



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2015 00863**

(22) Data de depozit: **19/11/2015**

(41) Data publicării cererii:
30/05/2016 BOPI nr. **5/2016**

(71) Solicitant:

- **JIANU IONEL-CĂLIN**, CALEA ȘAGULUI NR. 21, SC. A, AP. 20, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **JIANU ADELINA-MARIA**, CALEA ȘAGULUI NR. 21, SC. A, AP. 20, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **ILIE ADRIAN-COSMIN**, STR. TIMIȘ NR. 18, BL. 32, SC. A, AP. 27, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **POPESCU ROXANA**, STR. MARTIR DAN CARPIN NR. 20, BL. 96, AP. 7, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **RUSU LAURA-CRISTINA**, CALEA BOGDĂNEȘTILOR NR. 32, SC. B, AP. 28, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **MIȘCĂ CORINA DANA**, STR. MUREȘ NR. 32, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **BUJANCĂ GABRIEL-STELIAN**, NR. 299A, SAT BEREGSĂU MARE, COMUNA BEREGSĂU MARE, TM, RO;
- **RAȚIU ADRIAN-CLAUDIU**, STR. IOACHIM MILOIA, BL. B1, SC. A, AP. 58, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **RAȚIU IULIA MARIA**, SAT SÎNMIHAIU ROMÂN NR. 26B, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **GRIGORAȘ MIRELA LOREDANA**, ALEEA AVRAM IMBROANE NR. 62, AP. 2, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **MIU CĂTĂLIN-ADRIAN**, STR. ARH. VICTOR VLAD, BL. 34, SC. A, AP. 3, TIMIȘOARA, TM, RO

(72) Inventatori:

- **JIANU IONEL-CĂLIN**, CALEA ȘAGULUI NR. 21, SC. A, AP. 20, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **JIANU ADELINA-MARIA**, CALEA ȘAGULUI NR. 21, SC. A, AP. 20, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **ILIE ADRIAN-COSMIN**, STR. TIMIȘ NR. 18, BL. 32, SC. A, AP. 27, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **POPESCU ROXANA**, STR. MARTIR DAN CARPIN NR. 20, BL. 96, AP. 7, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **RUSU LAURA-CRISTINA**, CALEA BOGDĂNEȘTILOR NR. 32, SC. B, AP. 28, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **MIȘCĂ CORINA DANA**, STR. MUREȘ NR. 32, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **BUJANCĂ GABRIEL-STELIAN**, NR. 299A, SAT BEREGSĂU MARE, COMUNA BEREGSĂU MARE, TM, RO;
- **RAȚIU ADRIAN-CLAUDIU**, STR. IOACHIM MILOIA, BL. B1, SC. A, AP. 58, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **RAȚIU IULIA MARIA**, SAT SÎNMIHAIU ROMÂN NR. 26B, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **GRIGORAȘ MIRELA LOREDANA**, ALEEA AVRAM IMBROANE NR. 62, AP. 2, TIMIȘOARA, TM, RO;
- **MIU CĂTĂLIN-ADRIAN**, STR. ARH. VICTOR VLAD, BL. 34, SC. A, AP. 3, TIMIȘOARA, TM, RO

(54) **PROCEDEU DE OBȚINERE A UNOR NOI LIPIDE PEGILATE "OMOGENE"**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor lipide structurate, respectiv, triacilgliceroli, utilizate în industria alimentară, cosmetică și farmaceutică. Procedeu conform invenției constă în esterificarea dirijată a glicerinei protejate prin mono- și/sau diacetilare cu un amestec de acizi superiori C₁₆-C₁₈ izolat prin extracții solid/lichid repetate, și purificat din fracțiunea

saponificabilă a uleiurilor de coriandru, struguri, măceș și castan sălbatic, succesiv controlat cu acizi β-alchil (C₈-C₁₈) polietilenoxi (n=3-18) propionici omogeni liniari și/sau ramificați.

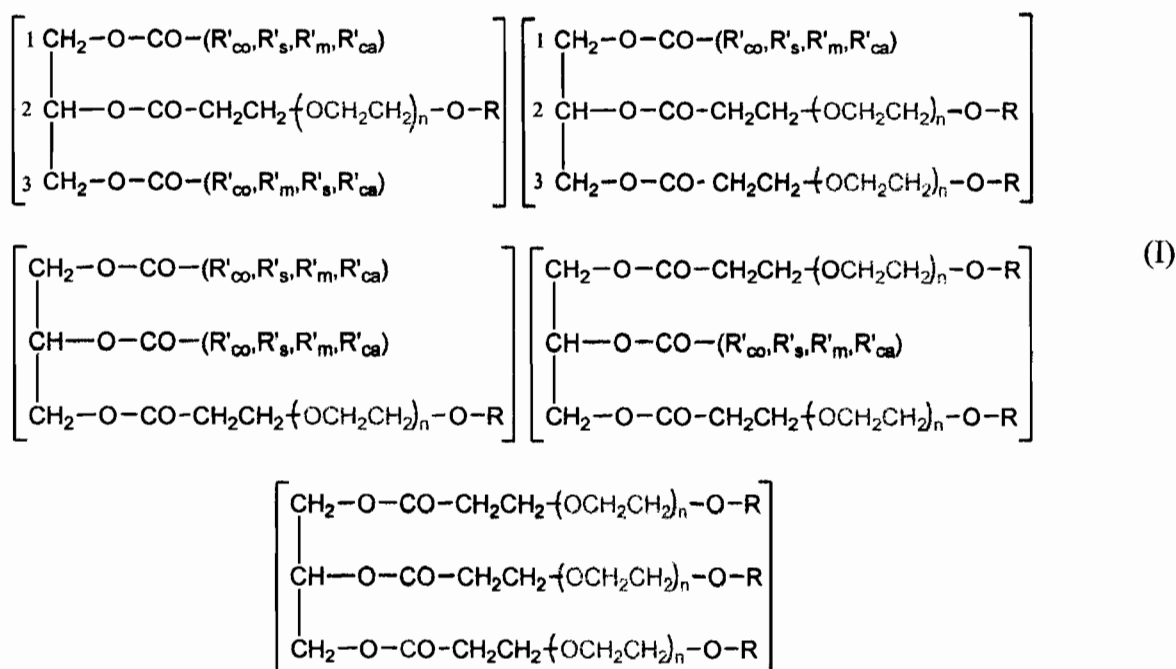
Revendicări: 2
Figuri: 7

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).



PROCEDEU DE OBTINERE A UNOR NOI LIPIDE PEGILATE „OMOGENE”

Prezenta invenție se referă la obținerea de noi lipide structurate (LS) respectiv triacilgliceroli (TAG) și la un nou procedeu de obținere a acestor structuri PEGilate „omogene” cu una din formulele generale (I):



cu catene hidrocarbonate de proveniență mixtă, naturală, acizi superiori din semințe de coriandru (*Coriandrum sativum*) (R'co); struguri (*Vitis vinifera*) (R's); măceș (*Rosa canina*) (R'm) și castan sălbatic (*Castanea vesca*) (R'ca)] și sintetică acizi β-R-polietilenoxi (n=0-18) propionici (formula II)



în care simbolul R reprezintă un fragment alchil cu 8 – 18 atomi de carbon, alchil aril cu 8 – 12 atomi de carbon grefați pe o hidrocarbură aromatică mononucleară iar n gradul de oligomerizare al catenei polioxi-etilenice „omogene” cu 3-18 unități oxid de etenă (fragmentul de PEG-ilare).

Principalul domeniu de aplicare al invenției îl constituie industria alimentară, cosmetică și farmaceutică.

Lipidele naturale și/sau sintetice PEGilate prezintă pentru produsele alimentare, cosmetice, farmaceutice, medicamentoase proprietăți fizice, fizico-chimice, fiziologice, nutriționale și chimice unice. Funcționalitatea acestora în alimente și în general în produsele „gazdă” este influențată prioritar de:

- compoziția și distribuția acizilor superiori;
- modul de cristalizare;
- aroma proprie și stabilitatea acesteia;
- modul de asociere cu alte molecule de natură nelipidică (apă, antioxidanți, antispumanti, agenți de chelare, coloranți, arome, inhibitori de cristalizare, conservanți, emulgatori etc.), și rezistența la procesare alimentară, farmaceutică și/sau medicamentoasă. Ulterior, pe durata prelucrării și depozitării produselor alimentare, cosmetice, farmaceutice, medicamentoase, lipidele participă la transformări chimice complexe cu alte componente ale acestora, ceea ce poate genera apariția multor compuși, cu efect final pozitiv sau negativ;
- considerente nutriționale.

Literatura semnaleză o diversitate considerabilă de lipide, care prin amestecare controlată conduc la produse cu noi caracteristici. S-au impus noi variante tehnologice care să ofere competențe coloidale, fiziologice, alimentare, etc. inexistente la sortimentele cunoscute și care nu s-au putut obține exclusiv prin simplă amestecare. A apărut problema modificării structurale a lipidelor existente (sau uneori a surselor din care acestea sunt obținute) spre a răspunde cât mai bine la anumite cerințe ale producătorilor de alimente, medicamente, preparate cosmetice și/sau farmaceutice, minimizând în același timp caracteristici nedorite. Tehnicile moderne de sinteză și procesare permit modificarea uneia sau mai multor proprietăți ale lipidelor (în continuare se va folosi termenul de lipide pentru a desemna exclusiv uleiurile și grăsimile), astfel că pornind de la variantele naturale să se ajungă la structuri de diferite, fără echivalent în natură, dar mai bine adaptate cerințelor unui anumit produs sau proces (lipide modificate, traducere destul de aproximativă a termenului "tailor-made lipids" „designer lipids” existent în literatura de specialitate). Scopul modificării structurale poate include:

- obținerea unor lipide cu competențe fizico – chimice, coloidale, fiziologice, funcționale noi;
- utilizarea unor materii prime accesibile, produsul finit având caracteristicile unui produs natural, mai scump;
- optimizarea stabilității produsului;

Alcoolii superiori ($C_8 - C_{18}$) polietoxilați pot fi considerați polietilenglicoli monoderivatizați (fragmentul de PEGilare primară). Obținuți industrial prin reacția alcoolilor superiori liniari și/sau ramificați cu oxid de etenă în atmosferă inertă, cataliză bazică la 90 -

150°C se caracterizează ca amestec de omologi de catenă polioxietilenică cu greutate moleculară distribuiți statistic alături de alcooli superiori liberi (1-40%) polietilenglicoli liberi (1-12%) și apă (urme).

