



MD 4056 C1 2010.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4056** (13) **C1**

(51) Int. Cl.: *C07D 221/18* (2006.01)
C07D 471/00 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2010 0036 (22) Data depozit: 2010.03.04	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2010.07.31, BOPI nr. 7/2010
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: DRAGALIN Ion, MD; BARBĂ Alic, MD; MIRONOV Grigore, MD; COLȚA Mihail, MD; CIOCARLAN Alexandru, MD; VLAD Pavel, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD	

(54) **Procedeu de obținere a halogenhidraților glaucinei din *Glaucium flavum***

(57) **Rezumat:**

1

Invenția se referă la procedeele de extracție a compușilor biologic activi din materie primă vegetală în scopuri farmacologice, în particular la un procedeu de extracție a halogenhidraților glaucinei din *Glaucium flavum*.

Procedeul, conform invenției, include mărunțirea părților aeriene ale plantelor, extracția materiei prime cu apă la un raport de 1:5 la temperatura de 10...100°C și agitare

2

5 continuă, timp de 1...10 ore, filtrarea extractului apos, alcalinizarea extractului și extracția lui cu un solvent organic, decantarea fazei organice, distilarea parțială a solventului organic în vid și tratarea soluției rămase cu clorură de hidrogen sau bromură de hidrogen cu
10 sedimentarea cristalelor de sare, filtrarea, spălarea și uscarea lor.

Revendicări: 5

MD 4056 C1 2010.07.31

(54) Process for extraction of glaucine halogene hydrates from *Glaucium flavum*

(57) Abstract:

1
The invention relates to processes for extraction of biologically active compounds from plant raw material for pharmacological purposes, in particular to a process for extraction of glaucine halogene hydrates from *Glaucium flavum*.

The process, according to the invention, includes shredding of aboveground plant parts, extraction of raw material with water in a ratio of 1:5 at a temperature of 10...100°C and

2
constant stirring for 1...10 hours, filtration of water extract, alkalization of extract and its extraction with an organic solvent, separation of organic phase, partial distillation of organic solvent in vacuum and treatment of the residual solution with hydrogen chloride or hydrogen bromide with the deposition of salt crystals, their filtration, washing and drying.

Claims: 5

(54) Способ получения галогенгидратов глауцина из *Glaucium flavum*

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к способам экстракции биологически активных соединений из растительного сырья в фармакологических целях, в частности к способу экстракции галогенгидратов глауцина из *Glaucium flavum*.

Способ, согласно изобретению, включает измельчение надземной части растений, экстракцию сырья водой в соотношении 1:5 при температуре 10...100°C и постоянном перемешивании в течение 1...10 часов, фильтрацию водного

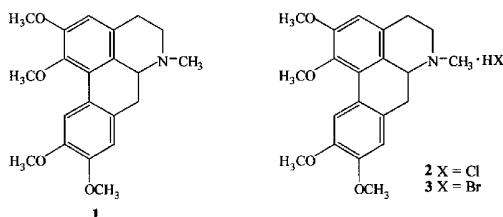
2
экстракта, подщелачивание экстракта и его экстракцию органическим растворителем, отделение органической фазы, частичную отгонку органического растворителя в вакууме и обработку остаточного раствора хлористым водородом или бромистым водородом с осаждением кристаллов соли, их фильтрацию, промывку и сушку.

П. формулы: 5

Descriere:

Invenția se referă la procedeele de extracție a compușilor biologic activi din materie primă vegetală în scopuri farmaceutice, în particular la un procedeu de extracție a halogenhidraților glaucinei din *Glaucium flavum*.

- 5 Glaucina (1) este un alcaloid majoritar, conținutul căruia în partea aeriană a macului galben (*Glaucium flavum* Crantz) variază de la 1,5% până la 2%. Acest compus manifestă o acțiune antitusivă, prin inhibarea reflexelor tusigene, nu și a respirației, fără a se acumula în organism și a forma dependență de el.



- 10 Este cunoscut procedeu de obținere a glaucinei clorhidrat (2) și a glaucinei bromhidrat (3) din *Herba Glaucium flavum*, care include extracția materiei prime cu apă acidulată sau etanol (de 70%) acidulat, distilarea completă a etanolului, extracția soluției rămase cu derivați clorurați ai metanului, decantarea și distilarea solventului. Rămășița obținută este redizolvată în etanol prin care este barbotată încet clorură de hidrogen sau bromură de hidrogen, iar cristalele de sare obținute sunt recristalizate din apă cu adaos de cărbune activ. Randamentul de obținere a glaucinei (1) constituie 70%, recalculat pentru conținutul ei în materia primă [1].

