



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2014 00431**

(22) Data de depozit: **11/06/2014**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/05/2020** BOPI nr. **5/2020**

(41) Data publicării cererii:
30/12/2015 BOPI nr. **12/2015**

(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;**
• **IORDACHE TANȚA-VERONA,
ALEEA CETĂȚUIA NR. 4, BL. M22, SC. 7,
AP. 391, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **FLOREA ANA-MIHAELA, STR. GRIVIȚEI
NR. 4, BL. 2, AP. 1, SC. A, PARTER,
BĂILE GOVORA, VL, RO;**
• **APOSTOL STELUȚA, STR.NOVACI
NR.10, BL.P 60, SC.4, AP.92, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **GÂREA SORINA ALEXANDRA,
STR. PRĂȘILEI NR. 8, SECTOR 4,
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,
AP. 17, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **UDREA ION, INTRAREA VASILE PĂUN
NR.5, ET.5, AP.12, SECTOR 5,
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**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
CN 102746527 A

(54) **GRANULE POLIMERICE IMPRENTATE MOLECULAR
CU HIPERICINĂ, ȘI PROCEDEU DE OBȚINERE**



RO 130735 B1

1 Prezenta invenție se referă la granulele polimerice impregnate cu hipericină din
2 extracte de plante, și la procedeul de obținere a acestora, utilizabile ca suplimente alimentare
3 pentru prevenirea și tratarea unor maladii.

4 Se cunosc mai multe metode de obținere a concentratelor de hipericină din extracte
5 de plante:

6 1. Un procedeu de separare a naftodiantronelor (incluzând și hipericina) din extracte
7 de sunătoare constă din cromatografia lichidă de înaltă performanță, efectuată pe coloane
8 preparative, cu umplutură C18 pe bază de silice [1]. Procedeul are ca dezavantaje producti-
9 vitatea foarte mică, care nu permite aplicarea la scară industrială, prețul foarte ridicat al
10 coloanelor, și cantitățile mari de solvenți care se folosesc.

11 2. Un alt procedeu de reținere a hipericinei îl constituie utilizarea β ciclodextrinei reti-
12 culate cu epilorhidrină ca material de includere al hipericinei [2]. Procedeul are ca dez-
13 avantaj utilizarea unui material scump (β ciclodextrina reticulată cu epilorhidrină), duratele
14 de absorbție sunt foarte mari (peste 24 h), iar produsul rezultat conține și ciclodextrină.

15 3. O altă metodă pentru separarea hipericinei din extractele de plante o reprezintă
16 folosirea polimerilor impregnați molecular, obținuți prin polimerizarea monolit. Metoda folo-
17 sește ca monomer funcțional acrilamida, și ca agent de reticulare etilenglicol dimetacrilat [3].
18 Metoda are dezavantajul că ea conduce inițial la obținerea unui monolit, care este concasat
19 și măcinat cu dificultate, și apoi sitat, iar fracția utilă (sub 70 μm) care poate fi utilizată la
20 extracție reprezintă în general sub 15% din masa totală a blocului. Un alt dezavantaj al
21 metodei îl constituie utilizarea ca monomer funcțional a acrilamidei, cunoscută ca având o
22 acțiune cancerigenă certă. În plus, în cursul operațiilor de concasare și măcinare, mulți dintre
23 centrii specifici de recunoaștere moleculară sunt distruși și, ca urmare, capacitatea de con-
24 centrare a hipericinei este diminuată.

25 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea de granule polime-
26 rice impregnate molecular cu hipericină, prin polimerizarea în suspensie a unor monomeri
27 vinilici: acid metacrilic, acid acrilic, acrilonitril, sau a unor amestecuri ale primilor doi mono-
28 meri cu acrilonitrilul, pornind de la o soluție apoasă de alcool polivinilic și NaCl în apă, peste
29 care se picură, sub agitare, o altă soluție compusă din etilenglicoldimetacrilat, monomeri
30 vinilici, azoizobutirodinitril (AIBN) și soluție alcoolică de hipericină (sau extract de hipericină
31 din sunătoare), se realizează polimerizarea în suspensie, granulele rezultate sunt separate
32 prin filtrare, apoi, pentru extracția templatului (hipericina) și formarea centrilor de recunoaș-
33 tere moleculară, se spală în două reprize cu alcool etilic, sau se spală mai întâi cu soluție de
34 NaOH și apoi cu soluție de HCl, se filtrează, se spală cu apă distilată, se refiltrează și se
35 usucă, pentru a se obține granule polimerice impregnate molecular cu hipericină.

36 Produsul și procedeul conform invenției înlătură dezavantajele materialelor și proce-
37 deelor menționate anterior prin aceea că se prepară la temperatura de 65...75°C o soluție
38 apoasă, dezaerată, cu concentrația de 0,3...0,6% (toate procente din acest text sunt pro-
39 cente masice, cu excepția cazului în care se precizează că sunt altfel de procente) alcool
40 polivinilic (APV) (cu gradul de polimerizare 700...900 și gradul de hidroliză 82...92%) și
41 0,3...0,6% NaCl (denumită soluție 1), peste care se toarnă prin picurare, sub agitare puter-
42 nică, timp de 4...10 min, o altă soluție (denumită soluție 2) conținând 1,5...2,5% AIBN,
43 4...12% monomeri vinilici: acid metacrilic (MAA), acid acrilic (AA), acrilonitril (AN) sau un
44 amestec binar al primilor doi monomeri cu acrilonitrilul (45...55%), soluție hidroetanolică (cu
45 30% vol apă) de hipericină (cu 0,01...0,02% hipericină) sau extract hidroetanolic (cu 30% vol
46 apă) de hipericină (cu 0,01...0,02% hipericină) din sunătoare și restul etilenglicoldimetacrilat
47 (EDMA), raportul volumetric dintre soluția 2 și soluția inițială 1 fiind 1:5-1:3, și, după termina-
rea picurării soluției 2, se continuă reacția de polimerizare în suspensie la temperatura de

