

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 470 135

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 24013

(54) Procédé de séparation du β -sitostérol.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 J 9/00 // A 61 K 31/575.

(22) Date de dépôt..... 12 novembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Finlande, 19 novembre 1979, n° 793612.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 22 du 29-5-1981.

(71) Déposant : Société dite : FARMOS-YHTYMA OY, résidant en Finlande.

(72) Invention de : Lasse Antero Koskenniska.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Ores,
6, av. de Messine, 75008 Paris.

La présente invention est relative à un procédé de séparation du β -sitostérol à partir de mélanges contenant, autre le β -sitostérol, d'autres stérols tels que, par exemple, l' α -sitostérol et le campestérol. De tels mélanges 5 contenant des stérols sont constitués, par exemple, par la fraction neutre du savon brut obtenu en tant que produit secondaire dans le procédé de fabrication de cellulose au sulfate, le mélange brut de stérols provenant de cette fraction neutre ou un mélange de stérols d'une autre origine, par exemple issu d'extraits végétaux.

Dans l'industrie pharmaceutique, le β -sitostérol peut être utilisé tel quel dans le domaine médical ou comme matière première dans la fabrication d'intermédiaires de stéroïdes. Il est cependant de la plus haute importance 15 que le β -sitostérol satisfasse à certaines exigences de qualité. Il est, par exemple, nécessaire d'obtenir un β -sitostérol pratiquement dépourvu d' α -sitostérol : la teneur en α -sitostérol ne doit pas dépasser 4 %.

Des sources naturelles de β -sitostérol, telles que 20 le mélange brut de stérols obtenu à partir de la fraction neutre du savon brut provenant du procédé de fabrication de cellulose au sulfate, peut renfermer jusqu'à 20 % d' α -sitostérol ou même davantage. Ainsi, la séparation de l' α -et du β -sitostérol revêt une très grande importance. Pour résoudre ce problème, les diverses procédures 25 suivantes ont été proposées dans le passé :

Le Brevet des ETATS-UNIS D'AMERIQUE n° 2 573 263 décrit un procédé de séparation du β -sitostérol et de stérols étroitement apparentés, à partir d'autres stérols, 30 selon lequel la matière de départ est dissoute dans un hydrocarbure halogéné ou non, puis le β -sitostérol ou similaire, est cristallisé à l'aide de HClO_4 ou de HPF_6 .

La publication Sci. Res. (Dakka, Pak.) 1969, p. 162 décrit la séparation de l' α -sitostérol et du β -sitostérol, 35 par chromatographie sur de l'oxyde d'aluminium.

La Demande de Brevet Finnois n° 78 3807 décrit une

méthode pour isoler le β -sitostérol à partir de mélanges contenant entre autres, de l' α -sitostérol. Conformément à cette méthode, la matière de départ est traitée par un acide organique ou minéral fort dans un solvant organique.

5 Le produit de réaction obtenu, qui peut être séparé de la solution réactionnelle, par exemple par filtration de cette solution refroidie ou élimination du solvant par distillation, est recristallisé dans un solvant organique. Dans le cas où la matière de départ est constituée par un mélange 10 de stérols provenant de la fraction neutre du savon brut, le produit final obtenu grâce à cette méthode contient environ 90 % de β -sitostérol, environ 6 % de campestérol, des isomères résultant de la décomposition de l' α -sitostérol et éventuellement des produits de décomposition par 15 l'eau. Le produit final contient très peu d' α -sitostérol pur, moins de 2 % si des conditions convenables ont été choisies.

La Demande de Brevet Finnois n° 78 3279 décrit une méthode pour éliminer l' α -sitostérol de concentrés de 20 β -sitostérol, selon laquelle le β -sitostérol est traité par un mélange de solvants contenant des hydrocarbures et des esters aromatiques et/ou aliphatiques. En plus, le mélange peut contenir de faibles quantités de cétones, d'alcools, d'acides organiques et d'eau. Cette méthode présente un 25 inconvénient en ce que le rendement en β -sitostérol reste tout-à-fait faible, inférieur à 55 % et en ce que la teneur en α -sitostérol du produit final reste supérieure à 2 %.

La présente invention a pour but d'éliminer les 30 inconvénients indiqués plus haut. Conformément au procédé qui fait l'objet de la présente invention, on récupère le β -sitostérol avec un rendement élevé, supérieur à 70 %, si les conditions sont correctement choisies. De plus, la teneur en α -sitostérol du produit final est inférieure à 35 2 % et en même temps, la teneur en campestérol est également réduite dans une certaine mesure. Cela est préférable

lorsque le produit final est destiné à être utilisé dans des buts médicaux. On obtient un avantage particulièrement important représenté par le fait que le produit final ne contient pratiquement aucun autre composant nocif. En plus 5 du campestérol, du β -sitostérol et de l' α -sitostérol, le produit final ne renferme que de très faibles quantités d'autres composants, représentant globalement moins de 0,5 % du produit final.