Dezavantajul acestui procedeu constă în faptul că se utilizează volume mari de solvenți, unii dintre ei fiind toxici, iar randamentul de obținere a glaucinei (1) este relativ mic.

- 20 De asemenea, este cunoscut procedeu de obținere a glaucinei clorhidrat (2) prin extracția repetată a materiei prime cu etanol acidulat cu acid fosforic de 1%, distilarea solventului organic, alcalinizarea soluției rămase, extracția alcaloizilor cu benzen sau toluen, concentrarea extractului și purificarea produsului obținut. Randamentul de obținere a glaucinei clorhidrat (2) variază între 66...81%, recalculat pentru conținutul glaucinei (1) în materia primă [2].

- 25 Dezavantajul acestui procedeu constă în numărul mare de etape, folosirea agenților corosivi și a solvenților toxici.

- Cea mai apropiată soluție de procedeu revendicat include extracția materiei prime cu soluție apoasă de acid clorhidric de 1%, alcalinizarea extractului apos obținut, extracția lui cu acetat de etil, spălarea fazei organice, distilarea solventului la presiune redusă, redizolvarea rămășiței în metanol și transformarea glaucinei (1) în clorhidratul său (2) prin tratare cu acid clorhidric. Randamentul de obținere a glaucinei (1) prin procedeu revendicat constituie 0,23% din conținutul ei total în materia inițială [3].

Dezavantajul acestui procedeu constă în folosirea compușilor chimici agresivi (acizi, baze), solvenților nocivi și randamentul relativ mic de obținere a produsului dorit.

- 35 Problema pe care o rezolvă invenția revendicată constă în optimizarea procedurii de obținere a glaucinei (1), prin reducerea numărului de etape tehnologice și a timpului necesar pentru realizarea unui ciclu. De asemenea, procedeu nu prevede folosirea compușilor chimici corosivi sau toxici.

- Procedeu, conform invenției, include mărunțirea părților aeriene ale plantelor, extracția materiei prime cu apă la un raport de 1:5 la temperatura de 10...100°C și agitare continuă, timp de 1...10 ore, filtrarea extractului apos, alcalinizarea extractului și extracția lui cu un solvent organic, decantarea fazei organice, distilarea parțială a solventului organic în vid și tratarea soluției rămase cu clorură de hidrogen sau bromură de hidrogen cu sedimentarea cristalelor de sare, filtrarea, spălarea și uscarea lor. Extracția materiei prime cu apă se efectuează de preferință la temperatura de 50...70°C, timp de 2...3 ore. Alcalinizarea se efectuează cu apă de var. În calitate de solvent se utilizează tetraclorură de carbon, cloroform, diclorometan, acetat de etil, toluen, benzen, și, de preferință, eter de petrol.

Rezultatul invenției constă în aceea că au fost găsite condițiile optime de extracție a materiei prime, care includ temperatura, durata și raportul materie primă:solvent, fără a observa scăderi semnificative ale randamentului de obținere a glaucinei (1).

- 50 Folosirea extractului obținut și extracția unei părți de materie primă de preferință cu cinci părți de apă, la temperatura de 50...70°C, timp de 2...3 ore exclude folosirea solvenților organici,

MD 4056 C1 2010.07.31

4

utilizați tradițional pentru obținerea glaucinei (1) și necesitatea de a folosi acizi minerali pentru acidulare. Toate acestea reduc semnificativ cheltuielile și riscul de corodare a utilajului.

- 5 De asemenea a fost rezolvată problema etapei de alcalinizare, care necesită soluții de baze alcaline sau apă amoniacală. Soluția propusă este una simplă și ieftină, deoarece prevede preferințial folosirea apei de var accesibile și frecvent utilizată în procesele tehnologice.

O altă noutate a invenției revendicate constă în faptul că s-a reușit excluderea solvenților organici nocivi prin folosirea pentru extracția glaucinei (1) de preferință a eterului de petrol. Acest solvent este ieftin, are un grad de nocivitate redus, este frecvent utilizat în procesele tehnologice.