Creșterea gradului mediu de polietoxilare, n , determină lărgirea spectrului omologilor de sinteză. Separarea în structuri unitare prin metode fizico – chimice (distilare moleculară, extracții lichid-lichid, cromatografie pe coloană, etc.) este dificilă, dar sinteza catenei polioxietilenice „pas cu pas” devine posibilă prin mai multe variante: condensări cu monohalogen – glicoli; reducerea catalitică a esterilor; sinteza Williamson a eterilor; eterificarea tosilaților superiori de n -alchil ($C_8 - C_{18}$).

Schema Williamson de sinteză a alcoolilor superiori (C_8-C_{18}) înalt polietoxilați „omogeni”, cunoscută sub două variante, cu toate dificultățile de sinteză, purificare, separare, rămâne metoda cu cea mai largă utilizare:

- construirea catenei polioxietilenice „omogene” prin atașarea succesivă a unor unități polioxietilenice inferioare ($n=2-3$) la o catenă hidrocarbonată „omogenă”;
- construirea catenei polioxietilenice „omogene” de lungime dorită, purificarea și atașarea ei ulterioară la catena hidrocarbonată „omogenă”.

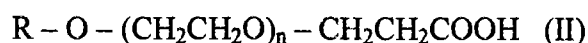
A doua variantă, caracterizată prin randamente ce nu depășesc 60%, separare laborioasă și ineficientă a alcoolilor superiori este mai puțin recomandată.

În literatură se descrie obținerea de alcooli superiori ($C_8 - C_{18}$) polietoxilați „omogeni” ($n=6-14$) după procedeul Williamson (varianta a), folosind trietilenglicol „omogen”.

Urmând modelul Williamson modificat (fără detalii publicate) (**figura 5**) se semnalează sinteza alcoolului lauric polietoxilat „omogen” ($n=1-15; 20; 25; 30; 50$). Produsele au fost caracterizate prin conținutul în oxid de etilenă, indice de hidroxil și analiză elementară.

Literatura relatează puține date fizico – chimice suplimentare pentru alcoolii superiori ($C_8 - C_{18}$) polietoxilați „omogeni” ($n \geq 12$).

Principala problemă tehnică pe care o rezolvă prezenta invenție constă în lărgirea gamei lipidelor structurate PEGilate „omogene” cu formula generală I, având catene hidrocarbonate mixte: naturale, acizi superiori din material semincer de coriandru (*Coriandrum sativum*) ($R'co$); struguri (*Vitis vinifera*) ($R's$); măceș (*Rosa canina*) ($R'm$) și castan (*Captanea vesca*) ($R'ca$) și sintetice, acizi β - R -polietilenoxi ($n=0-18$) propionici cu formula II:



în care simbolul R reprezintă un fragment alchil cu 8 – 18 atomi de carbon liniar și/sau ramificat, fragment alchil aril cu 8-12 atomi de carbon grefați pe o hidrocarbură aromatică mononucleară, iar n reprezintă gradul de oligomerizare al catenei polioxielienice „omogene” cu 3-18 unități de oxid de etenă (fragmentul de PEGilare secundară). PEGilarea (PEGylation) este un proces de grefare covalentă succesivă la cele două terminale (grupe funcționale hidroxil libere) ale catenei polietilenglicolilor a unor noi structuri inițial proteine. Legătura covalentă nou formată prin atașarea la un medicament, agent terapeutic, etc. poate „masca” acest „vector activ” în sistemul imunitar al „gazdei” (pacientului consumatorului) reduce imunogenitatea și antigenitatea, potențează dimensiunea hidrodinamică a agentului, prelungește durata de vehiculare în sistemul imunitar implicând eliminarea renală. Suplimentar PEGilarea poate optimiza solubilitatea „vectorului activ” cu reducerea caracterului hidrofob, modifică competențe fizico – chimice existente (conformație, interacțiuni electrostatice, afinitate față de celule receptoare, absorbția și distribuția în sistemul „gază” beneficiar, etc.).

Procedeele pentru obținerea acestor lipide PEGilate constă (**figura 1**) în tratarea (esterificarea dirijată) a glicerinei protejate (mono- și/sau diacetilate) pe de o parte cu amestecul de acizi superiori C₁₆ (0Δ); C₁₈ (1Δ) (ω-9); C₁₈ (2Δ) (ω-6); C₁₈ (3Δ) (ω-3); izolat prin extracții solid/lichid repetate în sistemul de solvenți adecvat și purificați din fracțiunea saponificabilă a uleiurilor de coriandru (*Coriandrum sativum*), struguri (*Vitis vinifera*), măceș (*Rosa canina*) și castan sălbatic (*Castanea vesca*) pe de altă parte succesiv controlat cu acizii β – alchil (C₈-C₁₈) polietilenoxi (n=3-18) propionici „omogeni” (**figurile 2,3**).

Anterior acizii β – alchil (C₈-C₁₈) polietilenoxi (n=3-18) propionici „omogeni” liniari și/sau ramificați (ce reprezintă polietilenglicolii PEGilați primar) au fost obținuți printr-o schemă de reacții clasice adaptate (**figura 4**) succesiv din seria omologă a alcoolilor superiori (C₈-C₁₈) polietoxilați (n=3-18) „omogeni” prin cianoetilare, hidroliză acidă exhaustivă și purificare.

Alcoolii superiori liniari și/sau ramificați (C₈-C₁₈) polietoxilați (n=3-18) „omogeni” au fost obținuți de asemenea printr-o schemă de reacții clasice (tip Williamson) adaptate (**figura 5**) inițial prin structurarea dirijată a catenei polioxielienice „omogene” „pas cu pas” din unități oxietilenice tip dietilenglicol și/sau trietilenglicol până la lungimea propusă final grefarea catenei hidrocarbonate liniare și/sau ramificate (C₈-C₁₈).

Prezenta invenție prezintă avantaje prin aceea că:

1. asigură posibilitatea extinderii lipidelor structurate în general, accesând noi structuri și trasee ecologice accesibile, de personalizare al unor noi arhitecturi moleculare PEGilate „omogene” cu „ținte” (obiective) previzibile bine definite;

2. procedeul poate fi utilizat în sinteza (structurarea) controlată a unor noi intermediari utilizați în clasa agenților activi de suprafață, a principiilor medicamentoase, cosmetice și/sau alimentare;
3. procedeul prin intermediarii obținuți este accesibil, ușor de realizat poate „masca” un „vector activ” în sistemul imunitar al „gazdei” (pacientului, consumatorului) reduce imunogenitatea și antigenitatea, potențează dimensiunea hidrodinamică a agentului, prelungește durata de vehiculare în sistemul imunitar implicând eliminarea renală. Suplimentar PEGilarea poate optimiza solubilitatea „vectorului activ” cu reducerea caracterului hidrofob, modifică competențe fizico – chimice existente (conformație, interacțiuni electrostatice, afinitate față de celule receptoare, absorbția și distribuția în sistemul „gazdă” beneficiar, etc.).
4. lipidele PEGilate sintetizate prezintă pentru produsele alimentare, cosmetice, farmaceutice, medicamentoase proprietăți fizice, fizico-chimice, fiziologice, nutriționale și chimice unice conferite de:
 - compoziția și distribuția acizilor superiori superiori prin gradul de nesaturare, poziția dublelor legături dar și de poziția acestora în molecula de gliceridă care vor marca domeniul și viteza de topire, consistența, plasticitatea, proprietățile de emulsionare.
 - modul de cristalizare: deoarece noile lipide PEGilate rămân sisteme polimorfe care pe durata refrigerării parcurg o serie de stări de tranziție, cu tipuri de cristale care influențează textura, palatabilitatea și eliberarea aromelor.
 - aroma proprie și stabilitatea acesteia: care nu vizează o aromă specifică, pentru a nu afecta aroma produsului finit dar trebuie să fie stabilă pe toată durata de viață a produsului beneficiar de lipide PEGilate în care uleiul sau grăsimea este utilizată, ceea ce presupune rezistența la degradări oxidative sau lipolitice.

Desenele explicative au următoarele semnificații:

Figura 1: Schema bloc de operații în esterificarea/transesterificarea glicerinei protejate (mono- și/sau diacetilate) (G.M.; G.D.) cu acizii superiori $R'COOH$ și/sau $R(EO)_n - COOH$

Figura 2: Schema bloc de operații în procesarea prin extracție lichid – lichid la rece a unor fracțiuni lipidice vegetale din material semincer horticol triturat (struguri, măceș, coriandru, castan sălbatic)

Figura 3: Schema bloc de operații în procesul de hidroliză acidă totală cu acid clorhidric a fracțiunilor lipidice brute obținute prin extracție din materialul vegetal triturat (horticol) (castan sălbatic, coriandru, măceș, struguri)

Figura 4: Schema bloc de operații în procesarea acizilor β – alchil – (R) – polietilenoxi (n=0-18) propionici „omogeni”

Figura 5: Schema de obținere a alcoolilor laurici (dodecilici) polietoxilați „omogeni” (n=3,6,9,12,18)

Figura 6: Reprezentarea schematizată a unor structuri conformaționale de catene polioxielene (PEO) „omogene” (n=3-18) derivatizate (R(EO)_nPC și R(NF;EH) modificate dirijat în conjugate PEG_n-L(R';2R) (a,d) (2R';1R) (b,c)

Figura 7: Reprezentarea structurală schematizată a unei lipide monoPEGilate (a) respectiv diPEGilate (b)

PEGilarea (PEGylation) este un proces de grefare covalentă succesivă la cele două terminale (grupe funcționale hidroxil libere) ale catenei polietilenglicolilor a unor noi structuri. Prezenta invenție accesează această variantă pentru obținerea alcoolilor superiori (C₈–C₁₈) liniari și ramificați polietoxilați „omogeni” (PEGilarea primară a polietilenglicolilor „omogeni”) care după purificare și caracterizare fizico – chimică specifică se cianoetilează (**figura 4**) iar β – alchil (C₈ – C₁₈) respectiv alchil (C₈-C₁₂) aril polietilenoxi (n = 0, 3, 6, 9, 12, 16, 18) propionitrilii se hidrolizează exhaustiv în cataliză acidă, micelară sau de transfer interfațic la acizii β -alchil (C₈ – C₁₈) respectiv acizii β -alchil (C₈ – C₁₂) aril polietilenoxi (n = 0, 3, 6, 9, 12, 16, 18) propionici (formula II).

