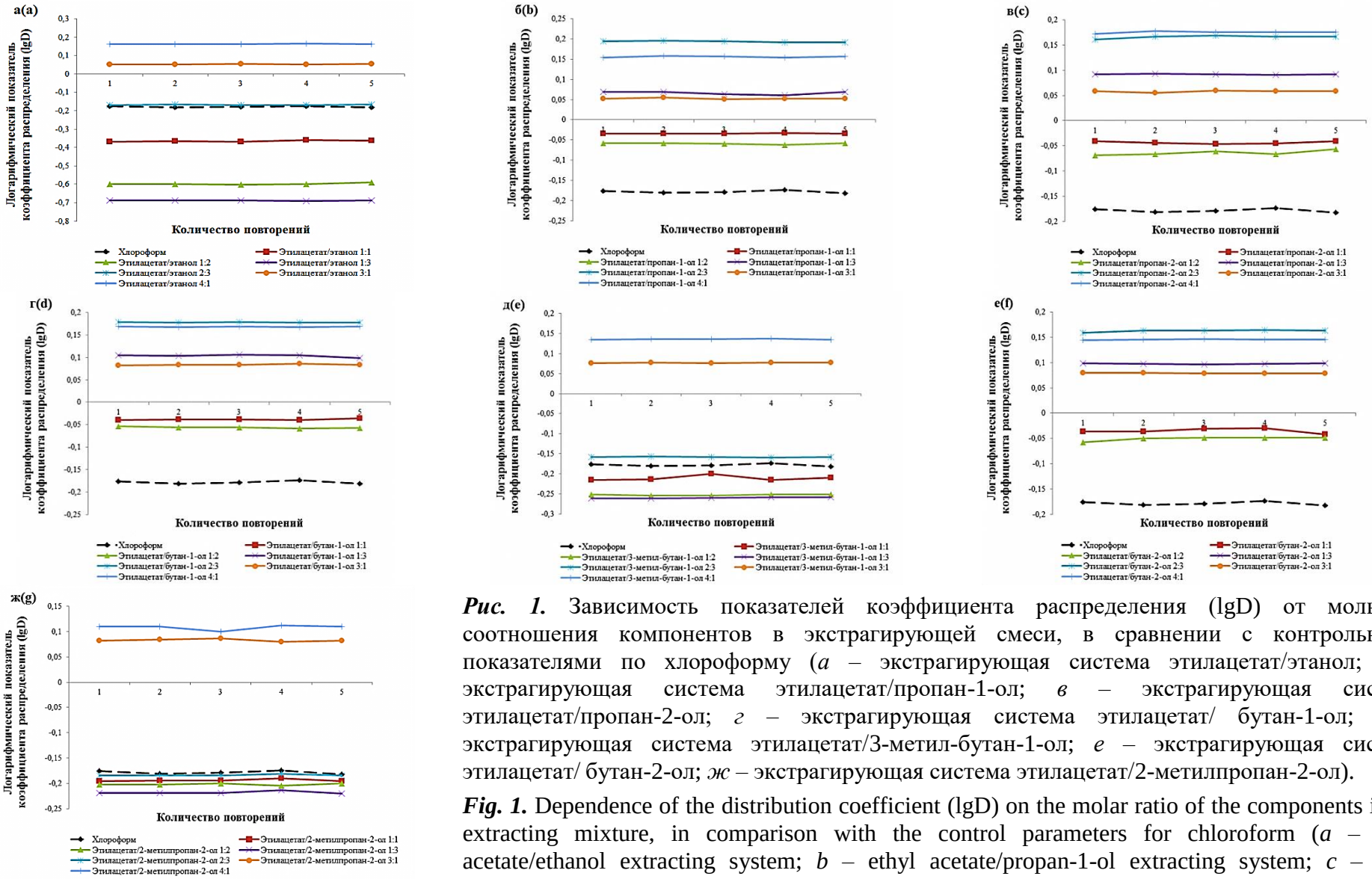


Рис. 1. Зависимость показателей коэффициента распределения (lgD) от мольного соотношения компонентов в экстрагирующей смеси, в сравнении с контрольными показателями по хлороформу (*а* – экстрагирующая система этилацетат/этанол; *б* – экстрагирующая система этилацетат/пропан-1-ол; *в* – экстрагирующая система этилацетат/пропан-2-ол; *г* – экстрагирующая система этилацетат/ бутан-1-ол; *д* – экстрагирующая система этилацетат/3-метил-бутан-1-ол; *е* – экстрагирующая система этилацетат/ бутан-2-ол; *ж* – экстрагирующая система этилацетат/2-метилпропан-2-ол).