RO 130735 B1

65...75°C, timp de 4...8 h, apoi suspensia rezultată este filtrată, turta umedă obținută fie este	1
spălată cu alcool etilic p.a., în două reprize, urmată de o spălare cu apă distilată, fiecare timp	
de 3...5 h, fie este spălată cu o soluție apoasă 1 M de NaOH, urmată de o spălare cu soluție	3
0,1 M HCl și o spălare cu apă distilată, fiecare timp de 3...5 h, raportul de flotă, solid:lichid,	
la toate spălările, fiind de 1:8...1:12 (masă:volum), iar între spălări și la sfârșitul spălărilor	5
granulele sunt reținute prin filtrare, în final granulele fiind uscate într-o etuvă de vid, timp de	
6...8 h, la temperatura de 70...80°C și presiunea remanentă de 15 mm col. Hg.	7
Invenția prezintă următoarele avantaje:	
- nu utilizează cantități mari de solvenți, sinteza fiind realizată în suspensie apoasă;	9
- folosește materii prime ieftine, întrucât monomerii folosiți sunt de tonaj mare sau	
mediu;	11
- substanțele folosite la obținerea perlelor nu sunt cancerigene;	
- nu este necesară măcinarea polimerului, fiind direct obținute granule, și se utilizează	13
integral polimerul granular;	
- centrii de recunoaștere moleculară creați prin polimerizare nu sunt distruși de	15
măcinare;	
- nu necesită aparatură scumpă;	17
- prin varierea compoziției de unități structurale de acrilonitril și acid acrilic sau acid	
metacrilic ale copolimerilor, și a concentrației de reticulant se poate dirija selectivitatea gra-	19
nulelor față de hipericină, și se reduce adsorbția unor componenți ai fitoextractelor cu bioacti-	
vitate nulă sau nedorită;	21
- granulele obținute au caracteristici care asigură o productivitate ridicată a concen-	
trării extractelor de plante, ceea ce face să poată fi posibilă o aplicare la scară industrială;	23
- granulele folosite la concentrarea extractelor de hipericină se separă ușor de partea	
lichidă și, ca urmare, nu impurifică produsul final.	25
Se dau în continuare exemple de realizare a invenției.	
Exemplul 1	27
Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, cu 2 gături, prevăzut la gâtul central cu agi-	
tator tip elice, și la gâtul lateral cu pâlnie de picurare, amplasat într-o baie ultratermostată	29
cu temperatura de 65°C, se introduce o cantitate de 100 ml apă distilată, în care se barbo-	
tează timp de 5 min azot, și apoi se introduce sub agitare (circa 500 rot/min) o cantitate de	31
0,3 g APV (cu gradul de polimerizare 700 și gradul de hidroliză 92%). Se continuă agitarea,	
în sistem închis, până la dizolvarea completă a APV, după care se adaugă o cantitate de	33
0,3 g NaCl, și se continuă agitarea până se obține o soluție omogenă (soluția 1). În paralel,	
într-un balon cu fund plat de 250 ml, se introduce o cantitate de 47 ml (49,5 g) EDMA, 56 ml	35
(45 g) soluție hidroetanolică (conținând 30% vol apă) de hipericină (având concentrația de	
hipericină de 0,01%), 4 ml (4 g) acid metacrilic și 1,5 g AIBN. Se introduce în balon o mică	37
bară magnetică teflonată, și balonul se pune la temperatura camerei (circa 25°C) pe un agita-	
tor magnetic, și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluția 2). Din această solu-	39
ție se iau 20 ml și se introduc în pâlnia de picurare care se montează la balonul cu fund	
rotund, în momentul în care soluția din acesta (soluția 1) este complet omogenă, și se începe	41
picurarea, menținând balonul cu fund rotund în baia de apă termostată la 65°C și sub	
agitare cu viteza de circa 500 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 20 ml	43
de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 timp de 4 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picu-	
rare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 4 h. La sfârșitul	45
polimerizării, suspensia obținută este filtrată pe o pâlnie Buchner cu hârtie de filtru calitativă.	
Precipitatul reținut este introdus într-un pahar Berzelius de 250 ml, și peste el se toarnă o	47
cantitate de 90 ml alcool etilic p.a. În pahar se introduce o mică bară magnetică teflonată,	