Se prezintă în continuare câteva exemple de realizare a polietilenglicolilor „omogeni” (PEG-n) (figura 5) valabile și pentru întreaga serie omologă (n=6,9,12,16,18).

Procesarea hexaoxaetilenglicolului „omogen”, (PEG-6)

Într-un vas de reacție, prevăzut cu agitare mecanică, termometru, pâlnie de picurare, refrigerent ascendent atmosferă inertă, se introduc 508 g (4 moli) dietilenglicol monosodic (PEG₂ – Na), apoi precaut 3,4-6 g (2,2 moli) 1,8-diclor-3,6-dioxa-octan (PEG₂ – 2Cl), se încălzește la 90-95°C (cca.72 ore), amestecul de procesare se neutralizează cu 27 mL soluție alcoolică NaOH 30%. Produsul de reacție brut ce conține hexaoxaetilenglicolul „omogen” se purifică prin extracții lichid/lichid repetate în sistemul eter etilic/apă. Randamentele de procesare față de dietilenglicolul introdus sunt cuprinse între 50 – 60%.

Procesarea nonaoxaetilenglicolului „omogen”, (PEG-9)

Într-un vas de reacție, prevăzut cu agitare mecanică, termometru, pâlnie de picurare, refrigerent ascendent, atmosferă inertă, se introduc precaut la 110 – 130°C, în decurs de 2 ore, 107,3g (0,62 moli) sare monosodică a trietilenglicolului (PEG₃-Na), 43,7g (0,306 moli) 1,8 – diclor – 3,6 – dioxa-octan (PEG₂-2Cl), se încălzesc cca. 5 ore la 150°C până la reacția negativă față de fenolftaleină. Nonaoxaetileglicolul „omogen” se purifică prin extracții

lichid/lichid repetate în sistemul eter etilic/apă. Randamentele față de trietilenglicolul introdus în procesare sunt cuprinse între 50 – 55 %.

Procesarea dodecaoxaetilenglicolului „omogen”, (PEG-12)

Într-un vas de reacție, prevăzut cu agitare mecanică, termometru, pâlnie de picurare, refrigerent ascendent, atmosferă inertă, se introduc 107,88 g (0,62 moli) sare monosodică a trietilenglicolului (PEG₃ – Na), se adaugă precaut la 130 – 135°C, 73,13 g (0,23 moli) 1, 17 – diclor – 3, 6, 9, 12, 15 –pentaohaheptadecan, PEG₆-2Cl, amestecul de reacție se încălzește la 170–180°C, timp de 5 – 6 ore, până la reacție negativă față de fenolftaleină. Produsul brut care conține dodecaoxaetilenglicolul „omogen” se purifică prin extracții lichid/lichid repetate în sistemul eter etilic / apă. Randamentele față de trietilenglicolul introdus sunt cuprinse între 55–63%.

Procesarea octadecaoxaetilenglicolului „omogen”, (PEG-18)

Într-un vas de reacție, prevăzut cu agitare mecanică, termometru, pâlnie de picurare, refrigerent ascendent, atmosferă inertă, se introduc 197,78 g (0,62 moli) sare monosodică a hexaoxaetilenglicolului "omogen" (PEG₆ – Na), apoi precaut (circa 2 ore) la 130 – 145°C, 97,6 g (0,306 moli) 1,17–diclor –3,6,9,12,15–pentaohaheptadecan (PEG₆–2Cl). Amestecul se încălzește la 175–180°C, timp de 5–6 ore până la reacția neutră față de fenolftaleină. Produsul de reacție care conține octadecaoxaetilenglicolul "omogen" (PEG₁₈) se purifică prin extracții lichid/lichid repetate în sistemul eter etilic/apă. Randamentul față de hexaoxaetilenglicolul „omogen” este cuprins între 50 – 54 %.

Procesarea derivatului diclorurat al hexaoxaetilenglicolului „omogen” (1,17 – diclor – 3,6,9,12,15 – pentaoha-heptadecan), (PEG₆ – 2Cl)

Într-un vas de reacție, prevăzut cu agitare mecanică, termometru, pâlnie de picurare, se dizolvă 35 g (0,124 moli) hexaoxaetilenglicol "omogen" (PEG₆) în cca 300 mL piridină anhidră, se adaugă precaut sub agitare la 40-50°C (pe durata a 15 minute) 31,78 g (2,67 moli) clorură de tionil. Temperatura se menține la 75-80°C, 30 minute, apoi se răcește la 20-25°C. Produsul de reacție de culoare galben-brună se purifică prin extracții lichid/lichid repetate (2 – 3 ori) în sistemul eter etilic/soluție saturată de clorură de sodiu, apoi prin distilare în vid înaintat (10⁻⁴ – 10⁻⁶ mm col. Hg). Frațiunea colectată la 100°C/10 mm col. Hg se caracterizează prin conținut în oxid de etilenă (determinat 66,88 %) (calculat 68,96%), temperatură de fierbere 169-170°C / 0,1 mm (literatură 168-169°C / 0,1 mm) și temperatură de solidificare (-12,4°C), (literatură -12,4°C). Randamentul față de hexaoxaetilenglicol „omogen” (PEG₆) este cuprins de 60-65 %.

Se prezintă în continuare un exemplu complet de realizare a alcoolului lauric

polietoxilat „omogen” (n=3) D(EO)₃H în condițiile catalizei de transfer interfazic (figurile 5,6,7).

Procesarea tosilatului de lauril, prin cataliză de transfer interfazic, D-TS

Într-un vas de reacție, prevăzut cu agitare mecanică, termometru, pâlnie de picurare, refrigerent ascendent, atmosferă inertă, se introduc în cca. 50 mL toluen, la temperatura camerei, 18,6 mL (0,1 moli) alcool lauric pur, 15 mL soluție toluenică 0,33 m a LM-O-EC-1.1.1., [clorură de N,N,N-trimetil-N-β-lauril/miristil (7/3) oxi – etilamoniu], 18,66 mL soluție apoasă NaOH 30 %, apoi precaut 70 g soluție toluenică 38% clorură de tosil (TS-Cl). Amestecul de reacție se menține sub agitare la 30-35°C, timp de 5 – 6 ore. Reacția se consideră terminată când mirosul de clorură de tosil dispare. Tosilatul de lauril purificat, prin extracții lichid/lichid repetate, în sistemul toluen / apă respectiv cloroform / eter de petrol (p.f. = 30-60°C) s-a caracterizat prin indicele de esterificare 165 mg KOH/g (calculat 164,7 mg KOH/g) și banda de absorbție în infraroșu, de la 1140-1150 cm⁻¹ (SO₂OR). Valorile obținute corespund datelor din literatură.

Procesarea alcoolului lauric polietoxilat „omogen”, D-(EO)₃-H

Într-un vas de reacție, prevăzut cu agitare mecanică, termometru, atmosferă inertă, se dizolvă 37,4 g (0,11 moli) tosilat de lauril (L-TS), în cca. 100 mL toluen anhidru, se adaugă precaut soluția a 17,4 g (0,1 moli) sare monosodică a trietileglicolului „omogen” (PEG₃-Na) în 50 mL toluen anhidru, se încălzește la reflux timp de 5-6 ore (până la reacție neutră față de fenoltaleină) și se îndepărtează pe baie de ulei toluenul (18 - 25°C/10-20 mm col. Hg). Rezultă un produs consistent, fluid, de culoare slab gălbuie, din care se distilă în vid (10⁻² – 10⁻³ mm col. Hg) alcoolul lauric polietoxilat (n=3) „omogen”. Randamentul față de alcoolul lauric este cuprins între 52 – 58 %. Procedând similar s-au preparat alcoolii laurici polietoxilați „omogeni” (n = 6, 9, 12, 18).

Prepararea alcoxizilor alcalini superiori (C₁₂)

[C₁₂H₂₅-O-(CH₂CH₂O)_{n-1}-CH₂CH₂O⁺Me⁺], R-O⁺Me⁺; R-O-(EO)_{n-1}-CH₂CH₂O⁺Me⁺

Într-un vas de reacție de capacitate adecvată, se introduc sub atmosferă inertă (cca. 5L N₂ (fără urme de oxigen, dioxid de carbon, apă), 200 mL soluție toluenică anhidră 0,1m a alcoolului lauric sau alcoolului lauric polietoxilat „omogen”, iar în macela extractorului se cântăresc 0,25 at.g metal alcalin liber de oxizi. Se închide sifonul cu un dop „afânat” de vată de sticlă, se montează restul instalației și se încălzește precaut timp de 2-3 ore la reflux, când se obține soluția toluenică a alcoxidului alcalin superior, a cărei concentrație se determină prin titrare acid – bază cu H₂SO₄ 0,01n.

Soluția toluenică se păstrează sub atmosferă inertă la 30-90°C, deoarece solubilitatea

alcoizilor alcalini superiori în toluen este redusă (soluția devine opalescentă sub 20°C). Înaintea fiecărei prelevări de catalizator bazic se agită, la nevoie sub încălzire ușoară.

Prepararea β-alchil-R-poli(etilenoxi) (n=3,6,9,12,18) propionitrililor „omogeni”, R-O-PN, simbol R-(EO)_n-PN

Într-un reactor pentru sinteză, termostatat la temperatură convenabilă (10-60°C funcție de substratul hidroxic folosit și de parametrii cinetico – termodinamici determinați anterior), se introduc sub atmosferă inertă, purificată de oxigen, apă, dioxid de carbon (debit cca. 5L N₂/oră), 200 mL soluție toluenică anhidră 0,1 m alcool superior (C₈ - C₁₈) sau alcool lauric polietoxilat „omogen” se adaugă cantitatea necesară de catalizator bazic (alcalinitatea mediului, cuprinsă în intervalul 5-6x10⁻³ mol/L), ulterior cantitatea necesară de monomer acrilic (raportul molar AN/R-(EO)_n-H este cuprins între 1/10 – 10/1), se termostatează 20-30 minute, se verifică alcalinitatea mediului de reacție prin prelevarea de probe de cca. 10 mL soluție toluenică.

Probe de 5-10 mL soluție toluenică se prelevează la intervale de timp necesare (prima probă după 30 secunde, apoi la intervale de 30-60 secunde la început, și la intervale de 1-5 minute către sfârșit), până ce cantitatea de monomer determinată analitic scade cu mai puțin de 5% din valoarea precedentă.