Fig. 1. Dependence of the distribution coefficient (lgD) on the molar ratio of the components in the extracting mixture, in comparison with the control parameters for chloroform (*a* – ethyl acetate/ethanol extracting system; *b* – ethyl acetate/propan-1-ol extracting system; *c* – ethyl acetate/propan-2-ol extracting system; *d* – ethyl acetate/butan-1-ol extracting system; *e* – ethyl acetate/3-methyl-butan-1-ol extracting system; *f* – ethyl acetate/butan-2-ol extracting system; *g* – ethyl acetate/2-methylpropan-2-ol extracting system).

Результаты исследования количества кофеина представлены в таблице 3. Экстракцию проводили в трех повторностях.

Таблица 3. Показатели среднего количества, экстрагируемого кофеина при использовании различных систем экстракции

Table 3. Average amounts of caffeine extracted using different extraction systems

Экстрагирующая система	Среднее содержание кофеина на 1г сухого продукта после перекристаллизации, мг [95 CI %]	Выход продукта после перекристаллизации, % [95 CI %]
Camellia sinesis L.		
Система I	17,35 [14,82-19,89]*	34,70 [32,27-37,13] *
Система II	***36,32*** [33,74-38,90]*	***72,64*** [70,21-75,07] *
Система III	***38,92*** [36,34-41,50]*	***77,84*** [75,41-80,27] *
Система IV	***45,88*** [43,22-48,53]*	***91,76*** [89,33-94,19] *
Система V	***31,21*** [28,63-33,79]*	***62,42*** [59,99-64,85]*
Система VI	19,19 [16,66-21,72]*	39,80 [37,37-42,23]*
Система VII	22,44 [19,81-25,07]*	44,88 [42,45-47,31]*
Контроль (хлороформ)	***35,18*** [32,60-37,76]	***70,36*** [67,93-72,79]
Coffea arabica L.		
Система I	5,03 [4,79-5,27]*	25,15 [24,91-25,39]*
Система II	***12,09*** [11,82-12,36]*	***60,45*** [58,16-62,74]*
Система III	***14,02*** [13,57-14,47]*	***70,10*** [67,71-72,39]*
Система IV	***19,10*** [18,70-19,50]*	***95,50*** [93,21-97,79]*
Система V	6,76 [6,36-7,16]*	13,52 [11,26-15,78]*
Система VI	3,23 [2,99-3,47]*	6,46 [4,70-8,22]*
Система VII	***11,19*** [10,95-11,43]*	***55,95*** [53,79-58,11]*
Контроль (хлороформ)	***13,07*** [12,81-13,35]	***65,35*** [62,94-67,76]

Примечание: Вертикальные различия между значениями статистически значимые (*$p<0.05$, в сравнении с контролем). Фиолетовой маркировкой отмечены показатели контрольной системы, красная маркировка показывает системы, превосходящие контрольные показатели, синяя маркировка показывает системы близкие по значению к контролю.

Данные таблицы 3 четко свидетельствуют о лучшем извлечении кофеина из природного сырья с использованием систем II, III, IV для *Camellia sinesis* L. в сравнении с классической системой экстракции и систем III и IV для *Coffea arabica* L. Стоит отметить, что система V проявляет близкие к контролю значения (31,21 [28,63-33,79] мг в сравнении с 35,18 [32,60-37,76] мг для контроля) при извлечении кофеина из листьев *Camellia sinesis* L. Для процесса извлечения из бобов *Coffea arabica* L. такими системами являются системы II и VII (12,09 [11,82-12,36] мг и 11,19 [10,95-11,43] мг в сравнении с 35,18 [32,60-37,76] мг для контроля).

В ходе исследования выявлены экономически более выгодные бинарные экстрагирующие системы, которые позволяют более полно извлекать кофеин из природных источников в процессе экстракции.

Ограничения исследования

Заметим, что для внедрения подобных бинарных систем в масштабный процесс получения кофеина на базах отечественных компаний необходимо более детальные исследования технологических характеристик процесса, что в свою очередь открывает возможность исследований в области органического синтеза и химической технологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении можно отметить, что кофеин, будучи мощным стимулятором, широко используется в напитках, лекарствах и косметических средствах. Однако его извлечение требует эффективных и экологически безопасных методов.