RO 130735 B1

1 se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așază pe un agitator magnetic, unde se lasă timp
de 3 h, reglând viteza de agitare la circa 200 rot/min. Apoi suspensia alcoolică se filtrează
3 pe pâlnia Buchner, iar turta obținută este reintrodusă în paharul Berzelius, și se repetă ope-
rația de spălare cu etanol timp de 3 h. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner, și precipitatul
5 este reintrodus în paharul Berzelius. Se adaugă 112 ml apă distilată, și se face spălarea gra-
nulelor cu apă în aceleași condiții ca la spălarea cu etanol. Se filtrează din nou pe pâlnia
7 Buchner, iar filtratul obținut este trecut pe o sticlă de ceas și introdus în etuva de vid, unde
se menține timp de 6 h la temperatura de 80°C și la o presiune remanentă de circa 15 mm
9 col. Hg, asigurată de o trompă de vid cu apă. După uscare, granulele impregnate molecular
au fost puse în contact cu o soluție hidroetanolică (cu 30% vol apă) conținând 0,2 g/L
11 hipericină și 0,04 g/L clorofilă B, raportul granule:soluție fiind de 1:10 (masă:volum), în care
au fost menținute timp de 24 h. Apoi granulele au fost filtrate pe o pâlnie Buchner și s-a
13 determinat prin UV-VIS, pe baza unei etalonări anterioare, concentrația hipericinei și clorofilei
rămase în soluție. În acest fel s-a putut calcula capacitatea de adsorbție a hipericinei (Q_{hip} ,
15 mg/g) și clorofilei (Q_{clf} , mg/g), coeficientul de distribuție al hipericinei (K_{dhip} , ml/g), coeficientul
de distribuție al clorofilei (K_{dclf} , ml/g), selectivitatea adsorbției hipericinei față de clorofilă ($k_{hip-clf}$)
17 și selectivitatea relativă (k'). Formulele de calcul ale acestor caracteristici se găsesc în [4],
cu observația că în formule în loc de GA este hip, iar în loc de C este clf. Produsul a avut
19 caracteristicile următoare: $Q_{hip} = 0,295$, $Q_{clf} = 0,009$, $K_{dhip} = 9,38$, $K_{dclf} = 1,42$, $k = 6,61$ și $k' =$
5,68. Dimensiunea medie a granulelor a fost $d = 133,7 \mu\text{m}$.

21 Exemplul 2

Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, cu 2 gâturi, prevăzut la gâtul central cu agita-
23 tor tip elice, și la gâtul lateral cu pâlnie de picurare, amplasat într-o baie ultratermostată cu
temperatura de 75°C, se introduce o cantitate de 100 ml apă distilată, în care se barbotează
25 timp de 5 min azot, și apoi se introduce sub agitare (circa 500 rot/min) o cantitate de 0,6 g
APV (cu gradul de polimerizare 900 și gradul de hidroliză 82%). Se continuă agitarea, în
27 sistem închis, până la dizolvarea completă a APV, după care se adaugă o cantitate de 0,6 g
NaCl și se continuă agitarea până se obține o soluție omogenă (soluția 1). În paralel, într-un
29 balon cu fund plat de 250 ml, se introduce o cantitate de 29 ml (30,5 g) EDMA, 69 ml (55 g)
soluție hidroetanolică (conținând 30% vol apă) de hipericină (având concentrația de
31 hipericină de 0,02%), 12 ml (12 g) acid metacrilic și 2,5 g AIBN. Se introduce în balon o mică
bară magnetică teflonată, și balonul se pune la temperatura camerei (circa 25°C) pe un agita-
33 tor magnetic și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluția 2). Din această solu-
ție se iau 33 ml și se introduc în pâlnia de picurare, care se montează la balonul cu fund
35 rotund, în momentul în care soluția din acesta (soluția 1) este complet omogenă și se începe
picurarea, menținând balonul cu fund rotund în baia de apă termostată la 75°C și sub
37 agitare cu viteza de circa 500 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 33 ml
de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 timp de 10 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de
39 picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 8 h. La sfâr-
șitul polimerizării, suspensia obținută este filtrată pe o pâlnie Buchner cu hârtie de filtru cali-
41 tativă. Precipitatul reținut este introdus într-un pahar Berzelius de 200 ml, și peste el se
toarnă o cantitate de 150 ml alcool etilic p.a. În pahar se introduce o mică bară magnetică
43 teflonată, se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așază pe un agitator magnetic, unde
se lasă timp de 5 h, reglând viteza de agitare la circa 200 rot/min. Apoi suspensia alcoolică
45 se filtrează pe pâlnia Buchner, iar turta obținută este reintrodusă în paharul Berzelius, și se
repetă operația de spălare cu etanol timp de 5 h. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner, și
47 precipitatul este reintrodus în paharul Berzelius. Se adaugă 150 ml apă distilată și se face
spălarea granulelor cu apă în aceleași condiții ca la spălarea cu etanol. Se filtrează din nou

RO 130735 B1

pe pâlnia Buchner, iar filtratul obținut este trecut pe o sticlă de ceas și introdus în etuva de vid, unde se menține timp de 8 h la temperatura de 80°C și la o presiune remanentă de circa 15 mm col. Hg, asigurată de o trompă de vid cu apă. Produsul, caracterizat ca în exemplul 1, a avut caracteristicile următoare: $Q_{hip} = 0,327$, $Q_{clif} = 0,010$, $K_{dhip} = 9,87$, $K_{dclif} = 1,36$, $k = 7,26$ și $k' = 5,93$. Dimensiunea medie a granulelor a fost $d = 24,3 \mu\text{m}$.

