

Invenția se referă la industria chimico-farmaceutică și poate fi utilizată pentru obținerea bisulfatilor alcaloizilor benzofenantridinici cu activitate antimicrobiană, și anume a sanguinarinei și cheliritrinei, din frunze de *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde sau *Macleaya cordata* (Wild.) R. Br.

Substanța Sanguiritrina (suma alcaloizilor benzofenantridinici, principalii fiind sanguinarina și cheliritrina, în formă de bisulfati) a fost autorizată pentru aplicarea în practica clinică în anul 1967 (proces verbal al ședinței Comitetului Farmacologic al URSS Nr. 21 din 22.12.1967) și s-a recomandat ca remediu eficient cu acțiune antimicrobiană față de bacteriile grampozitive și gramnegative, fungii patogeni ai genului *Candida* (Вичканова С.А. Данные клинического исследования антимикробного растительного препарата Сангвиритрин. Поликлиника, 2012, № 1, p. 81-86; Фролова А.В. Антимикробный эффект Маклейи мелкоплодной при местном лечении хирургической инфекции (экспериментальное исследование). Автореф. дис. канд. Биол. Наук, Минск, 2007, 23 p.).

Este cunoscut procedeul de obținere a sanguiritrinei din părți aeriene de maclee, și anume din *Macleaya cordata* (Wild.) R. Br. și *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde, care include extracția alcaloizilor cu dicloretan din materie primă mărunțită, tratată cu hidroxid de amoniu, filtrare, prelucrarea ulterioară a extractului cu acid sulfuric diluat, separând bisulfatii alcaloizilor precipitați și recristalizându-i din alcool acidulat [1]. Dezavantajul principal al procedurii cunoscute constă în utilizarea dicloretanului, care este foarte toxic și periculos pentru mediu.

De asemenea se cunoaște procedeul de obținere a sanguiritrinei, în care părțile aeriene mărunțite de maclee, și anume *Macleaya cordata* (Wild.) R. Br. și *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde, sunt supuse extracției cu un solvent hidrofob în prezența unui agent alcalin, urmate de precipitarea bisulfatilor alcaloizilor, purificarea amestecului de săruri de alcaloizi prin prelucrarea soluției lor apoase alcalinizate cu un solvent organic și prelucrarea ulterioară a fazei organice cu soluție apoasă de acid sulfuric. În calitate de extragent în stadiul de extracție se utilizează acetatul de etil sau dicloretanul; extracția se efectuează prin procesarea consecutivă a câtorva porții de materie primă cu un volum de extragent după principiul contra-flux. La purificare în calitate de agent alcalin se utilizează soluția apoasă de amoniac sau potasă, în calitate de extragent – acetatul de etil sau toluen. Purificarea prin extracție se efectuează la temperatura de 50-60°C la o viteză, care împiedică formarea sedimentelor de alcaloizi. Extractul obținut este filtrat, spălat cu apă și tratat cu soluție de acid sulfuric. Precipitatul este separat prin filtrare și spălat cu acetonă [2]. Dezavantajele constau în aceea că procedeul cunoscut este destul de complex, având mai multe etape. Totodată, utilizarea dicloretanului prezintă pericol pentru mediul înconjurător.

Mai este cunoscut procedeul de obținere a sanguiritrinei, în care părțile aeriene mărunțite de maclee, și anume *Macleaya cordata* (Wild.) R. Br. și *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde, sunt supuse extracției cu amestec de alcool alifatic și apă în prezența hidroxidului de amoniu. Alcoolul se înlătură în vid, iar faza apoasă se tratează cu un solvent hidrofob, de exemplu dicloretan, clorură de metilen, toluen, acetat de etil; faza organică se prelucrează cu acid sulfuric diluat și se separă sanguiritrina tehnică. Produsul crud se dizolvă în apă, soluția se filtrează, se alcalinizează cu hidroxid de amoniu, se extrage cu un solvent hidrofob, utilizat la etapa anterioară, faza organică se spală cu apă, apoi produsul țintă se precipită cu acid sulfuric diluat, se separă prin filtrare, se spală cu acetonă și se usucă [3]. Dezavantajele procedurii cunoscute constau în complexitatea și utilizarea solvenților toxici.

