



MD 4146 C1 2012.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4146** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) **Int.Cl:** C07D 209/04 (2006.01)
C07D 209/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07G 5/00 (2006.01)
A61K 36/89 (2006.01)
A61P 15/04 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

<p>(21) Nr. depozit: a 2011 0013 (22) Data depozit: 2011.02.04</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2012.01.31, BOPI nr. 1/2012</p>
<p>(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: MACAEV Fliur, MD; ȘEPELI Felix, MD; ȘEPELI Diana, MD; ZVEAGHINȚEVA Marina, MD; ȘEPELI Oxana, MD; SUCMAN Natalia, MD; BOLDESCU Veaceslav, MD; DUCA Gheorghe, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD</p>	

(54) **Procedeu de obținere a brevicolinei-bază din *Carex brevicollis* D. C.**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la industria farma-
ceutică, în particular la obținerea brevicolinei-
bază din *Carex brevicollis* D.C.

Procedeu, conform invenției, include
uscarea masei vegetale din plante de *Carex*
brevicollis D.C. până la umiditatea de cel mult
5...7%; mărunțirea ulterioară a acesteia într-un
concasor cu ciocane cu dimensiunile orificiilor
de 5x25 mm; tratarea masei vegetale mărunțite
cu soluție de acid sulfuric de 1% la
temperatura de 80...85°C și presiunea de
16·10³...20·10³ Pa; extragerea în regim
staționar într-un sistem de extragere, format
din cel puțin trei capacități de tip pâlnie unite

2
consecutiv și amplasate vertical, cu o soluție de
acid sulfuric de 1% la temperatura de 80...85°C
5 timp de 24...48 ore; unirea extractelor; neutra-
lizarea și alcalinizarea extractului acid până la
pH 8...9; extragerea cu solvenți organici cu
10 agitarea intensă timp de 3...5 min; con-
centrarea extractului până la reziduu uscat;
15 tratarea reziduiului uscat cu acetonă în raport de
1:3 respectiv; fierberea suspensiei cu reflux la
amestecare timp de 10...15 min; răcirea până
la -5...0°C; filtrarea; spălarea cu acetonă rece
și uscarea.

Revendicări: 3

Figuri: 1

(54) **Process for the production of brevikollin-base from *Carex brevicollis* D.C.**

MD 4146 C1 2012.08.31

(57) Abstract:

1 The invention relates to pharmaceutical industry, in particular to the production of brevikollin-base from *Carex brevicollis* D.C.

The process, according to the invention, comprises drying of the plant material from *Carex brevicollis* D.C. plants to a humidity of at most 5...7%; its subsequent milling in a hammer mill with a holes sizes of 5x25 mm; treatment of the milled plant material with 1% sulfuric acid solution at the temperature of 80...85°C and the pressure of $16 \cdot 10^3 \dots 20 \cdot 10^3$ Pa; extraction in the steady-state regime in an extraction system, formed of at least three capacities in the shape of a funnel connected in

2 series and placed vertically, with 1% sulfuric acid solution at the temperature of 80...85°C during 48 hours; combination of extracts; neutralization and alkalization of the acid extract up to pH 8...9; extraction with organic solvents with intensive stirring for 3...5 min; concentration of the extract up to dry residue; treatment of the dry residue with acetone in the ratio of 1:3 respectively; boiling of suspension with reverse agitation for 10...15 min; cooling to -5...0°C; filtration; washing with cold acetone and drying.

Claims: 3

Fig.: 1

(54) Способ получения бревиколлин-основания из *Carex brevicollis* D.C.

(57) Реферат:

1 Изобретение относится к фармакологической промышленности, в частности к получению бревиколлин - основания из *Carex brevicollis* D.C.

Способ, согласно изобретению, включает сушку растительной массы из растения *Carex brevicollis* D.C. до влажности не более 5...7%; последующее ее измельчение в молотковой дробилке с размерами отверстий 5x25 мм; обработку измельченной растительной массы 1%-ным раствором серной кислоты при температуре 80...85°C и давлении $16 \cdot 10^3 \dots 20 \cdot 10^3$ Па; экстрагирование в стационарном режиме в системе экстрагирования, образованной по крайней мере из трех емкостей в форме воронки последовательно соединенных и

2 расположенных вертикально, 1%-ным раствором серной кислоты при температуре 80...85°C в течение 24...48 час; объединение экстрактов; нейтрализацию и подщелачивание кислого экстракта до pH 8...9; экстрагирование органическими растворителями с интенсивным перемешиванием в течение 3...5 мин; концентрирование экстракта до сухого остатка; обработку сухого остатка ацетоном в соотношении 1:3 соответственно; кипячение суспензии с обратным перемешиванием в течение 10...15 мин; охлаждение до -5...0°C; фильтрацию; промывание холодным ацетоном и сушку.