Se prezintă în continuare un exemplu de realizare a extracției solid/lichid a fracțiunilor lipidice naturale din materiale semincere specifice (figura 2).

Extracția la cald a fracțiunilor lipidice din materiale semincere (semințe, fructe, bace) de Coriandrum sativum, Vitis vinifera, Rosa canina respectiv Castanea vesca

Într-un mojar de porțelan se cântăresc (prin diferență), cu precizie de 0,01 g, 10 – 15g material vegetal semincer, grosier divizat, se adaugă 15g nisip cuarțos purificat, prin spălări acide repetate ulterior, uscat, se triturează energetic cca. 15-30 minute după care se transferă cantitativ cu ajutorul unei spatule într-un cartuș de extracție (aparat Soxhlet). Se curăță mojarul, pistilul și spatula cu un tampon de vată îmbibat în solvent, introducând ulterior și materialul celulozic de curățire în cartuș. Se acoperă cu vată curată, se montează instalația de extracție în sistemul de încălzire.

Se introduce solventul (benzină de extracție, eter de petrol cu p.f. = 30 - 60°C, sau hexan) până când se amorsează sifonarea completă, când se mai adaugă 50 mL solvent. La temperatura de reflux se efectuează 8...10 sifonări/oră, timp de 6 ore, după care se îndepărtează cartușul și se recuperează solventul.

Miscela limpede, fără impurități, se filtrează suplimentar cantitativ într-un vas tarat.

Fracțiunea lipidică vegetală purificată, se deshidratează exhaustiv 30 minute la 105°C,

în etuvă, se răcește în exicator și se cântărește. Se repetă la nevoie operațiile de uscare și cântărire până la greutate constantă.

Pentru a facilita îndepărtarea urmelor de solvent în operația de recuperare a acestuia, se barbotează menajant (fără spumare) prin fracțiunea lipidică un curent de azot (8-10 mL/minut).

Conținutul de fracțiune lipidică vegetală (seminceră) se caracterizează ulterior, chimic și/sau fizico – chimic.

Extracția solid – lichid și/sau lichid la rece a fracțiunilor lipidice din materialul vegetal (horticol) (Coriandrum sativum, Vitis vinifera, Rosa canina, Castanea vesca)

Materialul horticol semincer menționat, recoltat adecvat se separă de corpuri străine și alte impurități, se spală, se deshidratează menajant în curent de aer cald (25 - 40°C), (pe durată variabilă funcție de cantitate), până când umiditatea scade sub 1%, se separă de marc (măceș, struguri), se divizează manual, sau automat într-o moară (râșniță) (coriandru, castan sălbatic), se triturează cu nisip cuarțos (SiO₂) până la obținerea unei mase „omogene” care se suspendă sub agitare energetică într-un vas Berzelius de 500 mL (sau capacitate adecvată masei de material horticol procesate) în volum similar de solvent pe durata a 15 – 20 minute. După decantare nisipul se spală repetat (2-3 ori) cu cantități minime de solvent (recuperarea integrală separată a materialului vegetal și a extractelor organice).

Fazele apoase reunite se introduc într-o pâlnie de separare adecvată, prevăzută cu sistem de închidere etanș, se adaugă volumul corespunzător de eter de petrol (p.f. = 30 - 60°C), benzină de extracție (neofalină) (p.f. = 40 - 60°C) sau eter etilic (raport 1/1) se agit energetic prin rotirea cu 180° și depresurizarea precaută repetată (2-3 ori) a sistemului. Se separă fazele și se repetă operația de 2 – 3 ori cu volume similare de solvent.

Fazele organice reunite, se filtrează peste Na₂CO₃ anhidru pentru eliminarea completă a urmelor de apă, se distilă inițial la presiune atmosferică, ulterior la vid 10⁻² – 10⁻³ mm col. Hg pentru eliminarea și recuperarea exhaustivă a solventului de extracție. Fraucțiunea lipidică vegetală brută obținută se caracterizează calitativ și cantitativ prin tehnici experimentale chimice și instrumentale specifice.

Se prezintă în continuare un exemplu complet de realizare a acizilor superiori din fracțiunile lipidice saponificabile izolate din materialul semincer prin hidroliză acidă exhaustivă (cu HCl) (figura 3).

Procesarea prin hidroliză acidă totală (HCl) a fracțiunilor lipidice brute extrase din materialul vegetal (horticol) (Coriandrum sativum, Vitis vinifera, Rosa canina, Castanea vesca)

65

Într-un vas de procesare, prevăzut cu agitare mecanică, refrigerent ascendent (reflux), sistem de încălzire termostată, termometru și pâlnie de picurare se introduc 0,5 moli fracțiune lipidică saponificabilă (după evaluarea cantitativă gazcromatografică a distribuției catenelor hidrocarbonate a acizilor superiori), ulterior sub agitare pe durata a 30 minute, 0,6 moli HCl concentrat (35%). După o oră de refluxare la 100 - 110°C, masa heterogenă rezultată se răcește la 40°C, se neutralizează sub agitare energetică cu hidroxid de sodiu fin divizat până la slab roz față de fenolftaleină. (se va evita neutralizarea excesivă pentru a nu saponifica acizii superiori).

Sărurile anorganice formate, eventuale suspensii, se filtrează la vid ($10^{-2} - 10^{-3}$ mm col. Hg) pe o pâlnie Büchner, iar masa de procesare brută se extrage lichid/lichid repetat cu eter etilic anhidru (2-3 ori).

Fazele organice reunite se filtrează peste carbonat de sodiu anhidru (Na_2CO_3) și se distilă inițial la presiune atmosferică, ulterior în vid ($10^{-2} - 10^{-3}$ mm col. Hg). Acizii superiori izolați au fost caracterizați chimic, fizico - chimic și instrumental prin metode specifice.

Procesarea acizilor superiori din lipide naturale și de sinteză (uleiuri vegetale)

Se cântăresc cca. 5 g trigliceride (fracțiune lipidică) într-un pahar Berzelius de 200 mL, se adaugă 6 - 8 mL soluție apoasă KOH 40%, 5 mL alcool etilic 96% și se încălzește pe placă de azbest sub agitare continuă până când integral produsul devine omogen, fără miros de alcool.

Se adaugă suplimentar 5 mL alcool etilic sub continuă agitare și se încălzește până la evaporarea integrală a acestuia. Se dizolvă săpunul format în apă (cca. 100 mL) se încălzește în baia de apă pentru îndepărtarea urmelor de alcool și dizolvarea completă a săpunului. După răcire se adaugă H_2SO_4 diluat în exces (1:4), apoi se menține pe baie de apă la fierbere până la separarea netă a acizilor superiori (pH<1) (față de hârtie indicatoare). După eliminarea suspensiilor se răcește se extrage inițial cu 50 mL eter etilic anhidru, ulterior se repetă operația încă de 2 ori cu câte 25mL eter etilic anhidru.

Fazele eterice reunite se filtrează prin Na_2SO_4 / Na_2CO_3 anhidru și se evaporă pe baie de apă.

Procesarea esterilor metilici a acizilor superiori din fracțiuni lipidice vegetale.

Într-un balon de 500mL se cântăresc 2-3 g produs lipidic, se dizolvă în 150-200 mL CH_3OH , se adaugă 10 mL HCl concentrat (36 %) și se refluxează 4 ore. Se adaugă 50 mL apă, după care se evaporă metanolul pe baie de apă. Când soluția s-a concentrat la aproximativ 50 mL, esterii metilici ai acizilor superiori se extrag repetat cu eter de petrol (p.f. = 30-60°C).

Extractele de eter de petrol reunite filtrate prin $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$ anhidru evaporate la sec sunt evaluate gazcromatografic.

Se prezintă în continuare un exemplu complet de realizare a lipidelor PEGilate „omogene” (conjugate PEGn – L) prin esterificare și/sau transesterificare dirijată a mono respective diacilglicerinei (figura 1).

Procesarea glicerinei mono- (G.M.) și/sau diacetilate (D.G.)

Într-un vas de procesare, prevăzut cu refrigerent ascendent (reflux), agitare mecanică eficace, sistem de încălzire termostată și pâlnie de picurare se introduc la 50°C , 0,5 moli glicerină anhidră (G.) (caracteristică riguros verificată anterior prin titrare Karl Fischer) și se dozează pe durata a 30 minute, 0,5 moli anhidridă acetică pentru (G.M.) respectiv 1 mol anhidridă acetică pentru (G.D.). Sistemul se agită cca. 30 minute pentru perfectarea procesului, după care se neutralizează stoechiometric cu 0,5 moli hidroxid de sodiu fin divizat sub agitare energetică pentru îndepărtarea excesului de aciditate organică (CH_3COOH) din mediul de procesare.

Produsul brut se filtrează sub vid $10^{-2} - 10^{-3}$ mm col. Hg, cantitativ pe o pâlnie Büchner adecvată pentru îndepărtarea sărurilor (CH_3COONa), ulterior se evaluează analitic.

Procesarea structurilor G.M.-L (2R'; 1Ac) prin esterificarea monitorizată directă a glicerinei monoacetilate (G.M.) cu acizi superiori liberi din fracțiuni lipidice vegetale saponificabile.

Într-un vas de procesare, prevăzut cu agitare mecanică eficace, sistem de dozare, termostatare, colector de apă, refrigerent ascendent și atmosferă inertă purificată de urme de oxigen, apă și dioxid de carbon (N_2 3-5 mL/minut) se omogenizează la $120 - 130^\circ\text{C}$, 2-3 ore, 0,1 moli glicerină monoacetilată anhidră (G.M.), 0,2 moli fracțiune lipidică vegetală saponificată (acizi superiori) anhidră și 0,1 % H_2SO_4 raportat la masa de procesare finală, cu monitorizare atentă a cantității de apă de esterificare (cca. 0,2 moli) formată. Masa de procesare brută, neutralizată precaut (până la reacție neutră față de fenolftaleină) de culoare galben - slab maronie, se răcește, se purifică prin extracții lichid - lichid repetate (2-3 ori) cu eter de petrol (p.f. $30 - 60^\circ\text{C}$) sau eter etilic anhidru. Extractele eterice reunite, se filtrează peste $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{Na}_2\text{SO}_4$ anhidru și se evaporă în vid ($10^{-2} - 10^{-3}$ mm col. Hg).

