



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2013 00199**

(22) Data de depozit: **05/03/2013**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/11/2018** BOPI nr. **11/2018**

(41) Data publicării cererii:  
**30/10/2014** BOPI nr. **10/2014**

(73) Titular:

• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU  
CHIMIE ȘI PETROCHIMIE - ICECHIM,  
SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR.202,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:

• **SÂRBU ANDREI, STR.VALEA OLTULUI  
NR.16, BL. A 28, SC.C, ET.2, AP.37,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **IANCU STELA, STR.CLUJ NR.81, BL.9,  
SC.C, ET.5, AP. 95, SECTOR 1,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **DULDNER MONICA-MIRELA,  
CALEA MOȘILOR NR.262, BL.8, SC.B,  
ET.7, AP.53, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B,  
RO;**  
• **APOSTOL STELUȚA, STR.NOVACI  
NR.10, BL.P 60, SC.4, AP.92, SECTOR 5,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **DIMA ȘTEFAN OVIDIU, STR. ODOBEȘTI  
NR.5 B, BL.M 7 B, SC.B, AP.72, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **IONESCU ELENA,  
STR. ȘTEFAN CEL MARE NR. 60,  
PIATRA-NEAMȚ, NT, RO;**  
• **AVRAMESCU SORIN MARIUS,  
STR. NICOLAE FILIMON NR. 30, BL. 17,  
SC. 1, AP. 17, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,  
RO;**  
• **UDREA ION, INTRAREA VASILE PĂUN  
NR.5, ET. 5, AP.12, SECTOR 5,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **GÂREA SORINA ALEXANDRA,  
STR. PRAȘILEI NR. 8, SECTOR 4,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **SANDU TEODOR, STR. PARÂNGULUI  
NR. 43A, ET. 1, AP. 4, SECTOR 1,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **SÂRBU LILIANA, STR.VALEA OLTULUI  
NR.16, BL.A 28, SC.C, AP.37, SECTOR 6,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **FLOREA ANA MIHAELA, STR. GRIVIȚEI  
NR. 4, BL. 2, AP. 1, SC. A, PARTER,  
BĂILE GOVORA, VL, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**CN 102746527 A**

(54) **PERLE POLIMERICE IMPRENTATE MOLECULAR  
PENTRU EXTRAȚIA SELECTIVĂ A HIPERICINEI  
DIN FITOEXTRACTE**



# RO 129825 B1

1 Prezenta invenție se referă la obținerea unor perle polimerice impregnate molecular  
2 pentru extracția selectivă a hipericinei din fitoextracte, cu aplicație în obținerea de  
3 fitopreparate cu concentrație mărită de hipericină și deci cu bioactivitate superioară.

4 Extracția selectivă a hipericinei din fitoextracte are ca scop obținerea unor  
5 fitopreparate cu bioactivitate superioară, știut fiind că hipericina are activitate antidepresivă,  
6 antivirală și este utilizată în fototerapia cancerului de piele.

7 Se cunosc mai multe metode de separare a hipericinei din fitoextracte, precum  
8 fitoextractele de sunătoare:

9 1. O posibilitate de separare a hipericinei din fitoextracte o reprezintă cromatografia  
10 lichidă de înaltă performanță (HPLC) pe geluri polimerice. Metoda are dezavantajul că are  
11 o productivitate foarte mică, din care cauză se folosește în special în scopuri analitice  
12 [**Dagmar Sterbova, Borivoj Klejdus, Eva Kramarova și Vlastimil Kuban, Stanoveno**  
13 **hypericinu in vitro v tkanovych kulturach hypericum perforatum pomoci vysokocuinne**  
14 **kapalinove chromatografie, Chem. Listy 96, 202-205 (2002)**].

15 2. O altă posibilitate de separare a hipericinei din fitoextracte, în scopul obținerii de  
16 fitopreparate cu concentrație mărită în hipericină, o reprezintă extracția în fază solidă,  
17 folosind rășini macroporoase adsorbitive. Metoda are dezavantajul că, datorită lipsei de  
18 selectivitate a centrilor de adsorbție, creșterea în concentrație a hipericinei este mică. În  
19 același timp, în paralel cu creșterea concentrației în hipericină, se înregistrează creșterea  
20 concentrației și a altor componente din fitoextract, unii cu efecte nule sau nedorite în  
21 aplicațiile fitopreparatelor [**Wang Xiaoju, Zhang Liwei, Separation Technique for**  
22 **Hypericin from Hypericum perforatum, Journal of Shanxi University (Natural Science**  
23 **Edition), 2005-01**].