Exemplul 3

Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, cu 2 găuri, prevăzut la gâtul central cu agitator tip elice, și la gâtul lateral cu pâlnie de picurare, amplasat într-o baie ultratermostată cu temperatura de 70°C, se introduce o cantitate de 100 ml apă distilată, în care se barbotează timp de 5 min azot, și apoi se introduce sub agitare (circa 500 rot/min) o cantitate de 0,4 g APV (cu gradul de polimerizare 900 și gradul de hidroliză 88%). Se continuă agitarea, în sistem închis, până la dizolvarea completă a APV, după care se adaugă o cantitate de 0,4 g NaCl și se continuă agitarea până se obține o soluție omogenă (soluția 1). În paralel, într-un balon cu fund plat de 250 ml, se introduce o cantitate de 50 ml (52,5 g) EDMA, 65 ml (52 g) extract hidroetanolic (conținând 30% vol apă) de hipericină (având concentrația de hipericină de 0,02%), 5 ml (5 g) acid metacrilic și 2 g AIBN. Se introduce în balon o mică bară magnetică teflonată, și balonul se pune la temperatura camerei (circa 25°C) pe un agitator magnetic, și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluția 2). Din această soluție se iau 25 ml și se introduc în pâlnia de picurare, care se montează la balonul cu fund rotund, în momentul în care soluția din acesta (soluția 1) este complet omogenă și se începe picurarea, menținând balonul cu fund rotund în baia de apă termostată la 70°C, și sub agitare cu viteza de circa 500 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 25 ml de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 timp de 5 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 6 h. La sfârșitul polimerizării, suspensia obținută este filtrată pe o pâlnie Buchner cu hârtie de filtru calitativă. Precipitatul reținut este introdus într-un pahar Berzelius de 300 ml, și peste el se toarnă o cantitate de 180 ml alcool etilic p.a.; în pahar se introduce o mică bară magnetică teflonată, se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așază pe un agitator magnetic, unde se lasă timp de 4 h, reglând viteza de agitare la circa 200 rot/min. Apoi suspensia alcoolică se filtrează pe pâlnia Buchner, iar turta obținută este reintrodusă în paharul Berzelius, și se repetă operația de spălare cu etanol timp de 4 h. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner, și precipitatul este reintrodus în paharul Berzelius. Se adaugă 180 ml apă distilată, și se face spălarea granulelor cu apă în aceleași condiții ca la spălarea cu etanol. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner, iar filtratul obținut este trecut pe o sticlă de ceas și introdus în etuva de vid, unde se menține timp de 8 h la temperatura de 80°C și la o presiune remanentă de circa 15 mm col. Hg, asigurată de o trompă de vid cu apă. Produsul, caracterizat ca în exemplul 1, a avut caracteristicile: $Q_{hip} = 0,308$, $Q_{clif} = 0,009$, $K_{dhip} = 10,64$, $K_{dclif} = 1,19$, $k = 8,94$ și $k' = 5,86$. Dimensiunea medie a granulelor a fost $d = 88,6 \mu\text{m}$.

Exemplul 4

Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, cu 2 găuri, prevăzut la gâtul central cu agitator tip elice, și la gâtul lateral cu pâlnie de picurare, amplasat într-o baie ultratermostată cu temperatura de 75°C, se introduce o cantitate de 100 ml apă distilată, în care se barbotează timp de 5 min azot, și apoi se introduce sub agitare (circa 500 rot/min) o cantitate de 0,5 g APV (cu gradul de polimerizare 700 și gradul de hidroliză 92%). Se continuă agitarea, în sistem închis, până la dizolvarea completă a APV, după care se adaugă o cantitate de 0,4 g NaCl, și se continuă agitarea până se obține o soluție omogenă (soluția 1). În paralel, într-un balon cu fund plat de 250 ml, se introduce o cantitate de 50 ml (52,5 g) EDMA, 65 ml (52 g) extract hidroetanolic (conținând 30% vol apă) de hipericină (având concentrația de hipericină

RO 130735 B1

1 de 0,01%), 8 ml (8 g) acid metacrilic și 2 g AIBN. Se introduce în balon o mică bară magne-
3 tică teflonată, și balonul se pune la temperatura camerei (circa 25°C) pe un agitator mag-
5 netic, și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluția 2). Din această soluție se
7 iau 25 ml și se introduc în pâlnia de picurare care se montează la balonul cu fund rotund, în
9 momentul în care soluția din acesta (soluția 1) este complet omogenă, și se începe picu-
11 rarea, menținând balonul cu fund rotund în baia de apă termostată la 75°C, și sub agitare
13 cu viteza de circa 500 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 25 ml de soluție
15 2 să fie picurați în soluția 1 timp de 8 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picurare și se
17 continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 7 h. La sfârșitul polime-
19 rării, suspensia obținută este filtrată pe o pâlnie Buchner cu hârtie de filtru calitativă. Preci-
21 pitatul reținut este introdus într-un pahar Berzelius de 200 ml, și peste el se toarnă o cantitate
23 de 120 ml soluție NaOH 1 M. În pahar se introduce o mică bară magnetică teflonată, se
acoperă paharul cu o folie parafilm și se așază pe un agitator magnetic, unde se lasă timp
de 5 h, reglând viteza de agitare la circa 200 rot/min. Apoi suspensia se filtrează pe pâlnia
Buchner, iar turta obținută este reintrodusă în paharul Berzelius, și se repetă operația de
spălare, dar folosind 120 ml soluție apoasă de HCl 0,1 M, timp de 3 h. Se filtrează din nou
pe pâlnia Buchner, și precipitatul este reintrodus în paharul Berzelius. Se adaugă 150 ml apă
distilată, și se face spălarea granulelor la circa 200 rot/min timp de 4 h. Se filtrează din nou
pe pâlnia Buchner, iar filtratul obținut este trecut pe o sticlă de ceas și introdus în etuva de
vid, unde se menține timp de 8 h la temperatura de 70°C și la o presiune remanentă de circa
15 mm col. Hg, asigurată de o trompă de vid cu apă. Produsul, ca cel din exemplul 1, a avut
caracteristicile următoare: $Q_{hip} = 0,254$, $Q_{cif} = 0,009$, $K_{dhip} = 8,77$, $K_{dcif} = 1,09$, $k = 8,05$ și
 $k' = 5,25$. Dimensiunea medie a granulelor a fost $d = 38,2 \mu\text{m}$.