Produsul fluid/vâcos (consistent) de culoare galben - slab maronie după purificare prin eluare pe coloană deschisă cu schimbători de ioni se evaluează chimic și/sau fizico-chimic.

Randamentele de esterificare (valori medii ponderate) raportate la fracțiune lipidică vegetală saponificată accesată (acizi superiori) sunt cuprinse între 92 - 95 %.

Procesarea structurilor G.D.-L (1R'; 2Ac) prin esterificarea monitorizată a glicerinei diacetilate (G.D.) cu acizi superiori liberi din fracțiuni lipidice vegetale saponificabile (struguri, măceșe, coriandru, castan sălbatic)

Într-un vas de procesare, prevăzut cu agitare mecanică eficace, sistem de dozare reactanți, termostatare, colector de apă, refrigerent ascendent și atmosferă inertă purificată de urme de oxigen, apă și dioxid de carbon (N_2 3-5 mL/minut) se omogenizează 0,1 moli glicerină diacetilată anhidră (G.D.), 0,1 moli fracțiune lipidică vegetală saponificată (acizi superiori) anhidră și 0,1 % H_2SO_4 raportat la masa de procesare finală, la 130-140°C, 2-3 ore, cu monitorizare atentă a cantității de apă de esterificare (cca. 0,2 moli) formată. Masa de procesare brută, neutralizată precaut (până la reacție neutră față de fenolftaleină) de culoare galben - slab maronie, se răcește adecvat, se purifică prin extracții lichid - lichid repetate (2-3 ori) cu eter de petrol (p.f. = 30 - 60°C) sau eter etilic anhidru. Extractele eterice reunite, se filtrează peste Na_2CO_3/Na_2SO_4 anhidru și se evaporă în vid ($10^{-2} - 10^{-3}$ mm col. Hg).

Produsul fluid/vâscos (consistent) de culoare galben - slab maronie, după purificare prin eluare pe coloană deschisă cu schimbători de ioni, se evaluează chimic și/sau fizico-chimic.

Randamentele de esterificare (valori medii ponderate) raportate la fracțiune lipidică vegetală saponificată accesată (acizi superiori) sunt cuprinse între 90-93 %.

Procesarea conjugatelor $PEG_n - L$ (2R'; 1R) (lipidelor PEGilate) prin transesterificarea monitorizată a G.M.-L (2R'; 1Ac) cu catene polioxietilenice (PEO) „omogene” (n=3-18) monoderivatizate modificate $[R(EO)_nPC]$.

Într-un vas de procesare, prevăzut cu agitare mecanică eficace, sistem de dozare reactanți, termostatare, colector de apă, refrigerent ascendent și atmosferă inertă purificată de urme de oxigen, apă și dioxid de carbon (N_2 3 - 5 mL/minut) se omogenizează la 130 - 140°C, 2-3 ore, 0,1 moli glicerină monoacetilată diesterificată cu acizi superiori liberi din fracțiuni lipidice vegetale (struguri, măceșe, coriandru, castan sălbatic) [G.M.-L (2R'; 1Ac)], 0,1 moli catenă polioxietilenică (PEO) „omogenă” (n = 3 - 18) monoderivatizată modificată $[R(EO)_nPC]$ purificată și caracterizată chimic și 0,1 % H_2SO_4 raportat la masa de procesare finală, cu monitorizare atentă a cantității de acid acetic (CH_3COOH) de transesterificare (cca. 0,1 moli) format. Masa de procesare brută, neutralizată precaut (până la reacție neutră față de fenolftaleină) de culoare galben - slab maronie, se răcește, se purifică prin extracții lichid - lichid repetate (2-3 ori) cu eter de petrol (p.f. = 30- 60 °C) sau eter etilic anhidru. Extractele eterice reunite, se filtrează peste Na_2CO_3/Na_2SO_4 anhidru și se evaporă în vid ($10^{-2} - 10^{-3}$ mm col. Hg).

Produsul fluid/vâscos (consistent) de culoare galben - slab maronie, după purificare prin etuare pe coloană deschisă cu schimbători de ioni, se evaluează chimic și/sau fizico-chimic.

Randamentele de transesterificare (valori medii ponderate) raportate la catena polioxietilenică (PEO) „omogenă” (n = 3 – 18) monoderivatizată R modificată [R(EO)_nPC] sunt cuprinse între 91-94%.

Procesarea conjugatelor PEG_n - L (1R';2R) (lipidelor PEGilate) prin transesterificarea monitorizată a G.D. - L (1R';2Ac) cu catene polioxietilenice (PEO) „omogene” (n = 3 – 18) monoderivatizate R modificate [R(EO)_nPC]

Într-un vas de procesare, prevăzut cu agitare mecanică eficientă, sistem de dozare reactanți, termostatare, colector de apă, refrigerent ascendent și atmosferă inertă purificată de urme de oxigen, apă și dioxid de carbon (N₂ 3-5 mL/minut) se omogenizează la 130 - 140°C, 2-3 ore, 0,1 moli glicerină monoacetilată monoesterificată cu acizi superiori liberi din fracțiuni lipidice vegetale (struguri, măceșe, coriandru, castan sălbatic) [GM - L (1R';2Ac)], 0,2 moli catenă polioxietilenică (PEO) „omogenă” (n=3-18) monoderivatizată R(NF;EH) modificată [R(EO)_nPC] purificată și caracterizată chimic și 0,1 % H₂SO₄ raportat la masa de procesare finală, cu monitorizare atentă a cantității de acid acetic (CH₃COOH) (cca. 0,2 moli) de transesterificare format. Masa de procesare brută, neutralizată precaut (până la reacție neutră față de fenolftaleină) de culoare galben - slab maronie, se răcește adecvat, se purifică prin extracții lichid - lichid repetate (2-3 ori) cu eter de petrol (p.f. = 30-60°C) sau eter etilic anhidru. Fazele eterice reunite, se filtrează peste Na₂CO₃/Na₂SO₄ anhidru și se evaporă în vid (10⁻² – 10⁻³ mm col. Hg).

Produsul fluid/vâscos (consistent) de culoare galben - slab maronie, după purificare prin, eluare pe coloană deschisă cu schimbători de ioni, se evaluează chimic și/sau fizico-chimic.

Randamentele de transesterificare (valori medii ponderate) raportate la catena polioxietilenică (PEO) „omogenă” (n=3-18) monoderivatizată R modificată [R(EO)_nPC] sunt cuprinse între 90-94%.

În descrierea invenției au fost utilizate următoarele abrevieri și simboluri:

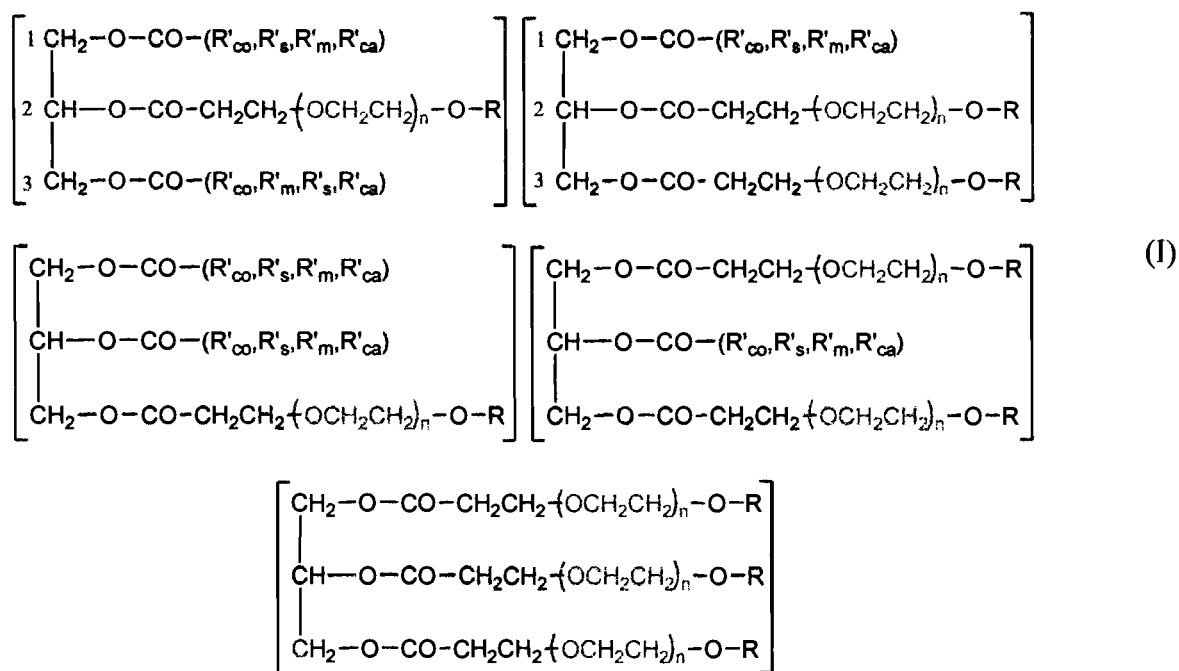
| | |
|---------------------------------|--|
| LS | – lipide structurate; |
| TAG | – triacilgliceroli; |
| PEG | – polietilenglicol; |
| n | – grad de oligomerizare al oxidului de etenă (EO) în catena polioxietilenică (PEO) din polietilenglicol (PEG); |
| PEG_n „omogen” | – polietilenglicoli cu grad de oligomerizare, n, strict structurat obținut prin sinteze tip Williamson, din unități oxietilenice primare (n=2; |