24 3. O altă metodă pentru separarea hipericinei din fitoextracte, în scopul obținerii de  
25 fitopreparate cu concentrație mărită în hipericină o reprezintă extracția în fază solidă, folosind  
26 granule de polimeri impregnate molecular obținute prin polimerizare, cu capacitate de  
27 recunoaștere moleculară. Metoda are dezavantajul că inițial conduce la obținerea unui  
28 polimer bloc, care este concasat și măcinat cu dificultate și apoi sitat, iar fracția utilă (sub 70  
29 μm) care poate fi aplicată la extracție reprezintă sub 15% din masa totală a blocului. În plus,  
30 în cursul operațiilor de concasare și măcinare, mulți din centrii specifici de recunoaștere  
31 moleculară sunt distruși și, ca urmare, capacitatea de concentrare a hipericinei este  
32 diminuată [**L. Yang, Study On The Separation And Purification Of Hypericin From The**  
33 **Extracts Of Hypericum Perforatum L. Masterthesis, 2009-10-23,**  
34 **<http://www.globethesis.com/?t=2144360272463638>**]. În documentul **CN102746527A**, se  
35 dezvăluie și obținerea unei membrane pe bază de poli-acrilonitril, prin inversie de fază,  
36 impregnată molecular cu un insecticid sistemic.

37 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea perlelor polimerice  
38 cu capacitate de recunoaștere moleculară a hipericinei.

39 Perlele polimerice impregnate molecular pentru extracția selectivă a hipericinei,  
40 conform invenției, sunt constituite din copolimer acrilonitril-co-acid acrilic sau copolimer  
41 acrilonitril-co-acid metacrilic, cu 75...90% acrilonitril și în rest acid acrilic sau metacrilic, cu  
42 o viscozitate relativă a copolimerilor de 1,45...1,95, având un diametru al perlelor de  
43 0,8...1,2 mm, o suprafață specifică de 70...120 m<sup>2</sup>/g și un factor de impregnare de 2...4,5.

44 Procedul de obținere a perlelor polimerice impregnate molecular, conform invenției,  
45 constă din: copolimerul acrilonitril-co-acid acrilic sau acrilonitril-co-acid metacrilic, care este  
46 dizolvat în dimetilsulfoxid, în care în prealabil s-a dizolvat o soluție alcoolică apoasă cu o  
47 concentrație de 50...80% vol alcool etilic conținând 10...20% hipericină, sau un extract de

# RO 129825 B1

sunătoare în soluție alcoolică cu o concentrație de 50...80% vol alcool etilic conținând 5...10% hipericină, raportul masic copolimer:dimetilsulfoxid fiind de 8:92...12:88, iar concentrația de hipericină față de copolimer fiind de 2,5...5%, soluția fiind obținută prin dizolvare la o temperatură de 50...70°C, la întuneric, timp de 2...8 h, până la completa dizolvare, apoi soluția este introdusă într-o seringă de 5...10 ml, din care se picură, prin acul seringii, într-o baie de inversie de fază, formată din apă distilată sau din soluție apoasă cu 10...50% vol alcool izopropilic, distanța dintre acul seringii și suprafața băii de inversie de fază fiind de 30...45 cm, perlele formate fiind lăsate în baia de inversie de fază timp de 1...3 h, după care perlele sunt filtrate pe un filtru Buchner cu hârtie calitativă și, în cazul coagulării în soluții de alcool izopropilic, spălate cu apă distilată, apoi perlele fie sunt transferate într-un săculeț de poliamidă și introduse într-un aparat Soxhlet pentru extracție cu alcool etilic 95%, având loc 10...20 sifonări, fie sunt introduse în alcool etilic 95%, la un raport de masă perle:volum alcool etilic de 1:50...1:100, suspensia fiind apoi introdusă într-o baie de ultrasonare, în care sunt lăsate timp de 30...60 min, pentru extragerea hipericinei, după care, în final, perlele sunt uscate la temperatura camerei.

Invenția prezintă următoarele avantaje:

- perlele impregnate molecular cu hipericina, prin inversie de fază, prezintă selectivitate datorită capacității lor de recunoaștere moleculară a hipericinei și, ca atare, asigură extracția prioritară a acesteia din fitoextracte;

- procesul de obținere a perlelor prin inversie de fază asigură folosirea integrală a materialului impregnat molecular pentru extracția prioritară a hipericinei din fitoextracte;

- perlele obținute asigură o productivitate ridicată a procesului de concentrare a hipericinei în fitopreparate și, deci, pot fi folosite pentru aplicații preparative, nu doar pentru scopuri analitice;

- cavitățile impregnate molecular (cu capacitate de recunoaștere moleculară) nu sunt distruse în cursul obținerii perlelor, deoarece nu sunt aplicate procese de concasare și măcinare;

- nu există riscul de inhibare a polimerizării din cauza substanțelor care însoțesc hipericina în fitoextracte, deoarece se folosesc copolimeri preparați anterior;