П. формулы: 3

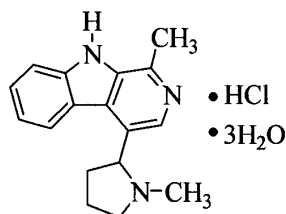
Фиг.: 1

Descriere:

Invenția se referă la industria farmaceutică, în particular la obținerea brevicolinei-bază din *Carex brevicollis* D.C.

5 *Carex brevicollis* D.C. este o plantă cu conținut înalt de alcaloizi, vast răspândită în Moldova. Alcaloizii pe care îi conține partea ierboasă a *Carex brevicollis* D.C. (CB) fac parte din grupul alcaloizilor indolici, în structura cărora sistemul β -carbolinic este conjugat cu ciclul piroldinic la fel ca în structura brevicolinei.

10 Brevicolina-bază reprezintă materia primă pentru obținerea preparatului farmaceutic „Brevicolin” – o soluție de hidrociorură a brevicolinei-bază, cu următoarea formulă structurală:



15 Acțiunea farmacologică a preparatului se manifestă atât prin creșterea tonusului și a forței contracțiilor uterine, cât și prin acțiune ganglioblocantă. Remediul dat se recomandă pentru utilizare în practica obstetrică pentru stimularea nașterii în caz de insuficiență a contracțiilor expulzive și la scurgerea prematură a lichidului amniotic.

În producerea preparatului de brevicolină principala etapă tehnologică este obținerea brevicolinei-bază din materia primă vegetală de *Carex brevicollis* D.C. [1].

20 Cea mai apropiată soluție de invenția revendicată după totalitatea de caracteristici este metoda de obținere a hidrociorurii de brevicolină, în care, în calitate de etapă intermediară, este descris procesul de obținere a brevicolinei-bază (BB) [2].

Pentru obținerea BB după metoda cunoscută în baloane cu materia primă vegetală mărunțită de CB se adaugă soluție de H_2SO_4 2%.

25 Amestecul se menține la temperatură constantă între 40...60°C timp de 3 ore. După aceasta, faza lichidă din primul balon se toarnă în al doilea și, dacă este necesar, se adaugă soluție de H_2SO_4 . Amestecul format se lasă timp de 3 ore în aceleași condiții, după care faza lichidă se toarnă în al treilea balon și operația se repetă. Procesul descris de extragere în contracurent este greu de realizat din punct de vedere tehnologic în absența echipamentului special.

30 Extractele acide obținute sunt neutralizate până la pH 8...9. Soluțiile alcaline sunt supuse extracției cu $CHCl_3$. După separarea straturilor, fiecare dintre acestea se scurge prin sifonare. Din stratul de cloroform alcaloizii trec iarăși în soluția de acid sulfuric din care BB se precipită la adăugarea soluției concentrate de NH_4OH până la pH 9. Precipitatul format se separă, se spală și se usucă. Din reziduu uscat se extrage BB prin fierberea multiplă în metanol, după care substanța se cristalizează la rece.

Dezavantajele principale ale metodei sunt: lipsa descrierii caracteristicilor masei vegetale: locul creșterii, timpul culegerii, umiditatea materiei prime uscate, gradul de mărunțire. Calitatea produsului final și randamentul lui depind de parametrii dați.

40 Problema pe care o soluționează invenția constă în obținerea din masă vegetală de *Carex brevicollis* D.C. cu caracteristici determinate a brevicolinei-bază cu un randament deplin.