Exemplul 5

25 Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, cu 2 gâturi, prevăzut la gâtul central cu agita-
27 tor tip elice, și la gâtul lateral cu pâlnie de picurare, amplasat într-o baie ultratermostată cu
temperatura de 70°C, se introduce o cantitate de 100 ml apă distilată, în care se barbotează
29 timp de 5 min azot, și apoi se introduce sub agitare (circa 500 rot/min) o cantitate de 0,4 g
APV (cu gradul de polimerizare 900 și gradul de hidroliză 88%). Se continuă agitatea, în
31 sistem închis, până la dizolvarea completă a APV, după care se adaugă o cantitate de 0,4 g
NaCl, și se continuă agitatea până se obține o soluție omogenă (soluția 1). În paralel, într-un
33 balon cu fund plat de 250 ml, se introduce o cantitate de 50 ml (52,5 g) EDMA, 65 ml (52 g)
extract hidroetanolic (conținând 30% vol apă) de hipericină (având concentrația de hipericină
35 de 0,02%), 8 ml (8 g) acid acrilic și 2,5 g AIBN. Se introduce în balon o mică bară magnetică
teflonată, și balonul se pune la temperatura camerei (circa 25°C) pe un agitator magnetic,
și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluția 2). Din această soluție se iau
37 33 ml și se introduc în pâlnia de picurare, care se montează la balonul cu fund rotund, în
momentul în care soluția din acesta (soluția 1) este complet omogenă și se începe picurarea,
39 menținând balonul cu fund rotund în baia de apă termostată la 70°C și sub agitare cu viteza
de circa 600 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 33 ml de soluție 2 să fie
41 picurați în soluția 1 timp de 8 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă
polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 8 h. La sfârșitul polimerizării,
43 suspensia obținută este filtrată pe o pâlnie Buchner cu hârtie de filtru calitativă. Precipitatul
reținut este introdus într-un pahar Berzelius de 200 ml, și peste el se toarnă o cantitate de
45 100 ml soluție apoasă NaOH 1 M. În pahar se introduce o mică bară magnetică teflonată,
se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așază pe un agitator magnetic, unde se lasă timp
47 de 4 h, reglând viteza de agitare la circa 200 rot/min. Apoi suspensia se filtrează pe pâlnia
Buchner, iar turta obținută este reintrodusă în paharul Berzelius, și se repetă operația de

RO 130735 B1

spălare, dar folosind 100 ml soluție apoasă de HCl 0,1 M, timp de 4 h. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner, și precipitatul este reintrodus în paharul Berzelius. Se adaugă 150 ml apă distilată și se face spălarea granulelor cu apă în aceleași condiții ca la spălarea a doua. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner, iar filtratul obținut este trecut pe o sticlă de ceas și introdus în etuvă de vid, unde se menține timp de 7 h la temperatura de 80°C și la o presiune remanentă de circa 15 mm col. Hg, asigurată de o pompă de vid cu apă. Produsul, ca cel din exemplul 1, a avut caracteristicile următoare: $Q_{hip} = 0,267$, $Q_{clif} = 0,009$, $K_{dhip} = 10,90$, $K_{dclif} = 1,27$, $k = 8,58$ și $k' = 5,41$. Dimensiunea medie a granulelor a fost $d = 48,9 \mu\text{m}$.