- prin varierea compoziției de unități structurale de acrilonitril și acid acrilic sau acid metacrilic ale copolimerilor se poate dirija selectivitatea perlelor față de hipericină și reduce adsorbția unor componente ai fitoextractelor cu bioactivitate nulă sau nedorită;

asigură posibilitatea dirijării porozității perlelor, deoarece utilizează o baie de inversie de faze monocomponentă sau bicomponentă;

- formează, în cursul extracției, legături necovalente ale hipericinei cu polimerul din perle, ceea ce ușurează eluția moleculei țintă după extracție, în vederea obținerii de fitopreparate concentrate în hipericină;

- utilizează un copolimer acrilic format din doi comonomeri de mare tonaj, ceea ce asigură un preț de cost redus al copolimerului acrilic și, implicit, al perlelor.

Perlele polimerice impregnate molecular cu hipericină prin inversie de fază se obțin pornind de la soluții în dimetilsulfoxid (DMSO) de copolimeri ai acrilonitrilului cu acidul acrilic (AN:AA) sau metacrilic (AN:MA) și care conțin ca moleculă țintă (templat) hipericină, introdusă în solvent sub formă de soluție alcoolică apoasă de hipericină, sau sub formă de fitoextract de hipericină, inversia de fază având loc prin picurarea soluției într-o baie de inversie de fază, după care, în vederea formării cavităților de recunoaștere moleculară, hipericina conținută de perle este extrasă din acestea fie într-un aparat Soxhlet, fie prin spălare în câmp de ultrasunete.

# RO 129825 B1

1 Se dau, în continuare, 8 exemple de realizare a invenției:

## Exemplul 1

3 Într-o autoclavă metalică de 1 l, cu agitator tip ancoră, prevăzută cu manta de  
încălzire și cu ștuț lateral, se introduc, prin ștuțul lateral, 418 mL DMSO, și apoi se introduc  
5 5 ml de soluție 20% de hipericină în soluție alcoolică apoasă (80% vol alcool etilic și 20% vol  
apă). Se pornește încălzirea în manta, cu apă dintr-o baie ultratermostată având  
7 temperatura de 50°C; apoi se pornește agitarea. După circa 15 min, se introduc în autoclavă,  
prin ștuțul lateral, 40 g de copolimer 75:25 AN: AA, cu viscozitatea relativă 1,45. Se menține  
9 agitarea la temperatura de 50°C timp de 4 h. Se obține astfel o soluție de copolimer acrilic  
în DMSO cu concentrația de 8% și care conține 5% hipericină față de copolimer. Cu o  
11 seringă de 10 ml se trage din această soluție până la umplerea completă a seringii. Seringa  
este fixată apoi într-un loc întunecos, pe o clemă, la o distanță de 35 cm între acul seringii  
13 și suprafața băii de inversie de fază, aflată într-un pahar Berzelius de 2 l, conținând 1 l soluție  
apoasă de 50% vol alcool izopropilic și având temperatura camerei (circa 25°C). Se începe  
15 picurarea soluției prin apăsarea pistonului seringii. După terminarea soluției din seringă,  
aceasta se reîncarcă cu soluție din autoclavă și se repetă procesul de picurare de 10 ori. Se  
17 schimbă apoi paharul Berzelius conținând 1 l soluție apoasă 50% vol de alcool izopropilic și  
se repetă operațiile de picurare la fel ca în cazul precedent. Se continuă picurarea a  
19 maximum 10 seringi de 10 ml în băi de 1 l soluție apoasă 50% vol de alcool izopropilic, până  
la epuizarea soluției din autoclavă. Perlele formate în băile de inversie de fază sunt lăsate  
21 în aceeași baie timp de 3 h de la terminarea picurării, pentru definitivarea structurii.  
Suspensia conținând perlele este filtrată apoi pe un filtru Buchner cu hârtie de filtru calitativă,  
23 în vederea reținerii perlelor din suspensie. Perlele reținute sunt spălate pe filtru cu 2 l apă  
distilată, pentru îndepărtarea alcoolului izopropilic. Perlele sunt introduse apoi într-un săculeț  
25 de poliamidă care este amplasat într-un aparat Soxhlet. În balonul aparatului Soxhlet se  
introduce alcool etilic 95% și se pornește încălzirea. După ce au loc 20 sifonări, săculețul se  
27 scoate din aparatul Soxhlet, iar perlele impregnate molecular se pun pe o sticlă de ceas, care  
se lasă pentru uscare în aerul dintr-o nișă ventilată. Se obțin astfel perle poroase cu  
29 diametrul de circa 0,8 mm, cu o suprafață specifică de 80 m<sup>2</sup>/g, cu factorul de impregnare de  
3,25. Factorul de impregnare a fost calculat cu formula:

$$IF = \frac{B_{eMIP}}{B_{eNIP}}$$

31 în care  $B_{eMIP}$  reprezintă capacitatea de adsorbție a hipericinei pentru perlele impregnate  
33 molecular (g hipericină/g perle), iar  $B_{eNIP}$  reprezintă capacitatea de adsorbție a hipericinei de  
către perlele neimpregnate molecular, obținute în aceleași condiții ca cele impregnate, dar în  
37 lipsa hipericinei.