50 Esența invenției constă în aceea că procedeul de obținere a brevicolinei-bază din *Carex brevicollis* D.C. include uscarea masei vegetale până la umiditatea de cel mult 5...7%; mărunțirea ulterioară a acesteia într-un concasor cu ciocane cu dimensiunile orificiilor de 5x25 mm; tratarea repetată a masei vegetale mărunțite cu soluție de acid sulfuric de 1% în raportul de 1:(8...9) corespunzător la temperatura de 80...85°C timp de 3...5 min și presiunea de $16 \cdot 10^3 \dots 20 \cdot 10^3$ Pa, cu amestecare la presiune atmosferică. Extragerea s-a efectuat în 3 etape în regim staționar într-un sistem de extragere, format din cel puțin trei capacități de tip pâlnie unite consecutiv și amplasate vertical, cu o soluție de acid sulfuric de 1% la temperatura de 80...85°C timp de 24...48 ore cu evacuarea la fiecare etapă a 1/6 părți de volum de extract din ultima capacitate, înlocuirea cu aceeași parte de volum de extract din capacitatea precedentă și adăugarea în prima capacitate a soluției de acid

sulfuric; unirea extractelor; neutralizarea și alcalinizarea extractului acid până la pH 8...9 cu extragerea ulterioară cu solvenți organici în raport de cel puțin 4:1 respectiv cu agitarea intensă timp de 3...5 min. În continuare s-a efectuat concentrarea extractului până la reziduu uscat; tratarea reziduiului uscat cu acetonă în raport de 1:3 respectiv; fierberea suspensiei cu reflux la amestecare timp de 10...15 min; răcirea până la -5...0°C; filtrarea; spălarea cu acetonă rece și uscarea.

Masa vegetală mărunțită conține, în % mas.: o fracție cu diametrul particulelor de 0,5 mm – 36%, o fracție cu diametrul particulelor de 1,25 mm – 29%, o fracție cu diametrul particulelor de cel puțin 2,5 mm – 35%. Conform procedurii, în calitate de solvenți organici se utilizează diclormetan, dicloretan, cloroform.

În procedeul revendicat s-a utilizat rogozul cules în perioada mai-iunie 2010 într-un masiv forestier din raionul Ialoveni, Republica Moldova. Masa vegetală colectată a fost uscată într-o încăpere închisă și bine ventilată până la umiditatea reziduală maximă de 5...7%, apoi supusă mărunțirii cu ajutorul unui dispozitiv pentru tăierea paielor și măcinării unice într-un concasor cu ciocane cu dimensiunile orificiilor de 5x25 mm. Aceasta a permis de a obține masă vegetală mărunțită cu o fracție cu diametrul particulelor de 0,5 mm – 36%, o fracție cu diametrul particulelor de 1,25 mm – 29% și o fracție cu diametrul particulelor de 2,5 mm – 35%.

Masa vegetală de *Carex brevicollis* D.C în stare integrală și măcinată nu se îmbibă o perioadă îndelungată de timp, chiar după 3 ore în soluție de H₂SO₄ 2% la temperatura de 50...60°C. Ca rezultat, ea plutește și are un grad scăzut de contact cu extragentul.

Cu scopul de a asigura umectarea integrală a masei vegetale, invenția propusă presupune prelucrarea ei multiplă cu soluție de H₂SO₄ 1% sub vid.

Extragerea în 3 etape se realizează în regim staționar într-un sistem de extragere format din cel puțin trei capacități de tip pâlnie, unite consecutiv și amplasate vertical, cu o soluție de acid sulfuric. Partea îngustă a extractorului, mai aproape de deschidere, se umple cu pietriș sau granit mărunțit, formând „zona moartă”. Volumul de lucru constituie partea cilindrică a vasului cu diametrul de 160 mm și înălțimea de 180 mm. Într-un sac din pânză de bumbac plasat în volumul de lucru se transferă mecanic dintr-un exsicator cu vid 300...400 g de CB tratată în prealabil sub vid cu soluție de H₂SO₄ 1% încălzită până la 80...85°C, raportul de masă fiind 1:(8...9). La masa vegetală umectată transferată în pâlnia de extracție se mai adaugă soluție fierbinte de H₂SO₄ 1% până la formarea unui strat superior mobil.

În figură este prezentat grafic sistemul de extragere.

Timpul macerării în cele trei capacități de tip pâlnie este de 24 ore.

Peste 24 ore se efectuează extracția semidinamică, care presupune scurgerea din capacitatea inferioară de tip pâlnie a 500 ml de extract, care este înlocuit cu 500 ml de extract din capacitatea de mijloc, în care ulterior se scurg 500 ml din capacitatea superioară. După aceasta, în capacitatea superioară se toarnă 500 ml de extragent fierbinte. Peste 10...15 min se repetă scurgerea conform schemei descrise mai sus. Astfel procesul se repetă periodic până la scurgerea totală din capacitatea inferioară a 6...6,5 l de extract I.