Существуют различные методы экстракции кофеина, включая использование органических растворителей, сверхкритических флюидов и воды. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки, влияющие на эффективность, стоимость и экологичность процесса. Традиционно, органические растворители (дихлорметан, хлороформ и пр.), использовались для экстракции кофеина из природных компонентов, но в связи с проблемами токсичности и воздействия на окружающую среду, все больше внимания уделяется более экологичным альтернативам.

Исследование бинарных экстрагирующих систем, содержащих экологичные органические растворители, открывает широкие перспективы анализа процессов экстракции в органической химии, а также будет способствовать получению экологически безопасного кофеина из природного сырья, и со временем обеспечит экономически подходящий процесс производства кофеина для отечественного производителя.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS:
The authors declare no conflict of interests.

Список литературы:

1. Черномор Е. А., Зацепина А. А., Ненахов И. Г. (2021). История жизни Парацельса - швейцарского алхимика, врача, философа и основателя ятрохимии. *Молодежный инновационный вестник, 10*(S2), 211–213.
2. Злотин С. Г., Егорова К. С., Анаников В. П., Акулов А.А., Вараксин М.В., Чупахин О.Н. и др. (2023). Парадигма зеленой химии в современном органическом синтезе. *Успехи химии, 92*(12), RCR5104.
3. Кармишин А. М., Елеев Ю. А., Глухан Е. Н., Абашкин И.А., Кондратьев В.Б., Кучинский Е.В. и др. (2023). О кинетике экстракции из растительного сырьяи оптимальном времени экстракции. *Химия и технология органических веществ, 3*(27), 36–53.
4. Платонов Б. Г., Валентинов Г. Т., Сухих В. В., Дунаев В. А., Волочаева М. В. (2021). Химический состав н-гексанового экстракта травы чабреца (тимьяна ползучего)

(Thymusserpylluml., семейство яснотковые - Lamiaceae). *Вестник новых медицинских технологий*, *15*(5), 54–63. https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-5-3-2.
5. Мишина Н. М., Зыкова И. В. (2024). К вопросу об условиях экстракции гуминовых кислот из сапропелей с высокой долей органического вещества. *Вестник молодых ученых Санкт-Петербургского государственного университета технологии и дизайна*, (3), 3–8.
6. Хабиева Н. А., Люст Е. Н., Тимерзянов М. И. (2024). Разработка методик изолирования карбамазепина из биологических объектов. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*, *23*(1), 214–222. https://doi.org/10.37903/vsgma.2024.1.28
7. Коренман И.М. (1977) Экстракция в анализе органических веществ. М.: *Химия*. 200 с.
8. Бондарева Е. А., Решетников Д. В., Бурова Л. Г., Патрушев С.С., Захарова Л.Н., Евстропов А.Н. и др.(2023) Изучение антибактериальных свойств новых производных кофеина в отношении условно-патогенных бактерий in vitro. *Journal of Siberian Medical Sciences*, *7*(1), 45–52. https://doi.org/10.31549/2542-1174-2023-7-1-45-52.
9. Kadhim A., Betti N., H. A. Al-Bahrani Al-Ghezi M.K.S., Gaaz T., Kadhum A.H. et al. (2021). A mini review on corrosion, inhibitors and mechanism types of mild steel inhibition in an acidic environment. *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*, *10*(3), 861–884. https://doi.org/10.17675/2305-6894-2021-10-3-2
10. Gardiner C., Weakley J., Burke L.M., Roach G.D., Sargent C., Maniar N. et al. (2023). The effect of caffeine on subsequent sleep: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.*, 69:101764. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2023.101764.
11. Kochman,J., Jakubczyk K., Antoniewicz J., Mruk H., Janda K. (2020). Health Benefits and Chemical Composition of Matcha Green Tea: A Review. *Molecules*, *26*(1), 85. https://doi.org/10.3390/molecules26010085
12. Тиньков О. В., Григорьев В. Ю., Григорьева Л. Д. (2020). QSPR анализ способности индивидуальных авермектинов к биоконцентрированию. *Химическая безопасность*. *4*(2), 8–23. https://doi.org/10.25514/CHS.2020.2.18001.
13. Нилова Л. П., Малютенкова С. М., Тверской В. Р., Мухутдинов Р. Р. (2024). Кофе: содержание кофеина и Антиоксидантная активность на разных этапах экстрагирования. *Вестник КрасГАУ*, *10*(211), 192–199. https://doi.org/10.36718/1819-4036-2024-10-192-199.
14. Caracostea L. M., Sîrbu R., Buşuricu F. (2021) Determination of Caffeine Content in Arabica and Robusta Green Coffee of Indian Origin. *European Journal of Natural Sciences and Medicine*, *4*(1), 67–77. https://doi.org/10.26417/425qba31z.
15. Teeuwen H.W., Elbers E.L., J.M. van Rossum (1991). Rapid and sensitive gas-chromatographic determination of caffeine in blood plasma, saliva, and xanthine beverages. *Mol. Biol. Rep*, *15*(1), 1–7.
16. Пивовар М. Л., Жебентяев А. И. (2008). Определение количественных характеристик экстракции производных ксантина различными органическими растворителями. *Вестник фармации*, *4*(42), 64–71.
17. Минаков Д. В., Саврасов Е. С., Базарнова Н. Г., Тихонов С.Л., Егорова Е.Ю. (2024). Экстракция биологически активных соединений Cordyceps militaris в условиях ультразвукового воздействия. *Химия растительного сырья*, (2), 355–364. https://doi.org/10.14258/jcprm.20240214209.
18. Гороновский И.Т., Назаренко Ю.П., Некряч Е.Ф. (1987) Краткий справочник по химии. Киев.: *НАУКОВА ДУМКА*, 480 с..
19. Фармакопея. Издание XV. 2. Фармацевтические субстанции/ 2.1. Фармацевтические субстанции синтетического происхождения/ Кофеин. https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/2/2-1/kofein/?sphrase_id=331469 (дата обращения 12.04.2025).
20. Коренман Я. И. (2010). Экстракция органических соединений: общие закономерности применение в анализе. *Журн. аналит. Химии*, *57*(10), 1064–1071.
21. Бехтерев В. Н. (2020). Экстракционное вымораживание кофеина из водных растворов в условиях действия поля центробежных сил. *Журн. аналит. Химии*, *75*(9), 771–776.