## Exemplul 2

39 Într-o autoclavă metalică de 1 l, cu agitator tip ancoră, prevăzută cu manta de  
încălzire și cu ștuț lateral, se introduc, prin ștuțul lateral, 400 mL DMSO, apoi se introduc  
41 7,5 ml de soluție 10% de hipericină în soluție alcoolică apoasă (50% vol alcool etilic și 50%  
vol apă). Se pornește încălzirea în manta, cu apă dintr-o baie ultratermostată având  
43 temperatura de 70°C; apoi se pornește agitarea. După circa 15 min, se introduc în autoclavă,  
prin ștuțul lateral, 60 g de copolimer 90:10 AN: AA, cu viscozitatea relativă 1,95. Se menține  
45 agitarea la temperatura de 70°C timp de 8 h. Se obține astfel o soluție de copolimer acrilic  
în DMSO cu concentrația de 12% și care conține 2,5% hipericină față de copolimer. Cu o  
47 seringă de 5 ml se trage din această soluție până la umplerea completă a seringii. Seringa  
este fixată apoi într-un loc întunecos, pe o clemă, la o distanță de 45 cm între acul seringii

# RO 129825 B1

și suprafața băii de inversie de fază, aflată într-un pahar Berzelius de 2 l, conținând 1 l soluție apoasă 10% vol de alcool izopropilic și având temperatura camerei (circa 25°C). Se începe picurarea soluției prin apăsarea pistonului seringii. După terminarea soluției din seringă, aceasta se reîncarcă cu soluție din autoclavă și se repetă procesul de picurare de 20 ori. Se schimbă apoi paharul Berzelius conținând 1 l soluție apoasă 10% vol de alcool izopropilic și se repetă operațiile de picurare la fel ca în cazul precedent. Se continuă picurarea a maximum 20 seringi de 5 ml în băi de 1 l soluție apoasă 10% vol de alcool izopropilic, până la epuizarea soluției din autoclavă.

Perlele formate în băile de inversie de fază sunt lăsate în aceeași baie timp de 1 h de la terminarea picurării, pentru definitivarea structurii. Suspensia conținând perlele este filtrată apoi pe un filtru Buchner cu hârtie de filtru calitativă, în vederea reținerii perlelor din suspensie. Perlele reținute sunt spălate pe filtru cu 4 l apă distilată, pentru îndepărtarea alcoolului izopropilic. Perlele sunt introduse apoi într-un pahar Erlenmayer cu dop, conținând alcool etilic 95%, raportul masă perle:volum alcool etilic fiind de 1:50. Paharul Erlenmayer este introdus într-o baie de ultrasonare unde este lăsat timp de 60 min. Perlele impregnate molecular se separă de lichid prin filtrare pe un filtru Buchner cu hârtie de filtru calitativă și apoi se pun pe o sticlă de ceas, care se lasă pentru uscare în aerul dintr-o nișă ventilată. Se obțin astfel perle poroase cu diametrul de circa 1,2 mm, cu o suprafață specifică de 70 m<sup>2</sup>/g, cu factorul de imprimare de 2,82.