Le procédé conforme à la présente invention est 10 caractérisé en ce que la matière de départ, qui est un mélange contenant du β -sitostérol, est chauffé à reflux dans un mélange de solvants renfermant un hydrocarbure aromatique, de préférence un dérivé d'alkylbenzène, un solvant organique polaire capable de former des liaisons hydrogène, 15 de préférence un alcool ou une cétone, et de l'eau. L'hydrocarbure aromatique peut être remplacé par un mélange d'un hydrocarbure aromatique et d'un hydrocarbure aliphatique. Lorsque la matière de départ est dissoute, le produit de la réaction est précipité, par exemple, par refroidissement 20 de la solution. Ce produit de réaction précipité renferme au maximum 4 % d' α -sitostérol. Si l'on recherche une teneur en α -sitostérol encore plus faible, on peut répéter la procédure décrite plus haut en utilisant le produit final obtenu comme matière de départ. Les solvants utilisés dans 25 le procédé peuvent être facilement régénérés par distillation, en raison de leur stabilité élevée et de leur bonne volatilité.

Outre les dispositions qui précédent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de 30 la description qui va suivre.

L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

35 Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples de mise en oeuvre, sont donnés uniquement à titre

d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

Dans tous les exemples, la matière de départ est constituée par un mélange de sitostérols, isolé à partir 5 de la fraction neutre du savon brut. La séparation a été réalisée conformément à la méthode décrite dans le Brevet des ETATS-UNIS D'AMERIQUE n° 4 153 622. La composition du mélange de sitostérols utilisé comme substance de départ, est la suivante :

10	β -sitostérol	64,8 %
	α -sitostérol	19,0 %
	campestérol	5,5 %
	autres	10,7 %

L'invention n'est évidemment pas limitée à cette matière de départ. D'autres mélanges contenant du β -sitostérol avec des impuretés du type de l' α -sitostérol peuvent également être utilisés. De tels mélanges de stérols sont, par exemple, la fraction neutre du savon brut provenant du procédé de fabrication de cellulose à l'aide de sulfate, 20 des extraits neutres obtenus à partir du soja, de froment, de sucre de canne, etc... et de la poix de taill oil.

EXEMPLE 1

On pèse 5,0 g de β -sitostérol brut dans un ballon. On y ajoute 20 ml d'heptane, 10 ml de xylène, 5 ml de méthanol et 1 ml d'eau. Le mélange est chauffé à reflux jusqu'à dissolution de la matière de départ. Le mélange est alors refroidi à une température comprise entre + 5° et 0°C. Le mélange est maintenu dans cette gamme de température pendant 4 heures. Le précipité est séparé par filtration et fournit 2,8 g d'un produit ayant la composition suivante :

35	β -sitostérol	93,4 %
	campestérol	4,9 %
	α -sitostérol	1,4 %
	autres	0,3 %

EXEMPLE 2

5,0 g de β -sitostérol brut sont pesés dans un ballon de réaction. On y ajoute 15 ml d'heptane, 10 ml de mésitylène, 10 ml de méthanol et 1 ml d'eau. La procédure 5 de l'exemple 1 est répétée et fournit 2,5 g d'un produit présentant la composition suivante :

	β -sitostérol	94,3 %
	campestérol	4,8 %
10	α -sitostérol	0,8 %
	autres	0,1 %

EXEMPLE 3

5,0 g de β -sitostérol brut sont pesés dans un ballon de réaction. On y ajoute 20 ml d'hexane, 10 ml de toluène, 5 ml d'éthanol et 1 ml d'eau. La procédure de 15 l'exemple 1 est répétée et fournit 2,2 g d'un produit présentant la composition suivante :

	β -sitostérol	92,5 %
	campestérol	5,1 %
20	α -sitostérol	2,0 %
	autres	0,4 %

EXEMPLE 4

5,0 g de β -sitostérol brut sont pesés dans un ballon de réaction. On y ajoute 20 ml d'heptane, 10 ml de xylène, 5 ml d'éthanol et 1 ml d'eau. La procédure de l'exemple 1 est répétée, à l'exception du fait que le mélange est refroidi à + 15°C. On recueille 1,6 g d'un produit présentant la composition suivante :

	β -sitostérol	94,0 %
	campestérol	4,8 %
30	α -sitostérol	1,1 %
	autres	0,1 %

EXEMPLE 5

5,0 g de β -sitostérol brut sont pesés dans un ballon de réaction. On y ajoute 20 ml de xylène, 15 ml de 35 chlorure de méthylène et 2 ml d'eau. La procédure de l'exemple 1 est répétée et elle fournit 2,2 g d'un pro-

duit présentant la composition suivante :