Exemplul 6

Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, cu 2 găuri, prevăzut la gâtul central cu agitator tip elice, și la gâtul lateral cu pâlnie de picurare, amplasat într-o baie ultratermostată cu temperatura de 70°C, se introduce o cantitate de 100 ml apă distilată, în care se barbotează timp de 10 min azot, pentru dezaerare, și apoi se introduce sub agitare (circa 600 rot/min) o cantitate de 0,4 g APV (cu gradul de polimerizare 700 și gradul de hidroliză 82%). Se continuă agitarea, în sistem închis, până la dizolvarea completă a APV, după care se adaugă o cantitate de 0,6 g NaCl, și se continuă agitarea până se obține o soluție omogenă (soluția 1). În paralel, într-un balon cu fund plat de 250 ml, se introduce o cantitate de 29 ml (30,5 g) EDMA, 69 ml (55 g) extract hidroetanolic (conținând 30% vol apă) de hipericină (având concentrația de hipericină de 0,015%), 12, 5 ml (10 g) acrilonitril și 2,5 g AIBN. Se introduce în balon o mică bară magnetică teflonată, și balonul se pune la temperatura camerei (circa 25°C) pe un agitator magnetic, și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluția 2). Din această soluție se iau 30 ml și se introduc în pâlnia de picurare, care se montează la balonul cu fund rotund, în momentul în care soluția din acesta (soluția 1) este complet omogenă și se începe picurarea, menținând balonul cu fund rotund în baia de apă termostată la 70°C, și sub agitare cu viteza de circa 600 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 30 ml de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 timp de 6 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 7 h. La sfârșitul polimerizării, suspensia obținută este filtrată pe o pâlnie Buchner cu hârtie de filtru calitativă. Precipitatul reținut este introdus într-un pahar Berzelius de 200 ml, și peste el se toarnă o cantitate de 150 ml soluție NaOH 1 M. În pahar se introduce o mică bară magnetică teflonată, se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așază pe un agitator magnetic, unde se lasă timp de 5 h, reglând viteza de agitare la circa 200 rot/min. Apoi suspensia se filtrează pe pâlnia Buchner, iar turta obținută este reintrodusă în paharul Berzelius, și se repetă operația de spălare, dar folosind 150 ml soluție apoasă de HCl de 3 h. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner, și precipitatul este reintrodus în Dahakil Berzelius. Se adaugă 150 ml apă distilată și se face spălarea granulelor cu apă în aceleași condiții ca la spălarea a doua cu etanol. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner, iar filtratul obținut este trecut pe o sticlă de ceas, și introdus în etuva de vid, unde se menține timp de 7 h la temperatura de 80°C și la o presiune remanentă de circa 15 mm col. Hg, asigurată de o pompă de vid cu apă. Produsul, ca cel din exemplul 1, a avut caracteristicile următoare: $Q_{hip} = 0,443$, $Q_{clif} = 0,0007$, $K_{dhip} = 15,48$, $K_{dclif} = 0,088$, $k = 175,90$ și $k' = 137,0$. Dimensiunea medie a granulelor a fost $d = 28,4 \mu\text{m}$.

Exemplul 7

Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, cu 2 găuri, prevăzut la gâtul central cu agitator tip elice, și la gâtul lateral cu pâlnie de picurare, amplasat într-o baie ultratermostată cu temperatura de 70°C, se introduce o cantitate de 100 ml apă distilată, în care se barbotează timp de 10 min azot, pentru dezaerare, și apoi se introduce sub agitare (circa 500 rot/min) o cantitate de 0,4 g APV (cu gradul de polimerizare 900 și gradul de hidroliză 92%). Se

RO 130735 B1

1 continuă agitarea, în sistem închis, până la dizolvarea completă a APV, după care se adaugă
o cantitate de 0,4 g NaCl, și se continuă agitarea până se obține o soluție omogenă (soluția
3 1). În paralel, într-un balon cu fund plat de 250 ml, se introduce o cantitate de 50 ml (52,5 g)
EDMA, 65 ml (52 g) extract hidroetanolic (conținând 30% vol apă) de hipericină (având
5 concentrația de hipericină de 0,02%), 3 ml (3 g) acid acrilic, 1,2 ml (1 g) acrilonitril și 2 g
AIBN. Se introduce în balon o mică bară magnetică teflonată, și balonul se pune la tempera-
7 tura camerei (circa 25°C) pe un agitator magnetic, și se amestecă până se obține o soluție
omogenă (soluția 2). Din această soluție se iau 30 ml și se introduc în pâlnia de picurare,
9 care se montează la balonul cu fund rotund, în momentul în care soluția din acesta (soluția
1) este complet omogenă, și se începe picurarea, menținând balonul cu fund rotund în baia
11 de apă termostată la 70°C și sub agitare cu viteza de circa 500 rot/min. Durata de picurare
se reglează astfel încât cei 30 ml de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 timp de 6 min. Apoi
13 se închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul
dezaerat, timp de 6 h. La sfârșitul polimerizării, suspensia obținută este filtrată pe o pâlnie
15 Buchner cu hârtie de filtru calitativă. Precipitatul reținut este introdus într-un pahar Berzelius
de 200 ml, și peste el se toarnă o cantitate de 120 ml soluție NaOH 1 M. În pahar se intro-
17 duce o mică bară magnetică teflonată, se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așază pe
un agitator magnetic, unde se lasă timp de 4 h, reglând viteza de agitare la circa 200 rot/min.
19 Apoi suspensia se filtrează pe pâlnia Buchner, iar turta obținută este reintrodusă în paharul
Berzelius, și se adaugă 150 ml soluție HCl 0,1 M, spălarea decurgând la circa 200 rot/min
21 timp de 4 h. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner, și precipitatul este reintrodus în paharul
Berzelius. Se adaugă 120 ml apă distilată și se face spălarea granulelor cu apă în aceleași
23 condiții ca la spălarea a doua. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner, iar filtratul obținut este
trecut pe o sticlă de ceas și introdus în etuva de vid, unde se menține timp de 8 h la tempera-
25 tura de 75°C și la o presiune remanentă de circa 15 mm col. Hg, asigurată de o trompă de
vid cu apă. Produsul, ca cel din exemplul 1, a avut caracteristicile următoare: $Q_{hip} = 0,406$,
27 $Q_{cif} = 0,002$, $K_{dhip} = 13,84$, $K_{dcif} = 0,266$, $k = 52,03$ și $k' = 39,85$. Dimensiunea medie a gra-
nulelor a fost $d = 98,2 \mu\text{m}$.