### Exemplul 3

Într-o autoclavă metalică de 1 l, cu agitator tip ancoră, prevăzută cu manta de încălzire și cu ștuț lateral, se introduc, prin ștuțul lateral, 409 mL DMSO, și apoi se introduc 15 ml de soluție 10% de hipericină în soluție alcoolică apoasă (70% vol alcool etilic și 30% vol apă). Se pornește încălzirea în manta, cu apă dintr-o baie ultratermostată având temperatura de 60°C; apoi se pornește agitarea. După circa 15 min, se introduc în autoclavă, prin ștuțul lateral, 50 g de copolimer 80:20 AN:AA, cu viscozitatea relativă 1,68. Se menține agitarea la temperatura de 60°C timp de 2 h. Se obține astfel o soluție de copolimer acrilic în DMSO cu concentrația de 10% și care conține 3% hipericină față de copolimer. Cu o seringă de 10 ml se trage din această soluție până la umplerea completă a seringii. Seringa este fixată apoi într-un loc întunecos, pe o clemă, la o distanță de 40 cm între acul seringii și suprafața băii de inversie de fază, aflată într-un pahar Berzelius de 2 l, conținând 1 l apă distilată și având temperatura camerei (circa 25°C). Se începe picurarea soluției prin apăsarea pistonului seringii. După terminarea soluției din seringă, aceasta se reîncarcă cu soluție din autoclavă și se repetă procesul de picurare de 10 ori. Se schimbă apoi paharul Berzelius conținând 1 l apă distilată și se repetă operațiile de picurare la fel ca în cazul precedent. Se continuă picurarea a maximum 10 seringi de 10 ml în băi de 1 l apă distilată, până la epuizarea soluției din autoclavă. Perlele formate în băile de inversie de fază sunt lăsate în aceeași baie timp de 2 h de la terminarea picurării, pentru definitivarea structurii. Suspensia conținând perlele este filtrată apoi pe un filtru Buchner cu hârtie de filtru calitativă, în vederea reținerii perlelor din suspensie. Perlele sunt introduse apoi într-un pahar Erlenmayer cu dop, conținând alcool etilic 95%, raportul masă perle:volum alcool etilic fiind de 1:100. Paharul Erlenmayer este introdus într-o baie de ultrasonare, unde este lăsat timp de 30 min. Perlele impregnate molecular se separă de lichid prin filtrare pe un filtru Buchner cu hârtie de filtru calitativă și apoi se pun pe o sticlă de ceas, care se lasă pentru uscare în aerul dintr-o nișă ventilată. Se obțin astfel perle poroase cu diametrul de circa 1 mm, cu o suprafață specifică de 100 m<sup>2</sup>/g, cu factorul de imprimare de 4,32.

# RO 129825 B1

## 1 Exemplul 4

3 Într-o autoclavă metalică de 1 l, cu agitator tip ancoră, prevăzută cu manta de  
5 încălzire și cu ștuț lateral, se introduc, prin ștuțul lateral, 418 ml DMSO, și apoi se introduc  
7 5 ml de soluție 20% de hipericină în soluție alcoolică apoasă (80% vol alcool etilic și 20% vol  
9 apă). Se pornește încălzirea în manta, cu apă dintr-o baie ultratermostată având  
11 temperatura de 50°C; apoi se pornește agitarea. După circa 15 min, se introduc în autoclavă,  
13 prin ștuțul lateral, 40 g de copolimer 90:10 AN:MA, cu viscozitatea relativă 1,45. Se menține  
15 agitarea la temperatura de 50°C timp de 3 h. Se obține astfel o soluție de copolimer acrilic  
17 în DMSO cu concentrația de 8% și care conține 5% hipericină față de copolimer. Cu o  
19 seringă de 10 ml se trage din această soluție până la umplerea completă a seringii. Seringa  
21 este fixată apoi într-un loc întunecos, pe o clemă, la o distanță de 35 cm între acul seringii  
23 și suprafața băii de inversie de fază, aflată într-un pahar Berzelius de 2 l, conținând 1 l soluție  
25 apoasă de 50% vol alcool izopropilic și având temperatura camerei (circa 25°C). Se începe  
27 picurarea soluției prin apăsarea pistonului seringii. După terminarea soluției din seringă,  
29 aceasta se reîncarcă cu soluție din autoclavă și se repetă procesul de picurare de 10 ori. Se  
schimbă apoi paharul Berzelius conținând 1 l soluție apoasă 50% vol de alcool izopropilic și  
se repetă operațiile de picurare la fel ca în cazul precedent. Se continuă picurarea a  
maximum 10 seringi de 10 ml în băi de 1 l soluție apoasă 50% vol de alcool izopropilic, până  
la epuizarea soluției din autoclavă. Perlele formate în băile de inversie de fază sunt lăsate  
în aceeași baie timp de 3 h de la terminarea picurării, pentru definitivarea structurii.  
Suspensia conținând perlele este filtrată apoi pe un filtru Buchner cu hârtie de filtru calitativă,  
în vederea reținerii perlelor din suspensie. Perlele reținute sunt spălate pe filtru cu 2 l apă  
distilată, pentru îndepărtarea alcoolului izopropilic. Perlele sunt introduse apoi într-un pahar  
Erlenmayer cu dop, conținând alcool etilic 95%, raportul masă perle:volum alcool etilic fiind  
de 1:100. Paharul Erlenmayer este introdus într-o baie de ultrasonare, unde este lăsat timp  
de 30 min. Perlele impregnate molecular se separă de lichid prin filtrare pe un filtru Buchner  
cu hârtie de filtru calitativă și apoi se pun pe o sticlă de ceas, care se lasă pentru uscare în  
aerul dintr-o nișă ventilată. Se obțin astfel perle poroase cu diametrul de circa 0,9 mm, cu  
o suprafața specifică de 85 m<sup>2</sup>/g, cu factorul de imprimare de 3,62.