22. Харькова О. А., Гржибовский А. М. (2014). Сравнение двух несвязанных выборок с использованием пакета статистических программ STATA: непараметрические критерии. *Экология человека*, (4), 60–64.
23. Пивовар М.Л., Жебентяев А.И. (2010). Изучение экстракции метилпроизводных ксантина бинарными смесями органических растворителей. *Вестник фармации*, *1*(47), 25–33.

References:

1. Chernomor, E. A., Zatsepina, A. A. & Nenakhov, I. G. (2021). The life story of Paracelsus - a Swiss alchemist, physician, philosopher and founder of iatrochemistry. Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik, *10*(S2), 211–213. (in Russ.)
2. Zlotin, S. G., Egorova, K. S., Ananikov, V. P., Akulov, A. A., Varaksin, M. V., Chupakhin, O. N. …& Zolotukhina A.V. (2023). The green chemistry paradigm in modern organic synthesis. *Russian Chemical Reviews*, *92*(12), RCR5104. (in Russ.)
3. Karmishin, A. M., Eleev, Yu. A., Glukhan, E. N., Abashkin, I. A., Kondratiev, V. B., Kuchinsky, E. V. … & Kutkin A.V. (2023). On the kinetics of extraction from plant materials and the optimal extraction time. *Chemistry and Technology of Organic Substances*, *3*(27), 36–53. (in Russ.)
4. Platonov, B. G., Valentinov, G. T., Sukhikh, V. V., Dunaev, V. A. & Volochaeva, M. V. (2021). Chemical composition of n-hexane extract of thyme herb (Thymus serpylluml., Lamiaceae family). *Journal of new medical technologies*, *15*(5), 54–63. https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-5-3-2. (in Russ.)
5. Mishina, N. M. & Zykova, I. V. (2024). On the conditions of extraction of humic acids from sapropels with a high proportion of organic matter. Vestnik molodykh uchenykh Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta tekhnologii i dizayna, (3), 3–8. (in Russ.)
6. Khabieva, N. A., Lyust E. N.& Timerzyanov, M. I. (2024) Development of methods for isolating carbamazepine from biological objects. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*, *23*(1), 214–222. https://doi.org/10.37903/vsgma.2024.1.28. (in Russ.)
7. Korenman, I. M. (1977) Extraction in the analysis of organic substances. Moscow: *Chemistry*. 200 p.
8. Bondareva, E. A., Reshetnikov ,D. V., Burova, L. G., Patrushev, S. S., Zakharova, L. N., Evstropov, A. N. …& Shul′ts E. E. (2023). Study of antibacterial properties of new caffeine derivatives against opportunistic bacteria in vitro. *Journal of Siberian Medical Sciences*, *7*(1), 45–52. https://doi.org/10.31549/2542-1174-2023-7-1-45-52.
9. Kadhim, A., Betti, N., H. A. Al-Bahrani, Al-Ghezi, M. K. S., Gaaz, T., Kadhum, A. H. …& Alamiery, A. (2021). A mini review on corrosion, inhibitors and mechanism types of mild steel inhibition in an acidic environment. *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*, *10*(3), 861–884. https://doi.org/10.17675/2305-6894-2021-10-3-2.