| | | |
|--|---|---|
| PEGilare | - | sau 3); serie de operații unitare prin care se grefează covalent homo și/sau heterofuncțional diverse structuri ("vectori activi") la cele două grupări funcționale hidroxil ale polietilenglicolilor PEG _n ; |
| lipide PEGilate (conjugate PEG_n - L homo- și/sau heterofuncționale) | - | lipide (triacil gliceroli) structurate cu catenă polioxietilenică având diferite grade de oligomerizare, n, inserată într-un ansamblu molecular lipidic; |
| PEG₂ | - | dietilenglicol (sinonime: 1,2-hidroxietyl eter; 2, 2'-oxidietanol) [CAS 111-46-6]; |
| PEG₂-Na | - | dietilenglicol (CAS 111-46-6) monosodic; |
| PEG₃ | - | trietilenglicol [CAS 112-27-6]; |
| (PEG₂-2Cl) | - | 1,8-diclor-3,6-dioxa-octan; |
| PEG₃-Na | - | trietilenglicol (CAS 111-27-6) monosodic; |
| (PEG₆-2Cl) | - | 1,17-diclor-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan; |
| PEG₆-Na | - | hexaoxaetilenglicol „omogen” monosodic; |
| (L-TS) | - | tosilat de lauril (dodecil); |
| L-(EO)_n-H | - | alcool lauric polietoxilat „omogen”; |
| (LM-O-EC-1.1.1.) | - | clorură de N,N,N,-trimetil-N-β-lauril/miristol (7/3) oxi-etilamoniu; |
| TS-Cl | - | clorură de tosil (CAS 99-59-9) p-toluensulfoclorură; |
| R-O⁺Me | - | alcoxid alcalin cu catenă hidrocarbonată R(C ₈ -C ₁₈); |
| R-O-(EO)_{n-1}-CH₂CH₂-O⁻Me⁺ | - | alcoxid alcalin al unui alcool superior (C ₈ - C ₁₈) polietoxilat „omogen”; |
| Me⁺-cation metalic alcalin | | |
| AN | - | monomer acrilic (acrilonitril) [CAS 107-13-1] stabilizat cu cca. 50 ppm monometilhidrochinonă; |
| Ac | - | fragment acetil; |
| G | - | glicerină; |
| G.M. | - | glicerină monoacetilată; |
| G.D. | - | glicerină diacetilată; |
| G.M.-L(2R';1Ac) | - | glicerină monoacetilată diesterificată cu acizi superiori din fracțiuni lipidice saponificabile vegetale; |
| GD-L(R';2Ac) | - | glicerină diacetilată monoesterificată cu acizi superiori din fracțiuni lipidice saponificabile vegetale; |
| R'co | - | catene hidrocarbonate saturate și/sau nesaturate din acizii superiori prezenți în fracțiunile saponificabile din uleiul de coriandru; |
| R's | - | catene hidrocarbonate saturate și/sau nesaturate din acizii superiori prezenți în fracțiunile saponificabile din uleiul de struguri; |
| R'm | - | catene hidrocarbonate saturate și/sau nesaturate din acizii superiori prezenți în fracțiunile saponificabile din uleiul de măceșe; |
| R'ca | - | catene hidrocarbonate saturate și/sau nesaturate din acizii superiori prezenți în fracțiunile saponificabile din uleiul de castan sălbatic; |
| co | - | material semincer din coriandru (Coriandrum sativum); |
| s | - | material semincer din struguri (Vitis vinifera); |
| m | - | material semincer din măceș (Rosa canina); |
| ca | - | material semincer din castan sălbatic (Captanea vesca); |

REVENDICĂRI

1. Procedeu de obținere a lipidelor PEGilate „omogene” caracterizat prin aceea că tratează (esterifică dirijată) glicerina protejată prin mono- și/sau diacetilare pe de o parte cu amestecul de acizi superiori C₁₆ (0Δ), C₁₈ (1Δ) (ω-9), C₁₈ (2Δ) (ω-6), C₁₈ (3Δ) (ω-3), izolat prin extracții solid/lichid repetate în sistemul de solvenți adecvat și purificați din fracțiunea saponificabilă a uleiurilor de coriandru (*Coriandrum sativum*), struguri (*Vitis vinifera*), măceș (*Rosa canina*) și castan sălbatic (*Captanea vesca*) pe de altă parte succesiv controlat cu acizi β – alchil (C₈-C₁₈) polietilenoxi (n=3-18) propionici „omogeni”, anterior acizii β – alchil (C₈-C₁₈) polietilenoxi (n=3-20) propionici „omogeni” liniari și/sau ramificați (ce reprezintă polietilenglicolii PEGilați primar) au fost obținuți printr-o schemă de reacții clasice adaptate succesiv din seria omologă a alcoolilor superiori (C₈-C₁₈) polietoxilați (n=3-18) „omogeni” și/sau a alchil (C₈-C₁₈) fenolilor polietoxilați (n=3-18) ”omogeni” prin cianoetilare, hidroliză acidă exhaustivă și purificare, iar alcoolii superiori liniari și/sau ramificați (C₈-C₁₈) polietoxilați (n=3-18) „omogeni” și alchil fenolii polietoxilați ”omogeni” au fost obținuți deasemenea printr-o schemă de reacții clasice (tip Williamson) adaptate inițial prin structurarea dirijată a catenei polioxiutilenice „omogene” „pas cu pas” din unități oxietilenice tip dietilenglicol și/sau trietilenglicol până la lungimea propusă final grefarea catenei hidrocarbonate liniare și/sau ramificate (C₈-C₁₈).

2. Lipide PEGilate „omogene” caracterizate prin aceea că au una din formulele generale I:



în care R's, R'm, R'ca, R'co reprezintă catene hidrocarbonate de proveniență naturală, coriandru (*Coriandrum sativum*) (R'co), struguri (*Vitis vinifera*) (R's), măceș (*Rosa canina*) (R'm) și castan (*Castanea vesca*) (R'ca), simbolul R reprezintă un fragment hidrocarbonat sintetic de tip alchil cu 8-18 atomi de carbon, alchil aril cu 8-12 atomi de carbon greșați pe o hidrocarbură aromatică mononucleară, iar n gradul de oligomerizare al catenei polioxietilenice „omogene” cu 3-18 unități oxid de etenă (suportul de PEGilare).

