



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2014 00431

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

(41) Data publicării cererii:

30/12/2015 BOPI nr. 12/2015

(71) Solicitant:

• 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. P60, SC. 4, AP. 92, SECTOR 5,  
BUCUREȘTI, B, RO;  
• GĂREA 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

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la granule polimerice cu hipericină și la un procedeu de obținere a acestora, utilizate pentru suplimentele alimentare. Granulele conform invenției au capacitatea de absorbție a hipericinei  $Q_{hip}$  de 0,25...0,66 mg/g și clorofilei  $Q_{cl}$  de 0,0007...0,01 mg/g, selectivitatea absorbției hipericinei față de clorofilă  $k_{hip-cl}$  de 7,3...159,9 și un diametru mediu de 24,3...133,7  $\mu$ m. Procedeu conform invenției constă în polimerizarea în suspensie a unor monomeri vinilici în amestec cu un

monomer bifuncțional, cu rol de reticulant, imprentarea hipericinei realizându-se cu soluție alcoolică de hipericină sau cu un extract de hipericină din sunătoare, după care se realizează crearea centrilor de recunoaștere moleculară cu alcool etilic sau cu soluție de hidroxid de sodiu, urmată de neutralizare.

Revendicări: 2

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



## GRANULE POLIMERICE IMPRENTATE MOLECULAR CU HIPERICINĂ ȘI PROCEDEU DE OBTINERE

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

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

1. Un procedeu de separare a naftodiantronelor (incluzând și hipericina) din extracte de sunătoare constă din cromatografia lichidă de înaltă performanță efectuată pe coloane preparative, cu umplutură C18 pe bază de silice [1]. Procedeul are ca dezavantaje productivitatea foarte mică, care nu permite aplicarea la scară industrială, prețul foarte ridicat al coloanelor și cantitățile mari de solvenți care se folosesc.
2. Un alt procedeu de reținere a hipericinei îl constituie utilizarea  $\beta$  ciclodextrinei reticulate cu epiclорhidrină ca material de includere al hipericinei [2]. Procedeul are ca dezavantaj utilizarea unui material scump ( $\beta$  ciclodextrina reticulată cu epiclорhidrină), duratele de absorbție sunt foarte mari (peste 24 de ore), iar produsul rezultat conține și ciclodextrina.
3. O altă metodă pentru separarea hipericinei din extractele de plante o reprezintă folosirea polimerilor imprențați molecular obținuți prin polimerizarea monolit. Metoda folosește ca monomer funcțional acrilamida și ca agent de reticulare etilenglicol dimetacrilat [3]. Metoda are dezavantajul că ea conduce inițial la obținerea unui monolit, care este concasat și măcinat cu dificultate și apoi sitat, iar fracția utilă (sub 70  $\mu$ m) care poate fi utilizată la extracție reprezintă în general sub 15 % din masa totală a blocului. Un alt dezavantaj al metodei îl constituie utilizarea ca monomer funcțional a acrilamidei, cunoscută ca având o acțiune cancerigenă certă. În plus, în cursul operațiilor de concasare și măcinare, mulți din centrii specifici de recunoaștere moleculară sunt distruși și ca urmare capacitatea de concentrare a hipericinei este diminuată.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea de granule polimerice imprentate molecular cu hipericină prin polimerizarea în suspensie a unor monomeri vinilici: acid metacrilic, acid acrilic, acrilonitril sau a unor amestecuri ale primilor 2 monomeri cu acrilonitrilul, pornind de la o soluție apoasă de alcool polivinilic și NaCl în apă, peste care se picură, sub agitare, o altă soluție compusă din etilenglicoldimetacrilat, monomeri vinilici, azoizobutirodinitril (AIBN) și soluție

alcoolică de hipericină (sau extract de hipericină din sunătoare), se realizează polimerizarea în suspensie, granulele rezultate sunt separate prin filtrare, apoi, pentru extracția templatului (hipericina) și formarea centrilor de recunoaștere moleculară, se spală în 2 reprize cu alcool etilic sau se spală mai întâi cu soluție de NaOH și apoi cu soluție de HCl, se filtrează, se spală cu apă distilată, se refiltrează și se usucă, pentru a se obține granule polimerice impregnate molecular cu hipericină.