10. Gardiner, C, Weakley, J, Burke, LM, Roach, GD, Sargent, C, Maniar, N. …& Halson, S.L. (2023). The effect of caffeine on subsequent sleep: A systematic review and meta-analysis, *Sleep Med Rev*.;69:101764. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2023.101764.
11. Kochman, J., Jakubczyk, K., Antoniewicz, J., Mruk, H. & Janda, K. (2020) Health Benefits and Chemical Composition of Matcha Green Tea: A Review. *Molecules*, *26*(1), 85. https://doi.org/10.3390/molecules26010085.
12. Tinkov, O. V., Grigoriev, V. Yu. & Grigorieva, L. D. (2020). QSPR analysis of the bioconcentration ability of individual avermectins. *Khimicheskaya Bezopasnost' = Chemical Safety Science*, *4*(2), 8–23. https://doi.org/10.25514/CHS.2020.2.18001 (in Russ.)
13. Nilova, L. P., Malyutenkova, S. M., Tverskoy, V. R. & Mukhutdinov, R. R. (2024). Coffee: Caffeine Content and Antioxidant Activity at Different Extraction Stages. *Vestnik KrasGAU*, *10*(211), 192–199. https://doi.org/10.36718/1819-4036-2024-10-192-199. (in Russ.)

14. Caracostea, L. M., Sîrbu, R. & Buşuricu, F. (2021). Determination of Caffeine Content in Arabica and Robusta Green Coffee of Indian Origin. *European Journal of Natural Sciences and Medicine*, *4*(1), 67–77. https://doi.org/10.26417/425qba31z.
15. Teeuwen, H.W., Elbers E.L. & J.M. van Rossum (1991). Rapid and sensitive gas-chromatographic determination of caffeine in blood plasma, saliva, and xanthine beverages. *Mol. Biol. Rep*, *15*(1), 1–7.
16. Pivovar, M. L. & Zhebentyaev, A. I. (2008). Determination of quantitative characteristics of xanthine derivatives extraction with various organic solvents. *Vestnik farmatsii*, *4*(42), 64–71. (in Russ.)
17. Minakov, D. V., Savrasov, E. S., Bazarnova, N. G., Tikhonov, S. L. & Egorova, E. Yu. (2024) Extraction of biologically active compounds of Cordyceps militaris under ultrasound exposure. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, (2), 355–364. https://doi.org/10.14258/jcprm.20240214209. (in Russ.)
18. Goronovsky, I. T., Nazarenko, Yu. P. & Nekryach, E. F. (1987). Brief Handbook of Chemistry. Kyiv.: *NAUKOVA DUMKA*, 480 p.
19. Pharmacopoeia. Edition XV. 2. Pharmaceutical substances / 2.1. Pharmaceutical substances of synthetic origin / Caffeine. https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/2/2-1/kofein/?sphrase_id=331469 (date of access 12.04.2025).
20. Korenman, Ya. I. (2010) Extraction of organic compounds: general patterns of application in analysis. *J. Analyt. Chemistry*, 57(10), 1064–1071.
21. Bekhterev, V. N. (2020). Extraction freezing of caffeine from aqueous solutions under the action of a centrifugal force field. *J. Analyt. Chemistry*, *75*(9), 771–776.
22. Kharkova, O. A. & Grzhibovsky, A. M. (2014). Comparison of two unrelated samples using the STATA statistical software package: nonparametric criteria. *Human Ecology*, (4), 60–64.
23. Pivovar, M. L. & Zhebentyaev, A. I. (2010). Study of the extraction of methyl xanthine derivatives by binary mixtures organic solvents. *Vestnik farmatsii*, *1*(47), 25–33. (in Russ.).