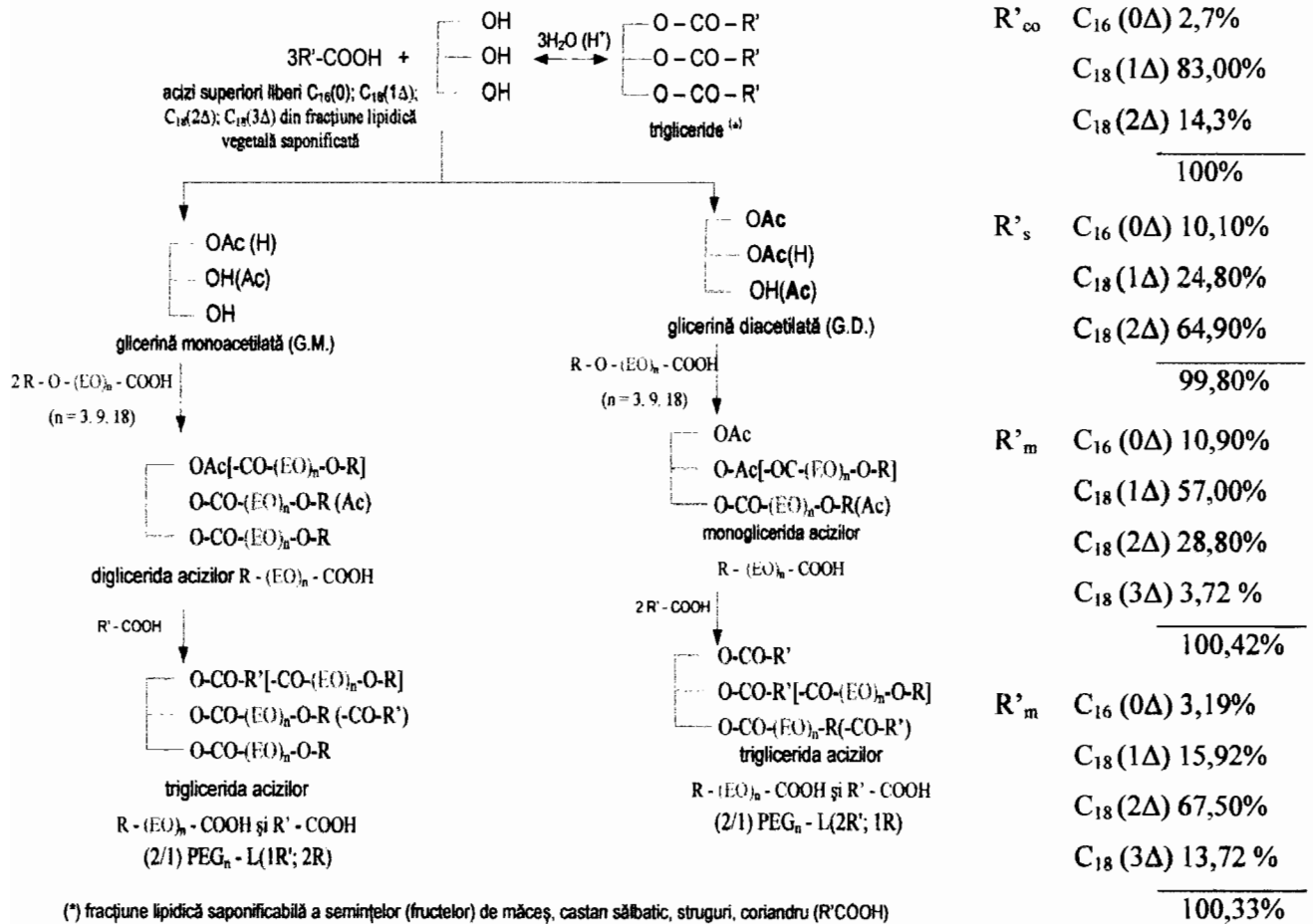


Figura 1

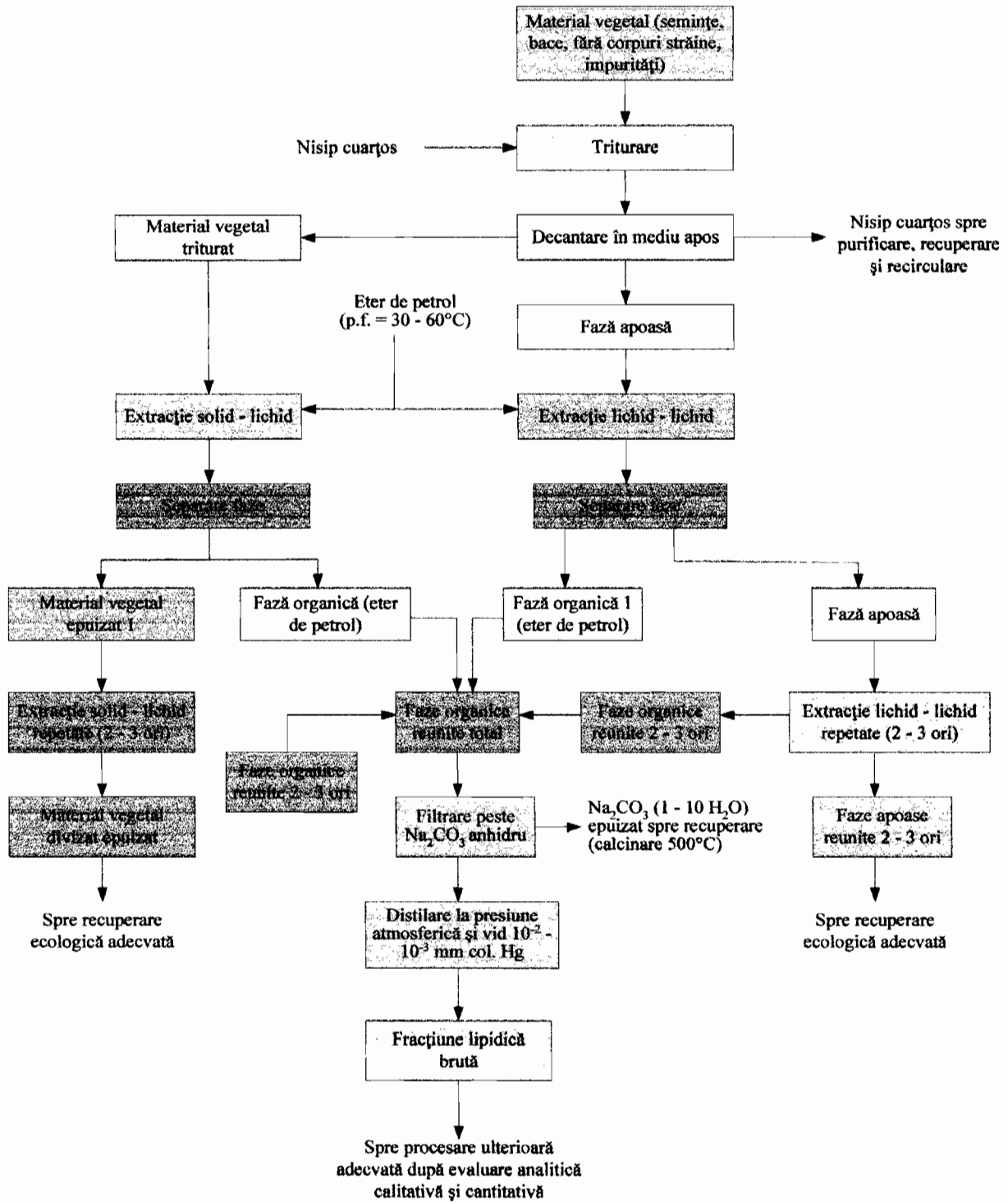


Figura 2

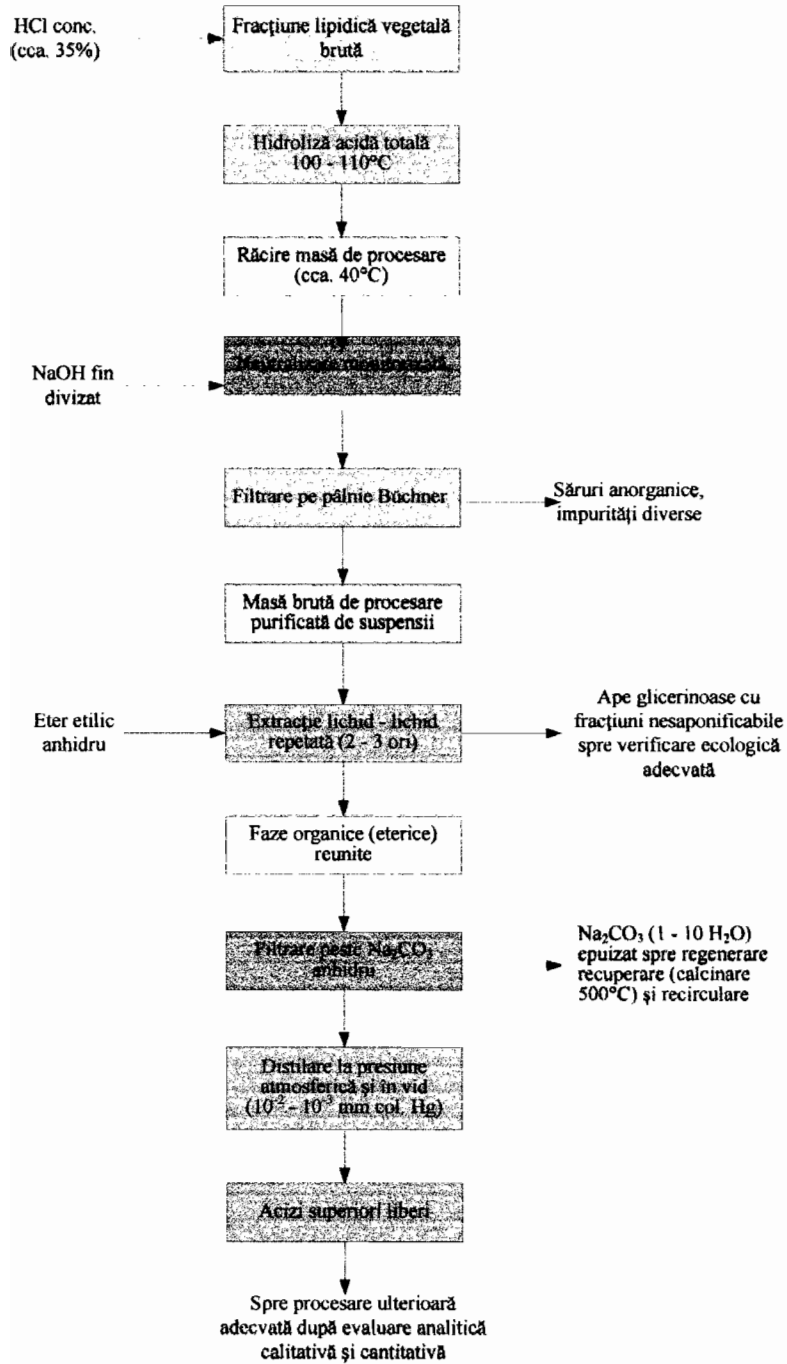


Figura 3

ST

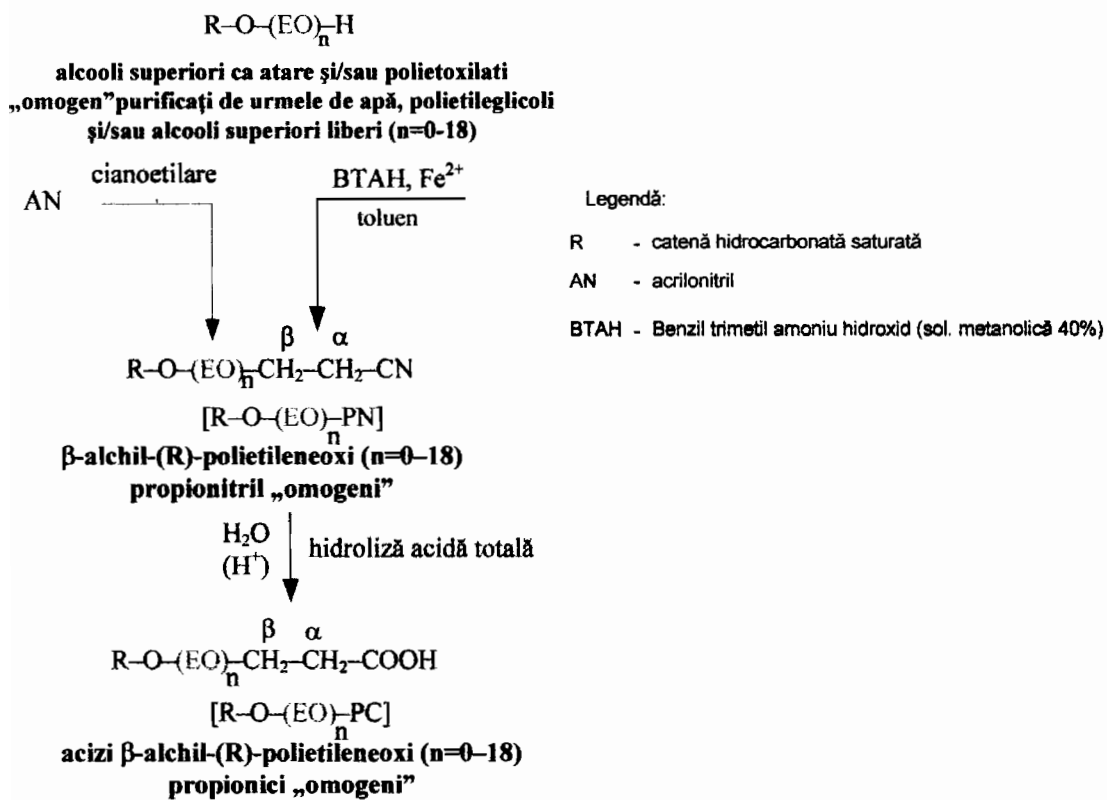