Este de asemenea cunoscut procedeul de obținere a bisulfatilor de sanguinarină și cheliritrină, în care părțile aeriene mărunțite de maclee, și anume *Macleaya cordata* (Wild.) R. Br. și *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde, sunt supuse extracției cu amestec de alcool alifatic și apă în prezența acidului metansulfonic. Alcoolul se îndepărtează din extract în vid, reziduul apos se alcalinizează și se extrage cu un solvent hidrofob. Faza organică se filtrează printr-un strat de sorbent hidrofil, apoi se prelucrează cu acid sulfuric. Produsul țintă se separă prin filtrare, se spală și se fierbe în acetonă, apoi din nou se separă prin filtrare, se spală și se usucă. [4]. Dezavantajele constau în complexitatea procedurii cunoscute și în utilizarea substanțelor toxice, cum este acetona și solvenții hidrofobi cu conținut de clor.

Problema tehnică rezolvată de invenție constă în elaborarea unui procedeu de obținere a alcaloizilor benzofenantridinici, și anume a sanguinarinei și cheliritrinei din frunze de maclee, care nu utilizează solvenți sau reactivi toxici sau dăunători în sens ecologic.

Procedeul de obținere a bisulfatilor alcaloizilor benzofenantridinici din frunze de *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde sau *Macleaya cordata* (Wild.) R. Br. constă în extracția alcaloizilor din materia primă fragmentată cu amestec hidroalcoolic, cristalizarea produsului crud din extractul hidroalcoolic, separarea, spălarea și uscarea produsului crud, purificarea produsului crud, cristalizarea, separarea, spălarea și uscarea produsului țintă, totodată extracția materiei prime se efectuează cu soluție hidroetanică de 90%, cristalizarea produsului crud se inițiază prin adăugarea la extractul hidroalcoolic a acidului sulfuric până la concentrația 0,1-0,12 mol/l, după care extractul acidulat se menține 2-3 săptămâni pentru finalizarea cristalizării, purificarea produsului crud se efectuează prin tratarea cu soluție de carbonat de sodiu la pH 3,0-6,0 (preferabil 3,5-5,0), înlăturarea sedimentului, sorbția impurităților pe cărbune activat și cristalizarea produsului țintă prin tratarea soluției purificate cu acid sulfuric.

Se recomandă efectuarea extracției materiei prime prin metoda de percolare la temperatura de 35-45°C (preferabil 40°C) și viteza, care asigură obținerea a 5-8 (preferabil 6) părți (volum) de extract din fiecare parte (masă) de frunze de maclee timp de 20-30 ore. Se recomandă opțional de efectuat adăugător purificarea extractului hidroalcoolic prin tratarea cu acid sulfuric până la pH 4,0-4,5 și înlăturarea sedimentului format pentru mărirea purității produsului crud și ușurarea separării lui prin filtrare. La etapa de cristalizare a produsului crud se recomandă de adăugat acidul sulfuric la extract, preventiv încălzit până la 25-30°C, pentru prevenirea formării precipitatului microgranular, iar în ultimele 5-7 zile de cristalizare de micșorat temperatura până la 2-8°C pentru izolarea mai completă a alcaloizilor

din extract. La etapa de purificare a produsului crud se recomandă de dizolvat acesta în 20 de părți de apă, apoi de adăugat, amestecând, carbonat de sodiu în formă de soluție apoasă de 3-5% și de încălzit amestecul până la 80-90°C pentru accelerarea reacției, înlăturarea mai completă a bioxidului de carbon și formarea precipitatului mai compact și ușor separabil. La etapa de purificare a produsului crud se recomandă de efectuat tratarea dublă a soluției de alcaloizi cu respectiv 0,1 și 0,03 părți (masă) de cărbune activat la fiecare parte (masă) de produs crud, cu încălzirea de fiecare dată a amestecului până la fierbere, urmată de răcirea și filtrarea lui. La etapa de cristalizare a produsului țintă se recomandă de adăugat acidul sulfuric diluat (1:1) în exces de 10-20% față de cantitatea stoichiometrică la soluția purificată de alcaloizi, preventiv încălzită până la 65-75°C, cu răcirea ulterioară lentă timp de 12-24 de ore pentru maturizarea mai bună a precipitatului. Pentru înlăturarea mai completă a impurităților organice nepolare și micșorarea pierderilor bisulfatilor alcaloizilor benzofenantridinici se recomandă de efectuat spălarea produsului crud cu etanol de 96% până la dispariția colorației brune al lichidului scurgător, iar a produsului țintă – cu același solvent până la reacția slab-acidă (preferabil până la pH 2,3-2,5) a lichidului scurgător.