Ulterior masa vegetală se supune extracției cu extragent proaspăt timp de 24 ore. Scurgerea extractului al II-lea se efectuează după aceeași metodă. După obținerea extractului al II-lea, extragentul proaspăt adăugat poate fi lăsat, după necesitate, pentru cel mult 48 de ore.

Astfel se rezolvă una din sarcinile propuse de organizare a extracției eficiente a alcaloizilor și a simplificării procesului tehnologic, care poate fi considerat drept un model al tehnologiei industriale.

Al III-lea extract se obține în regimul scurgerii simultane succesive din toate cele trei capacități de extracție. De obicei se obțin 4...4,5 l de extract.

Dezavantajul principal celei mai apropiate soluții, este formarea precipitatului la prima neutralizare a extractului acid. Fără separarea acestuia este practic imposibilă extragerea alcaloidului cu CHCl₃, CH₂Cl₂ sau dicloretan, deoarece se formează cel puțin 2 straturi de emulsie stabilă care nu se separă în straturi după o decantare îndelungată. S-a depistat că, cantitatea de precipitat care se sedimentează la neutralizarea extractului acid depinde de cantitatea de H₂SO₄ în soluția de extragent. Cea mai mică cantitate de precipitat se formează la utilizarea soluției de H₂SO₄ 1%, o cantitate mult mai mare de precipitat formându-se la utilizarea H₂SO₄ 2% și 3%. Din aceste considerente s-a propus efectuarea

extracției alcaloizilor din *Carex brevicollis* D.C. cu soluție de H₂SO₄ 1%, ceea ce duce la formarea unei emulsii mai puțin stabile și permite economisirea reactivelor.

5 In cazul în care extracția se efectuează imediat după neutralizarea până la pH 8...9 se poate neglija cantitatea nesemnificativă de precipitat, iar pentru stabilitatea extractului se efectuează trecerea lui printr-un strat subțire de Al₂O₃ sub vid moderat.

Extracția acidă repetată cu soluție de H₂SO₄ 5% a extractului din soluția alcalină, propusă în cea mai apropiată soluție, care la neutralizarea ei duce la formarea unui precipitat amorf greu separabil, poate fi exclusă pentru evitarea complicării procesului tehnologic.

10 Purificarea produsului-țintă de produsele secundare se efectuează mai simplu din resturi formate la eliminarea totală a extragentului organic din extractul soluțiilor alcaline prin spălarea lor cu o cantitate minimă de acetonă. În cazul acesta, procesul tehnologic se simplifică, excluzându-se trei etape tehnologice, iar cantitatea de produs final este suficientă pentru obținerea preparatului farmaceutic, precum și pentru transformările

15 sintetice ulterioare.

Exemplu de realizare a invenției

Pentru obținerea brevicolinei-bază se utilizează masă vegetală de *Carex brevicollis* D.C. colectată în mai-iunie 2010 din masivul forestier aflat în raionul Ialoveni, Republica Moldova. Masa vegetală colectată se usucă într-o încăpere închisă și bine ventilată până la

20 umiditatea reziduală maximă de 5...7%, se supune mărunțirii cu ajutorul unui dispozitiv pentru tăierea paielor și apoi măcinării unice într-un concasor cu ciocane cu dimensiunile orificiilor de 5 x 25 mm. Ca rezultat, se obține masa vegetală mărunțită cu următoarele dimensiuni: o fracție cu diametrul particulelor de 0,5 mm – 36%, o fracție cu diametrul de 1,25 mm – 29% și o fracție cu diametrul particulelor de 2,5 mm și mai mult – 35%.

25 Pentru realizarea extracției în contracurent cu soluție de H₂SO₄ se utilizează trei capacități de tip până amplasate vertical cu diametrul volumului de lucru de 160 mm și înălțimea de 180 mm. „Zona moartă” (partea îngustă mai aproape de deschidere, care se termină cu un robinet) se umple cu pietriș sau granit mărunțit.