Figura 4

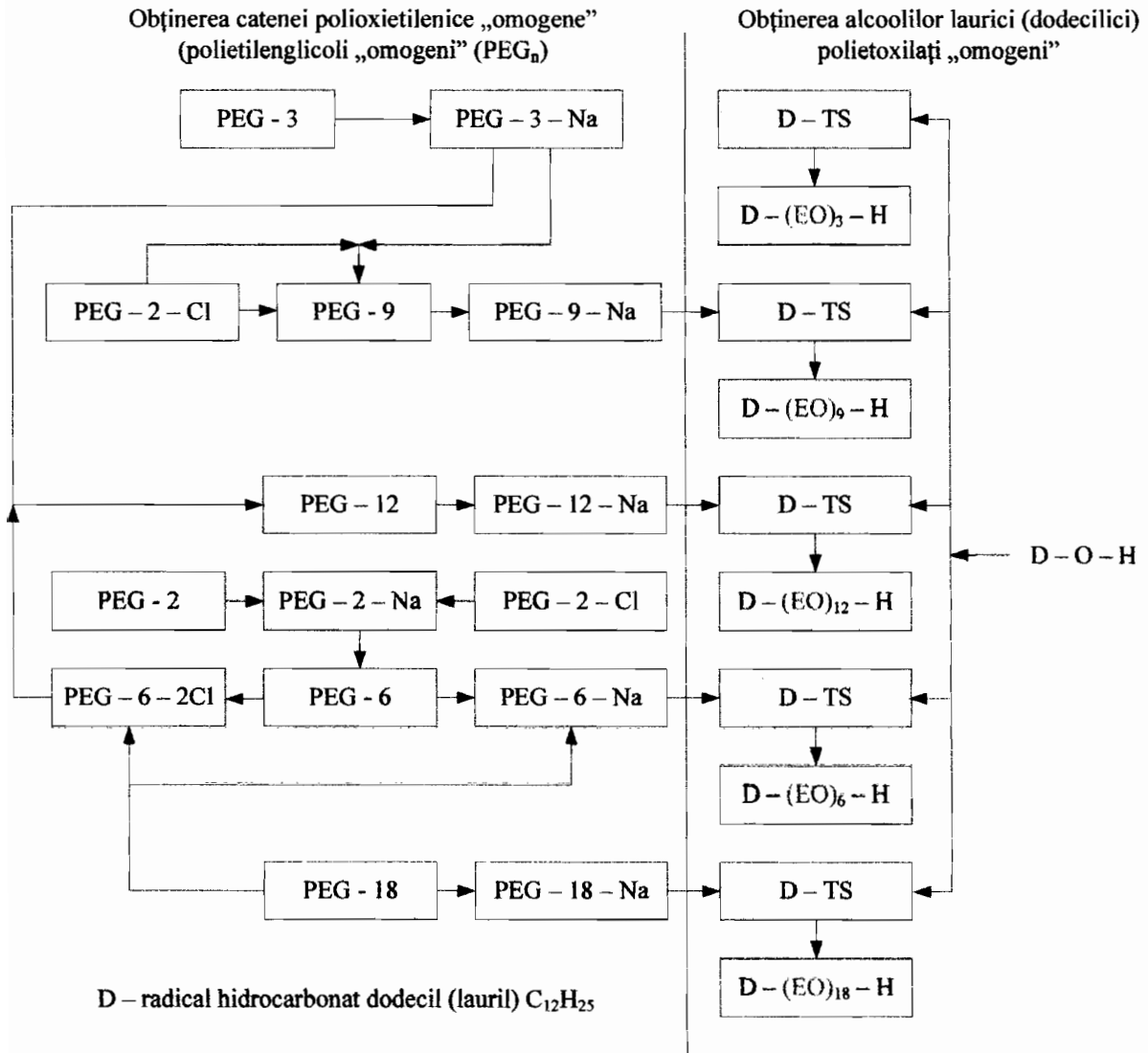


Figura 5

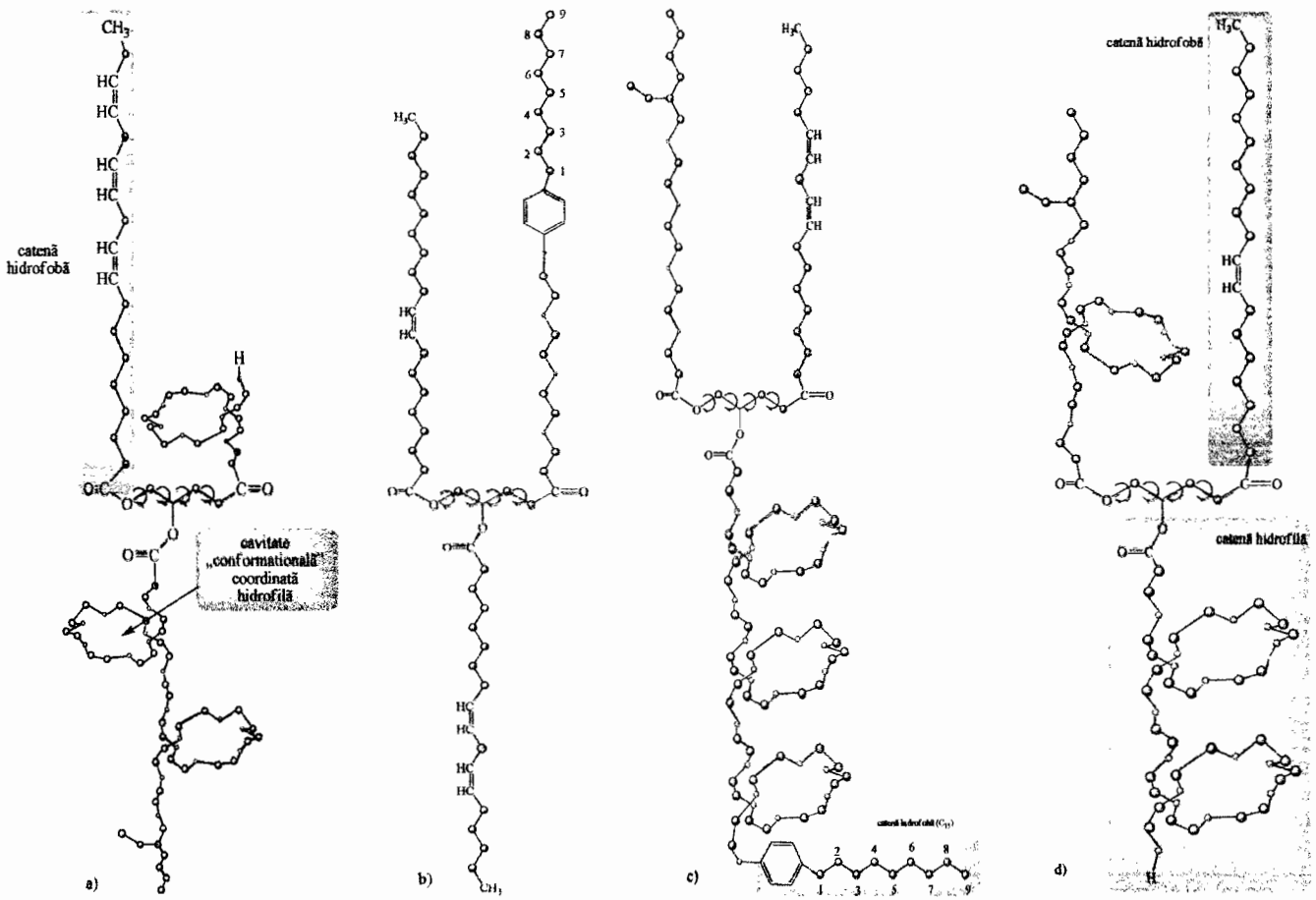
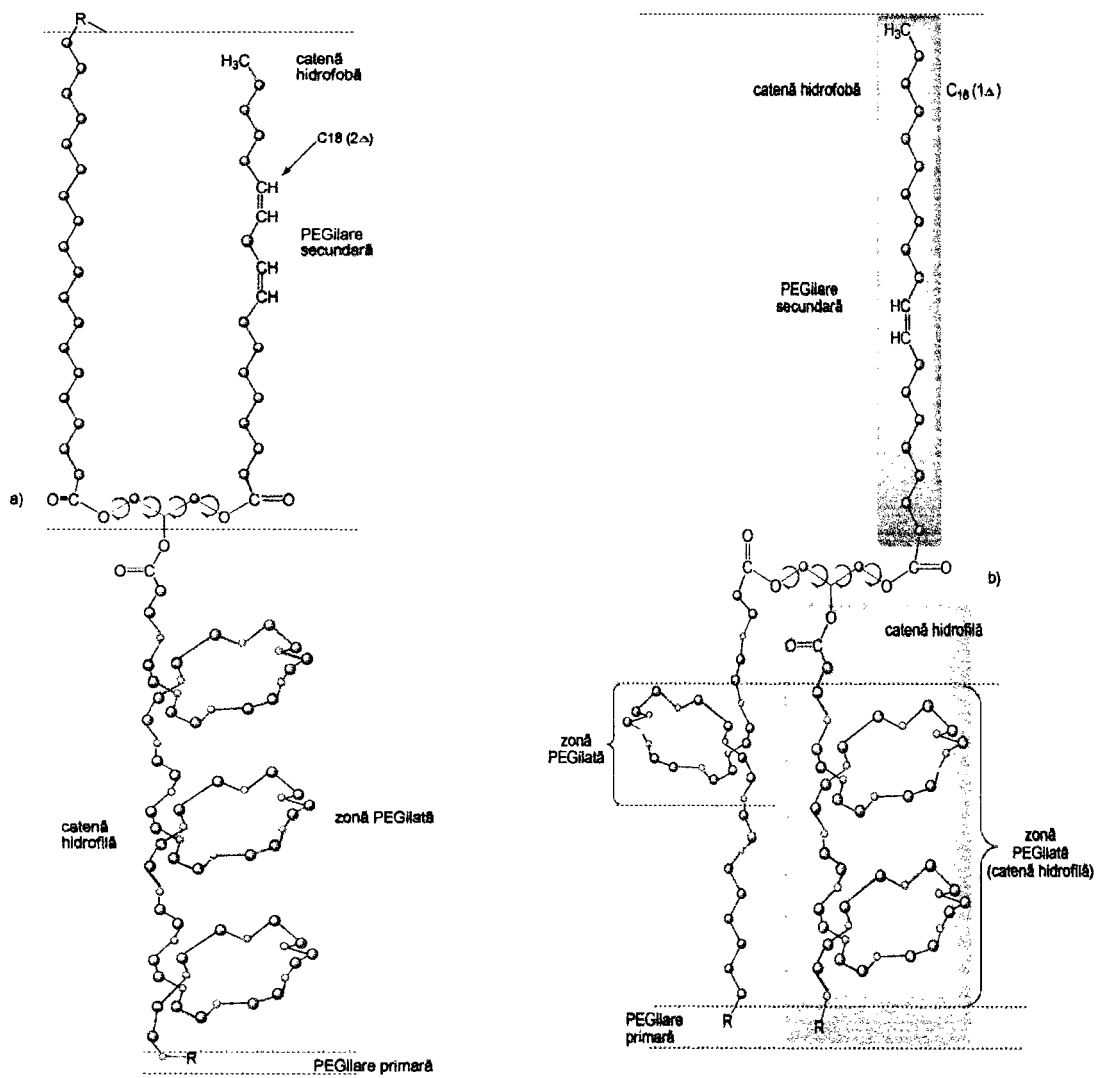


Figura 6



Legendă:
○ - atom de oxigen
● - atom de carbon

Figura 7