Avantajul principal al invenției față de procedeele cunoscute constă în renunțarea completă la utilizarea solvenților și reactivilor toxici. Un alt avantaj constă în simplitatea procedurii, exprimată prin numărul redus al stadiilor tehnologice.

La etapa extracției produsului vegetal s-au optimizat compoziția extragentului, temperatura și viteza de percolare, raportul dintre masa materiei prime și volumul extractului obținut. În calitate de extragent pentru produsul vegetal s-au folosit amestecuri etanol – apă cu diferite concentrații, stabilind că randamentul alcaloizilor crește concomitent cu creșterea concentrației etanolului până la 80%, apoi se micșorează puțin pentru cheleritrină. În același timp, randamentul bisulfatilor alcaloizilor la etapa de cristalizare se micșorează considerabil la concentrațiile etanolului în extragent mai joase de 90%. Din aceste considerente am selectat etanolul de 90% ca extragent optim.

În mod asemănător, randamentul alcaloizilor la etapa de extracție crește împreună cu temperatura, însă, la temperaturi înalte se observă tendința de micșorare a randamentului la cristalizare concomitent cu micșorarea purității produsului crud și, corespunzător, a randamentului produsului țintă. Prin urmare, temperatura de 40°C poate fi considerată optimă pentru extracția produsului vegetal, cu condiția că acest produs a fost colectat în faza optimă (butonizare, până la înflorire).

Ca variantă optimă am acceptat concentrația etanolului în extragent de 90%, temperatura de 40°C (interval acceptabil 35-45°C) și viteza de percolare, care permite obținerea a 5-8 părți (volum) de extract la 1 parte (masă) de materie primă timp de 20-30 ore. În condiții de laborator viteza volumetrică optimă a fost de 350-450 ml/oră la un kilogram materie primă vegetală. Acest regim asigură randamentul extracției alcaloizilor benzofenantridinici în jur de 70-85% (în dependență de calitatea materiei prime). Raportul materie primă : extract de 1:6 s-a dovedit a fi optim pentru instalații de laborator, utilizate la elaborarea acestui procedeu. Colectarea mai puțin de 5 părți de extract la o parte de produs vegetal duce la micșorarea considerabilă a randamentului produsului finit, iar majorarea acestui volum peste 8 părți nu mai are efect.

Acidularea extractului cu acid sulfuric până la valoarea pH-ului 4,0-4,5 înaintea sedimentării și filtrării înlătură ionii de calciu și unele polizaharide din extract, prin ce se mărește puritatea produsului crud, care se obține la etapa următoare.

Produsul crud se obține în formă de pulbere de culoare oranj-brună cu masa de 13,5-16 g dintr-un kilogram de materie primă vegetală cu randamentul alcaloizilor de 62-68% de la conținutul lor în materia primă. Acest produs prezintă un amestec al bisulfatilor de alcaloizi benzofenantridinici cu sulfatai anorganici și substanțe organice puțin solubile cu structura polimerică. Conținutul sumei bisulfatilor de alcaloizi benzofenantridinici constituie până la 92-93%.

Procedura de purificare a produsului crud se bazează pe diferența solubilității în apă a sulfatilor acizi și neutri de alcaloizi benzofenantridinici și a impurităților slab polare. La pH-ul 3,0-6,0 toată cantitatea de alcaloizi trece în formă de sulfatai neutri, care sunt ușor solubili în apă. Aceasta permite de a obține o soluție concentrată, din care impuritățile puțin solubile se sedimentează efectiv, inclusiv datorită efectului de salifiere. Încălzirea amestecului la această etapă contribuie la formarea precipitatului mai compact, în forma de rășină, precum și înlăturarea mai completă a bioxidului de carbon (produsul secundar al reacției). Restul impurităților se înlătură prin sorbția pe cărbune activat înaintea cristalizării alcaloizilor din nou în formă de bisulfatai. La această etapă încălzirea amestecului până la fierbere ușurează umectarea cărbunelui activat cu soluția concentrată de electroliți și mărește viteza și eficiența procesului de sorbție. Randamentul alcaloizilor la etapa de purificare constituie circa 90%, iar randamentul total – 56-61% de la conținutul lor în materia primă vegetală.