	β -sitostérol	92,4 %
	campestérol	5,1 %
	α -sitostérol	2,0 %
5	autres	0,5 %

EXEMPLE 6

5,0 g de β -sitostérol brut sont pesés dans un ballon de réaction. On y ajoute 20 ml de toluène, 15 ml d'acétone et 2 ml d'eau. La procédure de l'exemple 1 est répétée 10 et elle fournit 2,5 g d'un produit présentant la composition suivante :

	β -sitostérol	93,3 %
	campestérol	4,9 %
	α -sitostérol	1,5 %
15	autres	0,3 %

EXEMPLE 7

5,0 g de β -sitostérol brut sont pesés dans un ballon de réaction et additionnés de 20 ml de xylène, 15 ml d'acétone et 2 ml d'eau. La procédure de l'exemple 1 est 20 répétée et elle fournit 2,6 g d'un produit présentant la composition suivante :

	β -sitostérol	94,0 %
	campestérol	4,9 %
	α -sitostérol	1,1 %
25	autres	0,0 %

Le procédé qui fait l'objet du présent exemple peut facilement être mis en oeuvre en discontinu, à l'échelle industrielle. La substance de départ (qui est un mélange contenant du β -sitostérol) et le mélange de solvants sont introduits dans le réacteur et le système est chauffé à reflux jusqu'à ce que la matière de départ soit dissoute. La solution est refroidie entre 0 et +5 °C et maintenue pendant 4 heures dans cette gamme de température. Le précipité est ensuite séparé par filtration. On obtient 30 un produit blanc, avec un rendement de 76 à 96 % en fonction de la teneur en α -sitostérol présente dans la matière.

de départ. La teneur en α -sitostérol du produit fini est d'environ 3 % si la teneur en α -sitostérol de la matière de départ était comprise entre 20 et 25 %. La teneur en α -sitostérol du produit final peut être diminuée en élé-
5 vant la température de refroidissement.

Le mélange de solvants organiques est éliminé de la liqueur-mère par distillation. De l'eau est ajoutée au résidu. Le mélange renfermant de l' α -sitostérol, du campe-
stérol et d'autres impuretés neutres, est alors séparé par
10 filtration. La teneur en α -sitostérol du résidu est de 60 à 62 % (colonne garnie de SE-30).

Eventuellement, le procédé est répété en utilisant le produit final comme matière de départ. Cette opération est réalisée avec les mêmes rapports de solvants. On re-
15 cueille ainsi un β -sitostérol renfermant moins de 1 % d' α -sitostérol.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en œuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être
20 décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse, au contraire, toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écartez du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

REVENDICATIONS

- 1°) Procédé de séparation du β -sitostérol pratiquement dépourvu d' α -sitostérol, à partir d'un mélange contenant à la fois l' α - et le β -sitostérol, caractérisé en ce que l'on traite le mélange par un mélange de solvants organiques et d'eau de la façon suivante :
- a) on ajoute le mélange de solvants à la matière de départ contenant le β -sitostérol, de telle sorte que le rapport pondéral entre la matière de départ contenant le β -sitostérol et le mélange de solvants soit compris entre 1/2 et 1/30 et de préférence entre 1/5 et 1/8 et que le mélange de solvants comprenne :
- un hydrocarbure, qui est soit un seul hydrocarbure aromatique, soit un mélange d'un hydrocarbure aromatique et d'un hydrocarbure aliphatique, à raison de 10 à 99 %, et de préférence de 40 à 85 %,
 - un solvant organique polaire, à raison de 1 à 90 % et de préférence de 10 à 55 %,
 - de l'eau, au moins en quantité nécessaire pour saturer la couche d'hydrocarbure ;
- b) on chauffe le mélange jusqu'à ce que la matière de départ contenant le β -sitostérol soit dissoute ;
- c) on fait précipiter le produit, de préférence en refroidissant le mélange ;
- d) on sépare, par filtration, le précipité pratiquement débarrassé de l' α -sitostérol, de la liqueur-mère ;
- e) on répète éventuellement les étapes a) à d) en utilisant le produit final provenant de l'étape précédente en tant que matière de départ.
- 20 2°) Procédé selon la Revendication 1, caractérisé en ce que le solvant polaire utilisé est capable de former des liaisons hydrogène.
- 25 3°) Procédé selon la Revendication 2, caractérisé en ce que le solvant polaire mis en oeuvre est un alcool inférieur.
- 30 4°) Procédé selon la Revendication 2, caractérisé

en ce que le solvant polaire mis en oeuvre est une cétone inférieure.