Produsul și procedeul conform invenției înlătură dezavantajele materialelor și procedeele menționate anterior prin aceea că se prepară la temperatura de 65-75 °C o soluție apoasă, deaerată, cu concentrația de 0,3-0,6 % (toate procente din acest text sunt procente masice, cu excepția cazului în care se precizează că sunt altfel de procente) alcool polivinilic (APV) (cu gradul de polimerizare 700-900 și gradul de hidroliză 82-92%) și 0,3-0,6% NaCl (denumită soluție 1), peste care se toarnă prin picurare, sub agitare puternică, timp de 4-10 minute, o altă soluție (denumită soluție 2) conținând 1,5-2,5% AIBN, 4-12% monomeri vinilici: acid metacrilic (MAA), acid acrilic (AA), acrilonitril (AN) sau un amestec binar al primilor 2 monomeri cu acrilonitrilul, 45-55% soluție hidroetanolică (cu 30% vol. apă) de hipericină (cu 0.01-0.02% hipericină) sau extract hidroetanolic (cu 30% vol apă) de hipericină (cu 0.01-0.02% hipericină) din sunătoare și restul etilenglicoldimetacrilat (EDMA), raportul volumetric dintre soluția 2 și soluția inițială 1 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 ore, 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 ore, fie este spălată cu o soluție apoasă 1M de NaOH, urmată de o spălare cu soluție 0,1 M HCl și o spălare cu apă distilată, fiecare timp de 3-5 ore, 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 ore, la temperatura de 70- 80 °C și presiunea remanentă de 15 mm col.Hg.

Invenția prezintă următoarele avantaje:

- nu utilizează cantități mari de solvenți, sinteza fiind realizată în suspensie apoasă;
- folosește materii prime ieftine, întrucât monomerii folosiți sunt de tonaj mare sau mediu ;
- substanțele folosite la obținerea perlelor nu sunt cancerigene ;

- nu este necesară măcinarea polimerului, fiind direct obținute granule și se utilizează integral polimerul granular;
- centrii de recunoaștere moleculară creați prin polimerizare nu sunt distruși de măcinare;
- nu necesită aparatură scumpă ;
- 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 granulelor față de hipericină și reduce adsorbția unor componenți ai fitoextractelor cu bioactivitate nulă sau nedorită;
- granulele obținute au caracteristici care asigură o productivitate ridicată a concentrării extractelor de plante, ceea ce face ca să poată fi posibilă o aplicare la scară industrială ;
- granulele folosite la concentrarea extractelor de hipericină se separă ușor de partea lichidă și ca urmare nu impurifică produsul final;

Se dau în continuare exemple de realizare a invenției:

### Exemplul 1

Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, cu 2 găhuri, prevăzut la gâtul central cu agitator tip elice, și la gâtul lateral cu pâlnie de picurare, amplasat într-o baie ultratermostată cu temperatura de 65 °C se introduce o cantitate de 100 ml apă distilată, în care se barbotează timp de 5 minute azot și apoi se introduce sub agitare (cca 500 rot/min.) o cantitate de 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 0,3 g NaCl și se continuă agitarea până se obține o soluție omogenă (soluție 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 (45g) 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 bară magnetică teflonată și balonul se pune la temperatura camerei (cca 25 °C) pe un agitator magnetic și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluție 2). Din această soluție 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 (soluție 1) este complet omogenă și se începe picurarea, menținând balonul cu fund rotund în baia de apă termostată la

65 °C și sub agitare cu viteza de cca 500 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 20 ml de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 în timp de 4 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 4 ore. 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 250 ml și peste el se toarnă o cantitate de 90 ml alcool etilic p.a. În pahar se introduce o mică bară magnetică teflonată, se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așează pe un agitator magnetic, unde se lasă timp de 3 ore, reglând viteza de agitare la cca 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 3 ore. Se filtrează din nou pe pâlnia Buchner și precipitatul este reintrodus în paharul Berzelius. Se adaugă 112 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 6 ore la temperatura de 80 °C și la o presiune remanentă de cca 15 mm 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 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 ore. Apoi granulele au fost filtrate pe o pâlnie Buchner și s-a 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 ( $Q_{hip}$ , 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 ( $k_{hip-clf}$ ) 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 caracteristicile:  $Q_{hip}=0,295$ ,  $Q_{clf}=0,009$ ,  $K_{dhip}=9,38$ ,  $K_{dclf}=1,42$ ,  $k=6,61$  și  $k'=5,68$ . Dimensiunea medie a granulelor a fost  $d=133,7\ \mu\text{m}$ .