Exemplu de realizare a invenției

- 10 20 kg de *Herba Glaucium flavum* mărunțită (conținând 1,8% glaucină) se încarcă într-un extractor rotativ și se extrag cu 100 L de apă la temperatura de 60°C și agitare continuă timp de 2 ore. Extractul apos se filtrează, apoi se alcalinizează prin adăugarea apei de var până la un pH 8...9. Amestecul obținut se extrage de 2 ori cu câte 15 L de eter de petrol (p.f. 65°C), după care extractul organic se spală cu apă până la reacție neutră și se distilează la presiune redusă până la
- 15 1/3 din volumul inițial. Soluția rămasă se împarte în 2 volume egale care se acidulează încet, corespunzător cu clorură de hidrogen și bromură de hidrogen până la un pH 5,5...6,5, când se cristalizează clorhidratul de glaucină (2) și, respectiv, bromhidratul de glaucină (3). Cristalele obținute se filtrează separat prin pâlnii Büchner, se spală cu un volum mic de eter de petrol și se usucă. Se obțin 0,250 g clorhidrat de glaucină (2) (63% recalculat la conținutul total al glaucinei) și 0,296 g (68% recalculat la conținutul total al glaucinei) bromhidrat de glaucină (3), cu punctul de topire la 228...229°C.
- 20

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. BG 28765 A1 1980.07.15
2. RU 2259829 C2 2005.09.10
3. GE 1402U 2008.01.25

(57) Revendicări:

1. Procedeu de obținere a halogenhidraților glaucinei din *Glaucium flavum*, care include mărunțirea părților aeriene ale plantelor, extracția materiei prime cu apă la un raport de 1:5 la temperatura de 10...100°C și agitare continuă, timp de 1...10 ore, filtrarea extractului apos, alcalinizarea extractului și extracția lui cu un solvent organic, decantarea fazei organice, distilarea parțială a solventului organic în vid și tratarea soluției rămase cu clorură de hidrogen sau bromură de hidrogen cu sedimentarea cristalelor de sare, filtrarea, spălarea și uscarea lor.

2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** extracția materiei prime cu apă se efectuează de preferință la temperatura de 50...70°C.

3. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** extracția materiei prime cu apă se efectuează de preferință timp de 2...3 ore.

4. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** alcalinizarea se efectuează cu apă de var.

5. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** în calitate de solvent se utilizează tetraclorură de carbon, cloroform, diclorometan, acetat de etil, toluen, benzen, și, de preferință, eter de petrol.

Șef Secție:

COLESNIC Inesa

Examinator:

GORDIENCO Maria

Redactor:

LOZOVANU Maria

a 2010 0036

032 / FC / 05.0 / A / 2 / I /

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2010 0036	(85) Data fazei naționale PCT:
(22) Data depozit: 2010.03.04	(86) Cerere internațională PCT:
Prioritatea invocată : (31) nr.: (32) data : (33) țara : (51) : Int. Cl.: C07D 221/18 (2006.01) C07D 471/00 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01) A61P 11/14 (2006.01) Alți indici de clasificare: (54) Titlul : Procedeu de obținere a halogenhidraților glaucinei din <i>Glaucium flavum</i> (71) Solicitantul : INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD Termeni caracteristici : a) limba română: glauțină; Herba <i>Glaucium flavum</i> b) limba engleză: glaucine; Herba <i>Glaucium flavum</i> c) limba rusă: глауцин; Herba <i>Glaucium желтой</i>	
I. Minimul de documente consultate (sistemul clasificării și indici de clasificare Int. Cl.)	
Int. Cl. C07B 221/18; C07 B 471/00; A61 K 31/47; A61 P 11/14	
II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)	
(MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nepublică”) (MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nepublică”) MD Perioada: 1993-2010.03.04. EA Perioada: 1996- 2010.03.04. SU Perioada: 1972-1993 ESP@CENET - WORLDWIDE (WO, EP, CH, DE, GB, FR, US, JP...)	
III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)	
(MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nepublică”) (MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nepublică”) MD Perioada: 1993-2010.03.04. EA Perioada: 1996- 2010.03.04. SU Perioada: 1972-1993 ESP@CENET - WORLDWIDE (WO, EP, CH, DE, GB, FR, US, JP...)	

IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate

A	1. BG 28765 A1 1980.07.15	1
A	2. RU 2259829 C2 2005.09.10	1
A	3. GE 1402U 2008.01.25	1
A	4. http://knowmedicine.ru/?tag=issledovaniya 26.08.2009	1
A	5. www.sci-innov.ru/catalog new/entry 21216 (информационная карта диссертации „Усовершенствование технологии получения глауцина и методов его стандартизации”) 2004.10.29	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în rubrica IV		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozit, dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
E - document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat de unul singur
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate sau poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă divulgare		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2010.04.29
Examinatorul,		GORDIENCO Maria