Produsul țintă conține cel puțin 97% de suma bisulfatilor de alcaloizi benzofenantridinici și prezintă pulbere cristalină de culoare oranj sau galbenă-oranj, fără miros. Este puțin solubil în apă și etanol până la 30%, formând soluții transparente de culoare oranj, cu pH-ul 2,2-2,7, foarte puțin solubil în etanol de 70% și 96%, moderat solubil în dimetilsulfoxidă (1:50), practic insolubil în clorofom și hexan.

Realizarea procedurii se confirmă prin următoarele exemple:

Exemplul 1

215 g frunze de *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde se încarcă într-un extractor de formă cilindrică, cu volum intern de 1,0 litru, se termostatează la temperatura de 40°C±1°C. Cu ajutorul pompei peristaltice extractorul se alimentează din partea superioară cu etanol de 90% la viteza volumetrică de 80 ml/oră, colectând extractul scurgător într-un vas-recipient gradat. Extracția se efectuează până la obținerea a 1300 ml de extract. La extractul obținut,

amestecând, se adaugă acid sulfuric concentrat până la pH 4,0-4,5 (potențiomtric). Extractul se menține până ziua următoare la temperatura de 4°C, apoi se filtrează. Filtratul se încălzește până la 30°C, amestecând se adaugă cu precauție 8,7 ml de acid sulfuric concentrat, se menține 14 zile la temperatura camerei, apoi 7 zile la temperatura de 4°C. O parte majoră a lichidului supernatant se decantează, restul se filtrează sub vid slab prin filtru de sticlă cu porozitatea de 100 mkm. Precipitatul se spală pe filtru cu etanol de 96% până la o colorație galbenă deschisă a lichidului scurgător, apoi se usucă la temperatura de 40°C până la masa constantă. Se obține 3,7 g de produs crud. Această cantitate se trece într-un balon de sticlă cu fundul plat și capacitatea de 250 ml, instalat pe un amestecător magnetic cu încălzire, se adaugă 75 ml de apă, se încălzește până la 60°C, apoi treptat, evitând spumefierea, se adaugă soluție a 470 mg de carbonat de sodiu în 15 ml apă, controlând pH-ul amestecului, care la sfârșitul operațiunii trebuie să se încadreze în intervalul 3,0-6,0 (preferabil 3,5-5,0). Conținutul balonului se încălzește până la 85°C, continuând amestecarea până la dizolvarea completă a particulelor de culoare deschisă (carbonați de alcaloizi), care pot să se formeze la adăugarea soluției carbonat de sodiu. Apoi, amestecul se răcește până la 4°C, lichidul supernatant se decantează și se filtrează. Filtratul se trece într-un balon de sticlă cu fundul plat și capacitatea de 250 ml, instalat pe un amestecător magnetic cu încălzire, se adaugă 370 mg de pulbere de cărbune activat, se încălzește, amestecând, până la fierbere, apoi se răcește până la temperatura camerei și se filtrează sub vid prin pâlnia Buchner cu două straturi de hârtie de filtru cu porozitate mică. Filtratul se purifică încă o dată, cum este descris în propoziția precedentă, folosind 110 mg de cărbune activat. La soluția purificată, încălzită până la 70°C, amestecând se adaugă 3,7 ml de acid sulfuric diluat (1:1), balonul se instalează într-un termocontainer și se lasă până ziua următoare, evitând împrâncituri sau vibrații. Precipitatul cristalin se separă sub vid slab pe filtru de sticlă cu porozitatea de 100 mkm, se spală cu etanol de 96% până ce lichidul scurgător practic se decolorează, iar pH-ul lui nu este mai jos decât 2,3. Apoi precipitatul se usucă la temperatura de 40°C până la masa constantă. Se obține 2,6 g de produs țintă cu randamentul de 1,21% din masa materiei prime, sau 56,8% după conținutul sumei alcaloizilor. Produsul conține 99,3% de suma alcaloizilor benzofenantridinici în recalcul la bisulfați cu raportul de masă sanguinarină : chelitrină de 59:41.