### Exemplul 2.

Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, cu 2 gâturi, 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 minute azot și apoi se introduce sub agitare (cca 500 rot/min.) o cantitate de 0,6 g APV (cu gradul de polimerizare 900 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 (soluție 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 (55g) soluție hidroetanolică (conținând 30% vol. apă) de hipericină (având concentrația de 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 (cca 25 °C) pe un agitator magnetic și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluție 2). Din această soluție se iau 33 ml și se introduc în pâlnia de picurare care se monteaza la balonul cu fund rotund, în momentul în care soluția din acesta (soluție 1) este complet omogenă și se începe picurarea, menținând balonul cu fund rotund în baia de apă termostată la 75 °C și sub agitare cu viteza de cca 500 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 33 ml de soluție 2 sa fie picurați în soluția 1 în timp de 10 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 8 ore. 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 alcool etilic p.a. În pahar se introduce o mică bară magnetică teflonată, se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așează pe un agitator magnetic, unde se lasă timp de 5 ore, reglând viteza de agitare la cca 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 5 ore. 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 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 ore la temperatura de 80 °C și la o presiune remanentă de cca 15 mm col. Hg, asigurată de o trompă de vid cu apă. Produsul, caracterizat ca în exemplul 1, a avut caracteristicile:  $Q_{hip}=0,327$ ,  $Q_{clf}=0,010$ ,  $K_{dhip}=9,87$ ,  $K_{dclf}=1,36$ ,  $k=7,26$  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 gâturi, 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 minute azot și apoi se introduce sub agitare (cca 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 (soluție 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 (cca 25 °C) pe un agitator magnetic și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluție 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 (soluție 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 cca 500 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 25 ml de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 în timp de 5 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 6 ore. 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 așează pe un agitator magnetic, unde se lasă timp de 4 ore, reglând viteza de agitare la cca 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 ore. 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 ore la temperatura de 80 °C și la o presiune remanentă de cca 15 mm col. Hg, asigurată de o trompă de vid cu apă. Produsul, caracterizat ca în exemplul 1, a avut caracteristicile:  $Q_{hip}=0,308$ ,  $Q_{clf}=0,009$ ,  $K_{dhip}=10,64$ ,  $K_{dclf}=1,19$ ,  $k=8,94$  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 gâturi, 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 minute azot și apoi se introduce sub agitare (cca 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 (soluție 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 0,01 %), 8 ml (8 g) acid metacrilic și 2 g AIBN. Se introduce în balon o mică bară magnetică teflonată și balonul se pune la temperatura camerei (cca 25 °C) pe un agitator magnetic și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluție 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 (soluție 1) este complet omogenă și se începe picurarea, menținând balonul cu fund rotund în baia de apă termostată la 75 °C și sub agitare cu viteza de cca 500 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 25 ml de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 în timp de 8 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 7 ore. 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 120 ml soluție NaOH 1M. În pahar se introduce o mică bară magnetică teflonată, se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așează pe un agitator magnetic, unde se lasă timp de 5 ore, reglând viteza de agitare la cca 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 ore. 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 cca 200 rot/min timp de 4 ore. 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 ore la temperatura de 70 °C și la o presiune remanentă de cca 15 mm col. Hg, asigurată de o trompă de vid cu apă. Produsul, caracterizat ca în exemplul 1, a avut caracteristicile:  $Q_{hip} = 0,254$ ,  $Q_{clif} = 0,009$ ,  $K_{dhip} =$



8,77,  $K_{\text{dclf}} = 1,09$ ,  $k = 8,05$  și  $k' = 5,25$ . Dimensiunea medie a granulelor a fost  $d = 38,2$   $\mu\text{m}$ .

### Exemplul 5

Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, cu 2 gâturi, 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 minute azot, și apoi se introduce sub agitare (cca 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 (soluție 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 %), 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 (cca 25 °C) pe un agitator magnetic și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluție 2). Din această soluție se iau 33 ml și se introduc în pâlnia de picurare care se montează la balonul cu fund rotund, în momentul în care soluția din acesta (soluție 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 cca 600 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 33 ml de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 în timp de 8 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 8 ore. 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 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 așează pe un agitator magnetic, unde se lasă timp de 4 ore, reglând viteza de agitare la cca 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 100 ml soluție apoasă de HCl 0,1 M, timp de 4 ore. 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 ore la temperatura de 80