## 31 Exemplul 5

33 Într-o autoclavă metalică de 1 l, cu agitator tip ancoră, prevăzută cu manta de  
35 încălzire și cu ștuț lateral, se introduc, prin ștuțul lateral, 400 mL DMSO, și apoi se introduc  
37 7,5 ml de soluție 10% de hipericină în soluție alcoolică apoasă (50% vol alcool etilic și 50%  
39 vol apă). Se pornește încălzirea în manta, cu apă dintr-o baie ultratermostată având  
41 temperatura de 70°C; apoi se pornește agitarea. După circa 15 min, se introduc în autoclavă,  
43 prin ștuțul lateral, 60 g de copolimer 75:25 AN:MA, cu viscozitatea relativă 1,85. Se menține  
45 agitarea la temperatura de 70°C timp de 8 h. Se obține astfel o soluție de copolimer acrilic  
47 în DMSO cu concentrația de 12% și care conține 2,5% hipericină față de copolimer. Cu o  
49 seringă de 5 ml se trage din această soluție până la umplerea completă a seringii. Seringa  
este fixată apoi într-un loc întunecos, pe o clemă, la o distanță de 45 cm între acul seringii  
și suprafața băii de inversie de fază, aflată într-un pahar Berzelius de 2 l, conținând 1 l soluție  
apoasă 10% vol de alcool izopropilic și având temperatura camerei (circa 25°C). Se începe  
picurarea soluției prin apăsarea pistonului seringii. După terminarea soluției din seringă,  
aceasta se reîncarcă cu soluție din autoclavă și se repetă procesul de picurare de 20 ori. Se  
schimbă apoi paharul Berzelius conținând 1 l soluție apoasă 10% vol de alcool izopropilic și  
se repetă operațiile de picurare la fel ca în cazul precedent. Se continuă picurarea a  
maximum 20 seringi de 5 ml în băi de 1 l soluție apoasă 10% vol de alcool izopropilic, până  
la epuizarea soluției din autoclavă. Perlele formate în băile de inversie de fază sunt lăsate  
în aceeași baie timp de 1 h de la terminarea picurării, pentru definitivarea structurii.

# RO 129825 B1

Suspensia conținând perlele este filtrată apoi pe un filtru Buchner cu hârtie de filtru calitativă, în vederea reținerii perlelor din suspensie. Perlele reținute sunt spălate pe filtru cu 4 l apă distilată, pentru îndepărtarea alcoolului izopropilic. Perlele sunt introduse apoi într-un săculeț de poliamidă care este amplasat într-un aparat Soxhlet. În balonul aparatului Soxhlet se introduce alcool etilic 95% și se pornește încălzirea. După ce au loc 10 sifonări, săculețul se scoate din aparatul Soxhlet, iar perlele impregnate molecular se pun pe o sticlă de ceas, care se lasă pentru uscare în aerul dintr-o nișă ventilată. Se obțin astfel perle poroase cu diametrul de circa 0,8 mm, cu o suprafața specifică de 90 m<sup>2</sup>/g, cu factorul de impregnare de 3,02.

## Exemplul 6

Într-o autoclavă metalică de 1 l, cu agitator tip ancoră, prevăzută cu manta de încălzire și cu ștuț lateral, se introduc, prin ștuțul lateral, 409 mL DMSO, și apoi se introduc 15 ml de soluție 10% de hipericină în soluție alcoolică apoasă (70% vol alcool etilic și 30% vol apă). Se pornește încălzirea în manta, cu apă dintr-o baie ultratermostată având temperatura de 60°C; apoi se pornește agitarea. După circa 15 min, se introduc în autoclavă, prin ștuțul lateral, 50 g de copolimer 80:20 AN:MA, cu viscozitatea relativă 1,46. Se menține agitarea la temperatura de 60°C timp de 2 h. Se obține astfel o soluție de copolimer acrilic în DMSO cu concentrația de 10% și care conține 3% hipericină față de copolimer. Cu o seringă de 10 ml se trage din această soluție până la umplerea completă a seringii. Seringa este fixată apoi într-un loc întunecos, pe o clemă, la o distanță de 40 cm între acul seringii și suprafața băii de inversie de fază, aflată într-un pahar Berzelius de 2 l, conținând 1 l apă distilată și având temperatura camerei (circa 25°C). Se începe picurarea soluției prin apăsarea pistonului seringii. După terminarea soluției din seringă, aceasta se reîncarcă cu soluție din autoclavă și se repetă procesul de picurare de 10 ori. Se schimbă apoi paharul Berzelius conținând 1 l apă distilată și se repetă operațiile de picurare la fel ca în cazul precedent. Se continuă picurarea a maximum 10 seringi de 10 ml în băi de 1 l apă distilată, până la epuizarea soluției din autoclavă. Perlele formate în băile de inversie de fază sunt lăsate în aceeași baie timp de 3 h de la terminarea picurării, pentru definitivarea structurii. Suspensia conținând perlele este filtrată apoi pe un filtru Buchner cu hârtie de filtru calitativă, în vederea reținerii perlelor din suspensie. Perlele sunt introduse apoi într-un pahar Erlenmayer cu dop, conținând alcool etilic 95%, raportul masă perle: volum alcool etilic fiind de 1:50. Paharul Erlenmayer este introdus într-o baie de ultrasonare unde este lăsat timp de 60 min. Perlele impregnate molecular se separă de lichid prin filtrare pe un filtru Buchner cu hârtie de filtru calitativă și apoi se pun pe o sticlă de ceas, care se lasă pentru uscare în aerul dintr-o nișă ventilată. Se obțin astfel perle poroase cu diametrul de circa 1,1 mm, cu o suprafața specifică de 120 m<sup>2</sup>/g, cu factorul de impregnare de 4,51.