30 Înainte de procesul de extracție staționară se efectuează vidarea de 3-4 ori în mediul soluției de H₂SO₄ 1%. În acest scop, 330 g de masă vegetală de CB se transferă într-un excicator sub vid, în care se adaugă la amestecare, în câteva porțiuni, soluție de H₂SO₄ 1% încălzită la 80...85°C. Se creează un vid de 16·10³...20·10³ Pa, care se menține timp de 3...5 min, apoi se trece la presiune atmosferică. Amestecul de masă vegetală cu soluția de H₂SO₄ 1% se amestecă și vidarea se repetă. După aceasta, amestecul bine umectat și unit se

35 transferă într-un sac din pânză de bumbac, plasat în partea cilindrică a pâniei de extracție, și se adaugă 0,5 l soluție de H₂SO₄ 1%.

Astfel, se încarcă toate trei capacități de extracție. Prima extracție se efectuează într-un regim static timp de 24 ore. Deplasarea primului extract se efectuează prin extracția în

40 Din capacitatea inferioară se evacuează 500 ml de extract, care se înlocuiește cu 500 ml de extract din capacitatea de mijloc, în care ulterior se adaugă 500 ml din pâna superioară.

În capacitatea superioară se toarnă 500 ml de soluție proaspătă de H₂SO₄ 1% încălzită până la 80...85°C. Peste 10...15 min se repetă eliminarea conform schemei descrise mai sus.

45 Primul extract se consideră eliminat când volumul total de extract din capacitatea inferioară constituie 6...6,5 l. După aceasta începe regimul static de extracție a alcaloizilor în extractul al II-lea, care decurge timp de 48 ore. Separarea extractului al II-lea se efectuează după metoda aplicată pentru extractul I.

După recuperarea extractului al II-lea masa vegetală de CB poate să se afle în contact cu soluția de H₂SO₄ 1% timp de 24...48 ore. Separarea extractului al III-lea se efectuează concomitent din toate trei capacități de extracție, obținându-se 4...4,5 l de fază lichidă. Extractele acide pot fi păstrate cel mult 7...10 zile, în această perioadă ele trebuie neutralizate și alcalinizate până la pH 8...9, fără decantare intermediară, și supuse extracției cu solvenți organici (CH₂Cl₂, CHCl₃, dicloretan ș. a.).

55 Procesul de extracție a alcaloizilor din soluții alcaline se efectuează în capacități separatoare cu agitarea intensă a porțiunilor fracționate ale fazelor timp de 3...5 min în raport cu soluția alcalină de 4:1.

- Dacă înaintea extracției cu solventul organic se separă un precipitat, soluția deasupra precipitatului se decantează, precipitatul se lasă pentru sedimentare, după care se filtrează printr-un strat dens de pânză de bumbac, întâi prin scurgere liberă, apoi sub presiune scăzută. Faza de extract organic reprezintă de obicei o emulsie stabilă, 2/3 din care după 2...3 ore de amestecare se separă. Stratul superior al emulsiei, fiind cel mai stabil, se separă la filtrarea lentă sub vid printr-un strat subțire (3...5 mm) de Al_2O_3 .
- Extractul organic al alcaloizilor separat de faza apoasă se usucă cu $CaCl_2$ calcinat sau Na_2SO_4 anhidru și se concentrează prin distilarea extragentului. Separarea finală a solvenților organici se efectuează cu acetonă rece până la formarea unui reziduu uscat sub vid pe baia de apă la fierbere.
- Reziduu uscat, care reprezintă o substanță rășinoasă colorată, se diluează cu acetonă în raport de 1:3. Suspensia care se formează se fierbe cu reflux la amestecare timp de 10...15 min. Pentru separarea brevicolinei-bază suspensia se răcește până la temperatura de $0^\circ C$. Masa răcită se diluează dacă este necesar cu cantitatea minimă de acetonă rece și, sub formă de pastă, se trece pe un filtru, prin care, sub vid, se separă impuritățile dizolvate în acetonă. Brevicolina-bază se spală lent pe filtru cu porțiuni mici de acetonă rece. Precipitatul spălat se usucă la temperatura camerei. Brevicolina-bază reprezintă o pulbere de culoare crem-gălbui cu $T_f = 222...225^\circ C$. Randamentul constituie 0,3...0,4% de la masa materiei prime vegetale uscate la aer.
- După o recristalizare dublă din CH_3OH și purificare cu cărbune activat s-a obținut o substanță cristalină albă cu o ușoară nuanță cafenie cu $T_f = 225...227^\circ C$ (CH_3OH), $[\alpha]_D - 154,16$ (CH_3OH), calculat, %: $C_{17}H_{19}N_3$ Mm - 265,4, %C - 77, H - 7,2, N - 15,8; determinat Mm = 269,9 (după Rast) [2], % C - 75; 79, H - 6,9; 7,0 N - 15,6; 16,0 $[\alpha]_D - 154,16$ (c 0,9 CH_3OH), spectrul UV (λ_{max} , nm): 245, 289, 334, 360. $R_f - 0,7$ în sistemul $CH_3OH - NH_4OH$ (10:0,03), Silufol.
- Spectrul¹ H RMN (400,13 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 1,87-2,11 (3H, m), 2,26 (3H, s), 2,38-2,51 (2H, m), 2,76 (3H, s), 3,34-3,44 (1H, m), 3,87 (1H, t, J-8,0 Hz), 7,13 (1H, t, J-8,0 Hz), 7,43 (1H, t J-8,0 Hz), 7,56 (1H, d, J-8,0 Hz), 8,21 (1H, s), 8,31 (1H, d, J-8,0 Hz), 11,46 (1H, s). Spectrul¹³ C RMN (100,61 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 20,26, 22,73, 33,07, 57,00, 67,82, 96,14, 112,12, 119,16, 121,39, 125,19, 125,55, 127,07, 129,89, 134,92, 135,90, 140,99, 141,12.
- $T_f - 224...225^\circ C$, $[\alpha]_D - 145,8$ (C_2H_5OH), spectrul UV (λ_{max} , nm): 242, 288, 338, 360 (Бревиколлин - алкалоид осои парвской. Издательство АН МССР, Кишинев, 1969, с. 86).
- Calitatea brevicolinei-bază obținute corespunde cerințelor pentru utilizare în industria farmaceutică și pentru obținerea derivaților sintetici.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Современные методы эксперимента в органической химии. Москва, Госхимиздат, 1960, с.568-569. Găsit în internet URL: <www.trwirpx.com/file/428017>
2. Лазуревский Г.В., Терентьева И.В., Шамшурин А.А. Практические работы по химии природных соединений. Москва, Высшая школа, 1966, с.197-200