29 Exemplul 8

Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, cu 2 gâturi, prevăzut la gâtul central cu agita-
31 tor tip elice, și la gâtul lateral cu pâlnie de picurare, amplasat într-o baie ultratermostată cu
temperatura de 70°C, se introduce o cantitate de 100 ml apă distilată, în care se barbotează
33 timp de 10 min azot, pentru dezaerare, și apoi se introduce sub agitare (circa 500 rot/min)
o cantitate de 0,4 g APV (cu gradul de polimerizare 900 și gradul de hidroliză 88%). Se conti-
35 nuă agitarea, în sistem închis, până la dizolvarea completă a APV, după care se adaugă o
cantitate de 0,6 g NaCl, și se continuă agitarea până se obține o soluție omogenă (soluția
37 1). În paralel, într-un balon cu fund plat de 250 ml, se introduce o cantitate de 50 ml (52,5 g)
EDMA, 65 ml (52 g) extract hidroetanolic (conținând 30% vol apă) de hipericină (având con-
39 concentrația de hipericină de 0,02%), 2 ml (2 g) acid metacrilic, 2,5 ml (2 g) acrilonitril și 2 g
AIBN. Se introduce în balon o mică bară magnetică teflonată, și balonul se pune la tempera-
41 tura camerei (circa 25°C) pe un agitator magnetic, și se amestecă până se obține o soluție
omogenă (soluția 2). Din această soluție se iau 25 ml și se introduc în pâlnia de picurare care
43 se montează la balonul cu fund rotund, în momentul în care soluția din acesta (soluția 1) este
complet omogenă și se începe picurarea, menținând balonul cu fund rotund în baia de apă
45 termostată la 70°C, și sub agitare cu viteza de circa 500 rot/min. Durata de picurare se
reglează astfel încât cei 25 ml de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 timp de 5 min. Apoi se
47 închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul
dezaerat, timp de 6 h. La sfârșitul polimerizării, suspensia obținută este filtrată pe o pâlnie

RO 130735 B1

Buchner cu hârtie de filtru calitativă. Precipitatul reținut este introdus într-un pahar Berzelius de 200 ml, și peste el se toarnă o cantitate de 120 ml soluție NaOH 1 M. În pahar se introduce o mică bară magnetică teflonată, se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așază pe un agitator magnetic, unde se lasă timp de 4 h, reglând viteza de agitare la circa 200 rot/min. Apoi suspensia se filtrează pe pâlnia Buchner, iar turta obținută este reintrodusă în paharul Berzelius, și se repetă operația de spălare, dar cu soluție 100 ml HC1 0,1 M timp de 4 h. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner, și precipitatul este reintrodus în paharul Berzelius. Se adaugă 150 ml apă distilată și se face spălarea granulelor cu apă în aceleași condiții ca la spălarea a doua. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner, iar filtratul obținut este trecut pe o sticlă de ceas și introdus în etuva de vid, unde se menține timp de 8 h la temperatura de 75°C și la o presiune remanentă de circa 15 mm col. Hg, asigurată de o trompă de vid cu apă. Produsul, ca cel din exemplul 1, a avut caracteristicile următoare: $Q_{hip} = 0,478$, $Q_{clf} = 0,0014$, $K_{dhip} = 17,12$, $K_{dclf} = 0,177$, $k = 96,72$ și $k' = 58,82$. Dimensiunea medie a granulelor a fost $d = 68,0 \mu\text{m}$.

Exemplul 9

Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, cu 2 găuri, prevăzut la gâtul central cu agitator tip elice, și la gâtul lateral cu pâlnie de picurare, amplasat într-o baie ultratermostată cu temperatura de 70°C, se introduce o cantitate de 100 ml apă distilată, în care se barbotează timp de 10 min azot, pentru dezaerare, și apoi se introduce sub agitare (circa 500 rot/min) o cantitate de 0,5 g APV (cu gradul de polimerizare 700 și gradul de hidroliză 92%). Se continuă agitarea, în sistem închis, până la dizolvarea completă a APV, după care se adaugă o cantitate de 0,5 g NaCl, și se continuă agitarea până se obține o soluție omogenă (soluția 1). În paralel, într-un balon cu fund plat de 250 ml, se introduce o cantitate de 50 ml (52,5 g) EDMA, 65 ml (52 g) extract hidroetanolic (conținând 30% vol apă) de hipericină (având concentrația de hipericină de 0,02%), 6 ml (6 g) acid metacrilic, 2,5 ml (2 g) acrilonitril și 2 g AIBN. Se introduce în balon o mică bară magnetică teflonată, și balonul se pune la temperatura camerei (circa 25°C) pe un agitator magnetic, și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluția 2). Din această soluție se iau 25 ml și se introduc în pâlnia de picurare care se montează la balonul cu fund rotund, în momentul în care soluția din acesta (soluția 1) este complet omogenă și se începe picurarea, menținând balonul cu fund rotund în baia de apă termostată la 70°C, și sub agitare cu viteza de circa 500 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 25 ml de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 timp de 10 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 8 h. La sfârșitul polimerizării suspensia obținută este filtrată pe o pâlnie Buchner cu hârtie de filtru calitativă. Precipitatul reținut este introdus într-un pahar Berzelius de 200 ml, și peste el se toarnă o cantitate de 150 ml soluție NaOH 1 M. În pahar se introduce o mică bară magnetică teflonată, se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așază pe un agitator magnetic, unde se lasă timp de 4 h, reglând viteza de agitare la circa 200 rot/min. Apoi suspensia se filtrează pe pâlnia Buchner, iar turta obținută este reintrodusă în paharul Berzelius, și se repetă operația de spălare, dar cu 150 ml soluție HC1 0,1 M timp de 4 h. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner, și precipitatul este reintrodus în paharul Berzelius. Se adaugă 120 ml apă distilată și se face spălarea granulelor cu apă în aceleași condiții ca la spălarea a doua. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner, iar filtratul obținut este trecut pe o sticlă de ceas și introdus în etuva de vid, unde se menține timp de 8 h la temperatura de 75°C și la o presiune remanentă de circa 15 mm col. Hg, asigurată de o trompă de vid cu apă. Produsul, ca cel din exemplul 1, a avut caracteristicile următoare: $Q_{hip} = 0,660$, $Q_{clf} = 0,002$, $K_{dhip} = 27,19$, $K_{dclf} = 0,266$, $k = 102,21$ și $k' = 68,61$. Dimensiunea medie a granulelor a fost $d = 58,7 \mu\text{m}$.