## Exemplul 7

Într-o autoclavă metalică de 1 l, cu agitator tip ancoră, prevăzută cu manta de încălzire și cu ștuț lateral, se introduc, prin ștuțul lateral, 409 ml DMSO, și apoi se introduc 15 ml extract de sunătoare în soluție alcoolică (70% vol alcool etilic și restul de 30% vol apă), conținând 10% hipericină, iar restul de până la 20% alți compuși. Se pornește încălzirea în manta, cu apă dintr-o baie ultratermostată având temperatura de 70°C; apoi se pornește agitarea. După circa 15 min, se introduc în autoclavă, prin ștuțul lateral, 50 g de copolimer 80:20 AN:AA, cu viscozitatea relativă 1,68. Se menține agitarea la temperatura de 60°C timp de 4 h. Se obține astfel o soluție de copolimer acrilic în DMSO cu concentrația de 10% și care conține 3% hipericină față de copolimer. Cu o seringă de 10 ml se trage din această soluție până la umplerea completă a seringii. Seringa este fixată apoi într-un loc întunecos, pe o clemă, la o distanță de 45 cm între acul seringii și suprafața băii de inversie de fază,

# RO 129825 B1

1 aflată într-un pahar Berzelius de 2 l, conținând 1 l apă distilată și având temperatura camerei  
(circa 25°C). Se începe picurarea soluției prin apăsarea pistonului seringii. După terminarea  
3 soluției din seringă, aceasta se reîncarcă cu soluție din autoclavă și se repetă procesul de  
picurare de 10 ori. Se schimbă apoi paharul Berzelius conținând 1 l apă distilată și se repetă  
5 operațiile de picurare la fel ca în cazul precedent. Se continuă picurarea a maximum 10  
seringi de 10 ml în băi de 1 l apă distilată, până la epuizarea soluției din autoclavă. Perlele  
7 formate în băile de inversie de fază sunt lăsate în aceeași baie timp de 2 h de la terminarea  
picurării, pentru definitivarea structurii. Suspensia conținând perlele este filtrată apoi pe un  
9 filtru Buchner cu hârtie de filtru calitativă, în vederea reținerii perlelor din suspensie. Perlele  
sunt introduse apoi într-un săculeț de poliamidă care este amplasat într-un aparat Soxhlet.  
11 În balonul aparatului Soxhlet se introduce alcool etilic 95% și se pornește încălzirea. După  
10 sifonări, săculețul se scoate din aparatul Soxhlet, iar perlele impregnate molecular se pun  
13 pe o sticlă de ceas, care se lasă pentru uscare în aerul dintr-o nișă ventilată. Se obțin astfel  
perle poroase cu diametrul de circa 1,0 mm, cu o suprafață specifică de 70 m<sup>2</sup>/g, cu factorul  
15 de impregnare de 2,08.