Exemplul 2

Se efectuează procedeul, cum este descris în exemplul 1, utilizând în calitate de materie primă frunze de *Macleaya cordata* (Wild.) R. Br., până la obținerea produsului crud, masa căruia constituie 5,5 g. Purificarea acestuia se efectuează, cum este descris în exemplul 1, utilizând următoarele cantități de reactivi și solvenți: 110 ml de apă; soluție a 700 mg de carbonat de sodiu în 20 ml de apă, care se adaugă până la pH 3,0-6,0 (preferabil 3,5-5,0); 550 mg de cărbune activat pentru prima sorbție și 165 mg pentru a doua sorbție; 5,5 ml de acid sulfuric diluat (1:1). Se obține 3,3 g de produs țintă cu randamentul de 1,53% din masa materiei prime, sau 58,1% după conținutul sumei alcaloizilor. Produsul conține 99,7% de suma alcaloizilor benzofenantridinici în recalcul la bisulfați cu raportul de masă sanguinarină : chelitrină de 55:45.

Exemplul 3

0,5 kg frunze de *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde se încarcă într-un extractor de formă cilindrică, cu volum intern de 2,8 litri, se termostatează la temperatura de 45°C±1°C. Cu ajutorul pompei peristaltice extractorul se alimentează din partea superioară cu etanol de 90% la viteza volumetrică de 175 ml/oră, colectând extractul scurgător într-un vas-recipient gradat de sticlă. Extracția se efectuează până la obținerea a 3,0 litri de extract. La extractul obținut, amestecând, se adaugă acid sulfuric concentrat până la pH 4,0-4,5 (potențiomtric). Extractul se menține până ziua următoare la temperatura de 4°C, apoi se filtrează. Filtratul se încălzește până la 25°C, amestecând se adaugă cu precauție 18 ml de acid sulfuric concentrat, se menține 14 zile la temperatura camerei, apoi 7 zile la temperatura de 4°C. O parte majoră a lichidului supernatant se decantează, restul se filtrează sub vid slab prin filtru de sticlă cu porozitatea de 100 mkm. Precipitatul se spală pe filtru cu etanol de 96% până la o colorație galbenă deschisă a lichidului scurgător, apoi se usucă la temperatura de 40°C până la masa constantă. Se obține 7,5 g de produs crud. Această cantitate se trece într-un balon de sticlă cu fundul plat și capacitatea de 500 ml, instalat pe un amestecător magnetic cu încălzire, se adaugă 150 ml de apă, se încălzește până la 60°C, apoi treptat, evitând spumefierea, se adaugă soluția a 1,0 g de carbonat de sodiu în 25 ml de apă, controlând pH-ul amestecului, care la sfârșitul operațiunii trebuie să se încadreze în intervalul 3,0-6,0. Conținutul balonului se încălzește până la 85°C, continuând amestecarea până la dizolvarea completă a particulelor de culoare deschisă (carbonați de alcaloizi), care se pot forma la adăugarea soluției de carbonat de sodiu. Apoi, amestecul se răcește până la 4°C, lichidul supernatant se decantează și se filtrează. Filtratul se trece într-un balon de sticlă cu fundul plat și capacitatea de 500 ml, instalat pe un amestecător magnetic cu încălzire, se adaugă 0,75 g de pulbere de cărbune activat, se încălzește, amestecând, până la fierbere, apoi se răcește până la temperatura camerei și se filtrează sub vid prin pâlnia Buchner cu două straturi de hârtie de filtru cu porozitate mică. Filtratul se purifică încă o dată, cum este descris în propoziția precedentă, folosind 0,23 g de cărbune activat. La soluția purificată, încălzită până la 70°C, amestecând se adaugă 7,5 ml de acid sulfuric diluat (1:1), balonul se instalează într-un termocontainer și se lasă până ziua următoare, evitând împrâncituri sau vibrații. Precipitatul cristalin se separă sub vid slab pe filtru de sticlă cu porozitatea de 100 mkm, se spală cu etanol de 96% până ce lichidul scurgător practic se decolorează, iar pH-ul lui nu este mai jos decât 2,3. Apoi precipitatul se usucă la temperatura de 40°C până la masa constantă. Se obține 5,8 g de produs țintă cu randamentul de 1,16% din masa materiei prime, sau 61,9% după conținutul sumei alcaloizilor. Produsul conține

99,6% de suma alcaloizilor benzofenantridinici în recalcul la bisulfați cu raportul de masă sanguinarină : cheleritrină de 51:49.