1 **Bibliografie**

3 [1] S. Puri, G. Handa, A.K. Kalsotra, V.K. Gupta, A.S. Shawl, O.P. Suri, and G.N.
5 Qazi, "Preparative High-Performance Liquid Chromatographic Separation of
Naphthodianthrones from St. John's Wort" Journal of Chromatographic Science, 44, 177-
180, 2006.

7 [2] Wang Zhang, Xiangdong Gong, Yin Cai, Chuanli Zhang, Xing Yu, Jian Fan,
Guowang Diao, "Investigation of water-soluble inclusion complex of hypericin with β -
cyclodextrin polymer", Carbohydrate Polymers 95, 366-370, 2013.

9 [3] L. Yang, „Study On The Separation And Purification Of Hypericin From The
11 Extracts Of Hypericum Perforatum L". Master thesis, 2009-10-23,
<http://www.globethesis.com/?t-2144360272463638>.

13 [4] T-V. Nicolescu, W. Meouch, C. Branger, A. Margailan, A. Sarbu, D. Donescu,
"Taylor made polymer beads for gallic acid recognition and separation", J. Polym. Res 19(2),
1-12, 2012.

1. Granule polimerice imprentate cu hipericină, **caracterizate prin aceea că** se obțin prin polimerizarea în suspensie a acidului metacrilic, acidului acrilic, acrilonitrilului sau a amestecurilor formate din unul dintre primii doi monomeri cu ultimul, având capacitatea de adsorbție a hipericinei Q_{hip} în intervalul 0,25...0,66 mg/g și clorofilei Q_{clf} în intervalul 0,0007...0,0100 mg/g, coeficientul de distribuție al hipericinei K_{dhip} de 9,38...27,19 ml/g, coeficientul de distribuție al clorofilei K_{dclf} de 0,009...1,420 ml/g, selectivitatea absorbției hipericinei față de clorofilă $k_{hip-clf}$ de 7,3...175,9, selectivitatea relativă k' de 5,2...137,0 și diametrul mediu în intervalul 24,3...133,7 μm .

2. Procedeu de obținere a granulelor polimerice imprentate cu hipericină, **caracterizat prin aceea că** se prepară la temperatura de 65...75°C o soluție apoasă, dezaerată, cu concentrația de 0,3...0,6% în greutate, alcool polivinilic APV, cu gradul de polimerizare 700...900 și gradul de hidroliză 82...92% în greutate și 0,3...0,6% în greutate NaCl, denumită soluția 1, peste care se toarnă prin picurare, sub agitare puternică, timp de 4...10 min, o altă soluție denumită soluția 2, conținând 1,5...2,5% în greutate AIBN, 4...12% în greutate monomeri vinilici: acid metacrilic MAA, acid acrilic AA, acrilonitril AN, sau un amestec binar al primilor doi monomeri cu acrilonitrilul, 45...55% în greutate soluție hidroetanolică cu 30% în greutate vol apă de hipericină, cu 0,01...0,02% în greutate hipericină sau extract hidroetanolic cu 30% în greutate vol apă de hipericină cu 0,01...0,02% în greutate hipericină din sunătoare și restul etilenglicoldimetacrilat EDMA, raportul volumetric dintre soluția 2 și soluția inițială fiind 1:5...1:3, și, după terminarea picurării soluției 2, se continuă reacția de polimerizare în suspensie la temperatura de 65...75°C, timp de 4...8 h, apoi suspensia rezultată este filtrată, turta umedă obținută fie este spălată cu alcool etilic p.a., în 2 reprize, urmată de o spălare cu apă distilată, fiecare timp de 3...5 h, fie este spălată cu o soluție apoasă 1 M de NaOH, urmată de o spălare cu soluție 0,1 M HCl și de o spălare cu apă distilată, fiecare timp de 3...5 h, raportul de flotă, solid:lichid, la toate spălările, fiind de 1:8...1:12 masă:volum, iar între spălări și la sfârșitul spălărilor granulele fiind reținute prin filtrare, în final granulele fiind uscate într-o etuvă de vid, timp de 6...8 h, la temperatura de 70...80°C și presiunea remanentă de 15 mm col. Hg.