## Exemplul 8

17 Într-o autoclavă metalică de 1 l, cu agitator tip ancoră, prevăzută cu manta de  
încălzire și cu ștuț lateral, se introduc, prin ștuțul lateral, 409 mL DMSO, și apoi se introduc  
19 30 ml extract de sunătoare în soluție alcoolică (70% vol alcool etilic și restul de 30% vol apă),  
conținând 5% hipericină, iar restul de până la 10% alți compuși. Se pornește încălzirea în  
21 manta, cu apă dintr-o baie ultratermostată având temperatura de 60°C; apoi se pornește  
agitarea. După circa 15 min, se introduc în autoclavă, prin ștuțul lateral, 50 g de copolimer  
23 80:20 AN:MA, cu viscozitatea relativă 1,76. Se menține agitarea la temperatura de 60°C timp  
de 6 h. Se obține astfel o soluție de copolimer acrilic în DMSO cu concentrația de 10% și  
25 care conține 3% hipericină față de copolimer. Cu o seringă de 10 ml se trage din această  
soluție până la umplerea completă a seringii. Seringa este fixată apoi într-un loc întunecos,  
27 pe o clemă, la o distanță de 30 cm între acul seringii și suprafața băii de inversie de fază,  
aflată într-un pahar Berzelius de 2 l, conținând 1 l soluție apoasă 80% alcool izopropilic și  
29 având temperatura camerei (circa 25°C). Se începe picurarea soluției prin apăsarea  
pistonului seringii. După terminarea soluției din seringă, aceasta se reîncarcă cu soluție din  
31 autoclavă și se repetă procesul de picurare de 10 ori. Se schimbă apoi paharul Berzelius  
conținând 1 l soluție apoasă 20% de alcool izopropilic și se repetă operațiile de picurare la  
33 fel ca în cazul precedent. Se continuă picurarea a maximum 10 seringi de 10 ml în băi de 1 l  
soluție apoasă 20% de alcool izopropilic, până la epuizarea soluției din autoclavă. Perlele  
35 formate în băile de inversie de fază sunt lăsate în aceeași baie timp de 2 h de la terminarea  
picurării, pentru definitivarea structurii. Suspensia conținând perlele este filtrată apoi pe un  
37 filtru Buchner cu hârtie de filtru calitativă, în vederea reținerii perlelor din suspensie. Perlele  
sunt introduse apoi într-un pahar Erlemayer cu dop conținând alcool etilic 95%, raportul  
39 masă perle: volum alcool etilic fiind de 1:50. Paharul Erlemayer este introdus într-o baie de  
ultrasonare unde este lăsat timp de 60 min. Perlele impregnate molecular se separă de lichid  
41 prin filtrare pe un filtru Buchner cu hârtie de filtru calitativă și apoi se pun pe o sticlă de ceas,  
care se lasă pentru uscare în aerul dintr-o nișă ventilată. Se obțin astfel perle poroase cu  
43 diametrul de circa 1,0 mm, cu o suprafață specifică de 75 m<sup>2</sup>/g, cu factorul de impregnare de  
2,02.



# RO 129825 B1

## Revendicări

1. Perle polimerice impregnate molecular pentru extracția selectivă a hipericinei, **caracterizate prin aceea că** sunt constituite din copolimer acrilonitril-co-acid acrilic sau copolimer acrilonitril-co-acid metacrilic, cu 75...90% acrilonitril și în rest acid acrilic sau metacrilic, cu o viscozitate relativă a copolimerilor de 1,45...1,95, având un diametru al perlelor de 0,8...1,2 mm, o suprafață specifică de 70...120 mp/g și un factor de impregnare de 2...4,5. 3 5 7
2. Procedeu de obținere a perlelor polimerice impregnate molecular, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** respectivul copolimer acrilonitril-co-acid acrilic sau acrilonitril-co-acid metacrilic este dizolvat în dimetilsulfoxid, în care în prealabil s-a dizolvat o soluție alcoolică apoasă cu o concentrație de 50...80% vol alcool etilic conținând 10...20% hipericină, sau un extract de sunătoare în soluție alcoolică cu o concentrație de 50...80% vol alcool etilic conținând 5...10% hipericină, raportul masic copolimer:dimetilsulfoxid fiind de 8:92...12:88, iar concentrația de hipericină, față de copolimer fiind de 2,5...5%, soluția fiind obținută prin dizolvare la o temperatură de 50...70°C, la întuneric, timp de 2...8 h, până la completa dizolvare, apoi soluția este introdusă într-o seringă de 5...10 ml, din care se picură prin acul seringii într-o baie de inversie de fază, formată din apă distilată sau din soluție apoasă cu 10...50% vol alcool izopropilic, distanța dintre acul seringii și suprafața băii de inversie de fază fiind de 30...45 cm, perlele formate fiind lăsate în baia de inversie de fază timp de 1...3 h, după care perlele sunt filtrate pe un filtru Buchner cu hârtie calitativă și, în cazul coagulării în soluții de alcool izopropilic, spălate cu apă distilată, perlele fie sunt transferate într-un săculeț de poliamidă și introduse într-un aparat Soxhlet pentru extracție cu alcool etilic 95% având loc 10...20 sifonări, fie sunt introduse în alcool etilic 95%, la un raport de masă perle:volum alcool etilic de 1:50...1:100, suspensia fiind apoi introdusă într-o baie de ultrasonare, în care sunt lăsate timp de 30...60 min, pentru extragerea hipericinei, după care, în final, perlele sunt uscate la temperatura camerei. 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 532/2018