°C și la o presiune remanentă de cca 15 mm col. Hg, asigurată de o trompă de vid cu apa. Produsul, caracterizat ca în exemplul 1, a avut caracteristicile:  $Q_{hip}=0,267$ ,  $Q_{clif}=0,009$ ,  $K_{dhip}=10,90$ ,  $K_{dclif}=1,27$ ,  $k=8,58$  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 gâturi, 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 minute azot, pentru dezaerare și apoi se introduce sub agitare (cca 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 (soluție 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 (55g) 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 (cca 25 °C) pe un agitator magnetic și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluție 2). Din această soluție se iau 30 ml și se introduc în pâlnia de picurare care se monteaza la balonul cu fund rotund, în momentul în care soluția din acesta (soluție 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 cca 600 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 30 ml de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 în timp de 6 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 7 ore. 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 1M. În pahar se introduce o mică bară magnetică teflonată, se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așează pe un agitator magnetic, unde se lasă timp de 5 ore, reglând viteza de agitare la cca 200 rot/min.. Apoi suspensia se filtrează pe pâlnia Buchner, iar turta obținută este reintrodusa în paharul Berzelius și se repetă operația de spălare, dar folosind 150 ml soluție apoasă de HCl 0,1 M, timp de 3 ore. 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 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 ore la temperatura de 80 °C și la o presiune remanentă de cca 15 mm col. Hg, asigurată de o trompă de vid cu apa. Produsul, caracterizat ca în exemplul 1, a avut caracteristicile:  $Q_{hip} = 0,443$ ,  $Q_{clf} = 0,0007$ ,  $K_{dhip} = 15,48$ ,  $K_{dclf} = 0,088$ ,  $k = 175,90$  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 gâturi, 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 minute azot, pentru dezaerare și apoi se introduce sub agitare (cca 500 rot/min.) o cantitate de 0,4 g APV (cu gradul de polimerizare 900 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 (soluție 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 %), 3 ml (3 g) acid acrilic, 1,2 ml (1g) acrilonitril și 2 g AIBN. Se introduce în balon o mică bară magnetică teflonată și balonul se pune la temperatura camerei (cca 25 °C) pe un agitator magnetic și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluție 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 (soluție 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 cca 500 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 30 ml de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 în timp de 6 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 6 ore. 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 120 ml soluție NaOH 1M. În pahar se introduce o mică bară magnetică teflonată, se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așează pe un agitator magnetic, unde se lasă timp de 4 ore, reglând viteza de agitare la cca 200 rot/min.. 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 timp de 4 ore. 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 ore la temperatura de 75 °C și la o presiune remanentă de cca 15 mm col. Hg, asigurată de o trompă de vid cu apa. Produsul, caracterizat ca în exemplul 1, a avut caracteristicile:  $Q_{hip}= 0,406$ ,  $Q_{clif}= 0,002$ ,  $K_{dhip}= 13.84$ ,  $K_{dclif}= 0.266$ ,  $k= 52,03$  și  $k'= 39.85$ . Dimensiunea medie a granulelor a fost  $d= 98,2 \mu\text{m}$ .

### Exemplul 8

Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, cu 2 gâturi, prevăzut la gâtul central cu agitator tip elice, și la gâtul lateral cu pâlnie de picurare, amplasat într-o baie ultratermostatată cu temperatura de 70 °C se introduce o cantitate de 100 ml apă distilată, în care se barbotează timp de 10 minute azot, pentru dezaerare și apoi se introduce sub agitare (cca 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 0,6 g NaCl și se continuă agitarea până se obține o soluție omogenă (soluție 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 %), 2 ml (2 g) acid metacrilic, 2,5 ml (2g) acrilonitril și 2 g AIBN. Se introduce în balon o mică bară magnetică teflonată și balonul se pune la temperatura camerei (cca 25 °C) pe un agitator magnetic și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluție 2). Din această soluție se iau 25 ml și se introduc în pâlnia de picurare care se monteaza la balonul cu fund rotund, în momentul în care soluția din acesta (soluție 1) este complet omogenă și se începe picurarea, menținând balonul cu fund rotund în baia de apă termostatată la 70 °C și sub agitare cu viteza de cca 500 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 25 ml de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 în timp de 5 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 6 ore. 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 120 ml soluție NaOH 1M. În pahar se introduce o mică bară

magnetică teflonată, se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așează pe un agitator magnetic, unde se lasă timp de 4 ore, reglând viteza de agitare la cca 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 HCl 0.1 M timp de 4 ore. 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 ore la temperatura de 75 °C și la o presiune remanentă de cca 15 mm col. Hg, asigurată de o trompă de vid cu apă. Produsul, caracterizat ca în exemplul 1, a avut caracteristicile:  $Q_{hip}= 0,478$ ,  $Q_{clf}= 0,0014$ ,  $K_{dhip}= 17.12$ ,  $K_{dclf}= 0.177$ ,  $k= 96.72$  și  $k'= 58.82$ . Dimensiunea medie a granulelor a fost  $d= 68,0 \mu m$ .