(57) Revendicări:

1. Procedeu de obținere a brevicolinei-bază din *Carex brevicollis* D.C., care include uscarea masei vegetale până la umiditatea de cel mult 5...7%; mărunțirea ulterioară a acesteia într-un concasor cu ciocane cu dimensiunile orificiilor de 5x25 mm; tratarea repetată a masei vegetale mărunțite cu soluție de acid sulfuric de 1% în raportul de 1:(8...9) corespunzător la temperatura de 80...85°C timp de 3...5 min și presiunea de $16 \cdot 10^3...20 \cdot 10^3$ Pa, cu amestecare la presiune atmosferică; extragerea în 3 etape în regim staționar într-un sistem de extragere format din cel puțin trei capacități de tip pâlnie unite consecutiv și

MD 4146 C1 2012.08.31

7

amplasate vertical cu o soluție de acid sulfuric de 1% la temperatura de 80...85°C timp de 24...48 ore cu evacuarea la fiecare etapă a 1/6 părți de volum de extract din ultima capacitate, înlocuirea cu aceeași parte de volum de extract din capacitatea precedentă și adăugarea în prima capacitate a soluției de acid sulfuric; unirea extractelor; neutralizarea și alcalinizarea extractului acid până la pH 8...9 cu extragerea ulterioară cu solvenți organici în raport de cel puțin 4:1 respectiv cu agitarea intensă timp de 3...5 min; concentrarea extractului obținut până la reziduu uscat; tratarea reziduiului uscat cu acetonă în raport de 1:3 respectiv; fierberea suspensiei cu reflux la amestecare timp de 10...15 min; răcirea până la -5...0°C; filtrarea; spălarea cu acetonă rece și uscarea.

2. Procedeu, conform revendicării 1, în care masa vegetală mărunțită conține, în % mas.: o fracție cu diametrul particulelor de 0,5 mm – 36%, o fracție cu diametrul particulelor de 1,25 mm – 29%, o fracție cu diametrul particulelor de cel puțin 2,5 mm – 35%.

3. Procedeu, conform revendicării 1, în care în calitate de solvenți organici se utilizează diclormetan, diclorețan, cloroform.

Șef Secție: COLESNIC Inesa

Examinator: GORDIENCO Maria

Redactor: LOZOVANU Maria