Exemplul 4

Se efectuează procedeul, cum este descris în exemplul 3, dar extracția materiei prime vegetale se efectuează la temperatura de $35^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$. Se obține 7,0 g de produs crud, iar după purificare – 5,3 g de produs țintă cu randamentul de 1,06% din masa materiei prime, sau 56,1% după conținutul sumei alcaloizilor. Produsul conține 99,5% de suma alcaloizilor benzofenantridinici în recalcul la bisulfați cu raportul de masă sanguinarină : cheleritrină de 52:48.

Exemplul 5 (evaluarea efectului purificării extractului hidroalcoolic cu acid sulfuric).

0,46 kg frunze de *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde s-a încărcat într-un extractor de formă cilindrică, cu volum intern de 2,8 litri, care s-a termostatat la temperatura de $40^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$. Cu ajutorul pompei peristaltice extractorul s-a alimentat din partea superioară cu etanol de 90% la viteza volumetrică de 160 ml/oră, colectând lichidul scurgător într-un vas-recipient gradat de sticlă până la obținerea a 2,8 litri de extract. Extractul obținut, amestecat bine, s-a divizat în 2 părți egale a câte 1,4 litri. La prima parte de extract, amestecând, s-a adăugat 0,5 ml de acid sulfuric concentrat (pH-ul obținut 4,2). Extractul s-a menținut până ziua următoare la temperatura de 4°C , apoi s-a filtrat. Cu a doua parte de extract s-a procedat la fel, cum este descris pentru prima parte, doar fără adăugarea acidului sulfuric. La ambele filtrate de extract, încălzite până la 30°C , s-a adăugat, amestecând, respectiv 8,5 și 9 ml de acid sulfuric concentrat, s-a menținut 14 zile la temperatura camerei, apoi 7 zile la temperatura de 4°C .

Din prima parte de extract, după înlăturarea precipitatului format prin filtrarea sub vid slab, spălarea lui cu etanol de 96% și uscarea la temperatura de 40°C , s-a obținut 4,53 g de produs crud cu conținutul sumei alcaloizilor benzofenantridinici de 86,7% în recalcul la bisulfați. Purificarea acestuia (produsului crud) s-a efectuat, cum este descris în exemplul 1, utilizând următoarele cantități de reactivi și solvenți: 90 ml de apă; soluție a 560 mg de carbonat de sodiu în 10 ml de apă (pH-ul amestecului 3,7); 450 mg de cărbune activat pentru prima sorbție și 135 mg pentru a doua sorbție; 4,5 ml de acid sulfuric diluat (1:1). S-a obținut 3,30 g de produs țintă cu conținut de 99,9% suma alcaloizilor benzofenantridinici în recalcul la bisulfați și cu raportul de masă sanguinarină : cheleritrină de 53:47.

Din a doua parte de extract, după înlăturarea precipitatului format prin filtrarea sub vid slab, spălarea lui cu etanol de 96% și uscarea la temperatura de 40°C , s-a obținut 5,10 g de produs crud cu conținutul sumei alcaloizilor benzofenantridinici de 76,8% în recalcul la bisulfați. Purificarea acestuia s-a efectuat, cum este descris în exemplul 1, utilizând următoarele cantități de reactivi și solvenți: 100 ml de apă; soluție a 600 mg de carbonat de sodiu în 10 ml de apă (pH-ul amestecului 3,5); 510 mg de cărbune activat pentru prima sorbție și 153 mg pentru a doua sorbție; 5,1 ml de acid sulfuric diluat. S-a obținut 3,34 g de produs țintă cu conținut de 97,1% suma alcaloizilor benzofenantridinici în recalcul la bisulfați și cu raportul de masă sanguinarină : cheleritrină de 53:47.