#### Exemplul 9

Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, cu 2 gâturi, 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 minute azot, pentru dezaerare și apoi se introduce sub agitare (cca 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 (soluție 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 (2g) acrilonitril și 2 g AIBN. Se introduce în balon o mică bară magnetică teflonată și balonul se pune la temperatura camerei (cca 25 °C) pe un agitator magnetic și se amestecă până se obține o soluție omogenă (soluție 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 (soluție 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 cca 500 rot/min. Durata de picurare se reglează astfel încât cei 25 ml de soluție 2 să fie picurați în soluția 1 în timp de 10 min. Apoi se închide robinetul pâlniei de picurare și se continuă polimerizarea în suspensie, în sistemul dezaerat, timp de 8 ore. 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 1M. În pahar se introduce o mică bară magnetică teflonată, se acoperă paharul cu o folie parafilm și se așează pe un agitator magnetic, unde se lasă timp de 4 ore, reglând viteza de agitare la cca 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 HCl 0.1 M timp de 4 ore. 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 ore la temperatura de 75 °C și la o presiune remanentă de cca 15 mm col. Hg, asigurată de o trompă de vid cu apă. Produsul, caracterizat ca în exemplul 1, a avut caracteristicile:  $Q_{hip} = 0,660$ ,  $Q_{clf} = 0,002$ ,  $K_{dhip} = 27.19$ ,  $K_{dclf} = 0.266$ ,  $k = 102.21$  și  $k' = 68.61$ . Dimensiunea medie a granulelor a fost  $d = 58,7 \mu\text{m}$ .

## GRANULE POLIMERICE IMPRENTATE MOLECULAR CU HIPERICINĂ SI PROCEDEU DE OBTINERE

### Revendicări

1. Granule polimerice impregnate cu hipericină, caracterizate prin aceea că se obțin prin polimerizarea în suspensie a acidului metacrilic, acidului acrilic, acrilonitrilului sau a amestecurilor formate din unul din primii doi monomeri cu ultimul, având capacitatea de adsorbție a hipericinei  $Q_{hip}$  între 0,25- 0,66 mg/g și clorofilei  $Q_{clif}$  între 0.0007- 0.0100 mg/g, coeficientul de distribuție al hipericinei  $K_{dhip}$  între 9,38-27,19 ml/g, coeficientul de distribuție al clorofilei  $K_{dclif}$  între 0.009- 1.420 ml/g, selectivitatea adsorbției hipericinei față de clorofilă  $k_{hip-clif}$  între 7,3- 175,9, selectivitatea relativă  $k'$  între 5,2- 137,0 și diametrul mediu între 24,3- 133,7  $\mu\text{m}$ .

2. Procedeu de obținere a granulelor polimerice impregnate 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% (toate procente din acest text sunt procente masice, cu excepția cazului în care se precizează că sunt altfel de procente) alcool polivinilic (APV) (cu gradul de polimerizare 700-900 și gradul de hidroliză 82-92%) și 0,3-0,6% NaCl (denumită soluție 1), peste care se toarnă prin picurare, sub agitare puternică, timp de 4-10 minute, o altă soluție (denumită soluție 2) conținând 1,5-2,5% AIBN, 4-12% monomeri vinilici: acid metacrilic (MAA), acid acrilic (AA), acrilonitril (AN) sau un amestec binar al primilor 2 monomeri cu acrilonitrilul), 45-55% soluție hidroetanolică (cu 30% vol. apă) de hipericină (cu 0.01-0.02% hipericină) sau extract hidroetanolic (cu 30% vol. apă) de hipericină (cu 0.01-0.02% 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 ore, 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 ore, fie este spălată cu o soluție apoasă 1M de NaOH, urmată de o spălare cu soluție 0,1 M HCl și de o spălare cu apă distilată, fiecare timp de 3-5 ore, 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 ore, la temperatura de 70-80 °C și presiunea remanentă de 15 mm col.Hg.