ROYAUME DE BELGIQUE

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

NUMERO DE PUBLICATION : 1004566A4

NUMERO DE DEPOT : 9000852

Classif. Internat.: C07H A61K A23L

Date de délivrance : 15 Décembre 1992

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 04 Septembre 1990 à 14h50
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : AJINOMOTO CO., INC.
5-8, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku, TOKYO(JAPON)

représenté(e)(s) par : GRISAR Daniel, OFFICE KIRKPATRICK, Square de Meeus, 4 - B 1040 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : PROCEDE POUR PRODUIRE DES CRISTAUX MIXTES DE 5'-QUANYLATE DE DISODIUM ET DE 5'-INOSINATE DE DISODIUM.

INVENTEUR(S) : Nagano Yoshimi, c/o Kawasaki Plant, Ajinomoto Co., Inc., No. 1-1, Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa-ken (JP);Abe Shigemitsu, c/o Central Research Laboratories, Ajinomoto Co., Inc., No. 1-1, Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa-ken (JP);Osada Hisaschi, c/o Central Research Laboratories, Ajinomoto Co., Inc., No. 1-1, Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa-ken (JP);Morooka Hitoshi, c/o Central Research Laboratories, Ajinomoto Co., Inc. No. 1-1, Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa-ken (JP);Igarashi Mieko, c/o Central Research Laboratories, Ajinomoto Co., Inc. No. 1-1, Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa-ken (JP);Tsujita Hiroshi, c/o Kawasaki Plant, Ajinomoto Co., Inc., No. 1-1, Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa-ken (JP)

Priorité(s) 04.09.89 JP JPA22889989 27.01.90 JP JPA 1666390

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 15 Décembre 1992
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L
Directeur

Procédé pour produire des cristaux mixtes de 5'-guanylate de disodium et de 5'-inosinate de disodium.

Domaine de l'invention.

La présente invention concerne un procédé pour produire des cristaux mixtes de 5'-nucléotides utiles comme assaisonnements et médicaments, plus particulièrement l'assaisonnement commercialisé sous forme de cristaux mixtes de 5'-guanylate de disodium et de 5'-inosinate de disodium.

Etat connu de la technique.

Les deux procédés connus suivants sont des techniques typiques pour produire des cristaux mixtes de 5'-inosinate de disodium (dit ci-après IN) et de 5'-guanylate de disodium (dit ci-après GN) :

(1) un procédé qui comprend la dissolution de l'IN et du GN dans une solution aqueuse contenant un solvant organique (comme le méthanol) et l'isolement des cristaux mixtes de la solution (publication de brevet japonais n° 12 914/1965);

(2) un procédé qui comprend la dissolution de l'IN et du GN dans de l'eau et l'isolement des cristaux mixtes par refroidissement et concentration (brevet japonais Kokai n° 160 295/1975).

Il est en effet connu que l'IN et le GN forment des cristaux mixtes dans l'eau ou dans une solution aqueuse contenant un solvant organique (comme le méthanol), avec incorporation des molécules du GN dans le réseau cristallin de l'IN. Le diagramme de diffraction des rayons X des cristaux mixtes ainsi obtenus est presque le même que celui des cristaux d'IN seul, ce qui indique que les molécules de GN, dont la structure chimique est analogue, sont positionnées dans le réseau cristallin de l'IN et stabilisées par des liaisons hydrogène. Les cristaux d'IN croissent de façon importante et les molécules de GN qui s'y sont incorporées restent stables et ont des propriétés

semblables à celles des cristaux d'IN.

Dans le procédé (1) précité, pour obtenir des cristaux mixtes d'IN et de GN, on utilise du méthanol ou un autre solvant organique, ce qui nécessite un appareillage onéreux à l'épreuve de l'explosion pour des applications industrielles. Il en résulte que les coûts de fabrication sont élevés, bien que les cristaux mixtes puissent être isolés avec un rendement élevé.

Dans le procédé (2), les liqueurs mères concentrées, les solutions d'alimentation et les conditions de consigne (comme la température et la pression) doivent être régies étroitement pour une cristallisation de haute précision, ce qui exige un appareillage compliqué et d'importantes dépenses d'installation. Dans ce procédé, il est de plus très difficile de séparer de la liqueur mère des cristaux mixtes qui ont la composition souhaitée.

Aperçu de l'invention.

En vue de résoudre les difficultés précitées, l'invention a pour objet un procédé peu onéreux pour produire des cristaux mixtes d'IN et de GN par cristallisation dans l'eau à l'aide d'un appareillage simple, dans lequel le rapport de l'IN au GN dans les cristaux mixtes peut être imposé à volonté et la liqueur mère peut être recyclée sans régulation étroite pour l'isolement ultérieur des cristaux mixtes (la dispersion de GN pouvant être obtenue simplement par addition de GN à la liqueur mère).

L'invention a aussi pour objet un procédé pour améliorer l'habitus cristallin des cristaux mixtes en utilisant des germes cristallins.

Description détaillée de l'invention.

Lors des recherches visant à résoudre ces difficultés, la Demanderesse a découvert, en mesurant les solubilités communes de l'IN et du GN et en exécutant des cristallisations par refroidissement ou concentration, qu'il existe deux régions dans lesquelles le corps de fond dans

la solution en cours de cristallisation est formé par des cristaux mixtes dans lesquels on trouve des cristaux α ou ß de GN, qu'il s'établit entre ces régions un équilibre sur la limite qui indique les solubilités communes et que ce diagramme de solubilités communes révèle des solubilités définies à une température définie traduisant un rapport IN/GN constant dans les cristaux mixtes.

Ces constatations montrent que si une solution d'IN est ajoutée à une dispersion de GN à une température constante, les cristaux α ou ß de celle-ci se transforment progressivement en cristaux mixtes contenant de l'IN et que l'addition de la solution d'IN doit être poursuivie jusqu'à l'achèvement de la transformation, et aussi que des cristaux mixtes présentant un rapport IN/GN souhaité peuvent être obtenus par simple ajustement de la température de cristallisation.

Un point plus important est que du fait que le rapport pondéral de l'IN au GN est à peu près constant à tout moment dans la liqueur mère, celle-ci peut être utilisée commodément pour produire une dispersion de GN par simple addition de GN.

Le procédé de l'invention comprend donc l'addition d'une solution aqueuse d'IN (5'-inosinate de disodium) lentement à une dispersion de GN (5'-guanylate de disodium) contenant un dépôt de GN, de manière à former des cristaux mixtes de GN et d'IN.

Il est possible d'obtenir de la sorte à un prix admissible des cristaux mixtes d'IN et de GN contenant ces deux composés dans le rapport souhaité, mais qui ont pour inconvénient d'être rugueux et de petit diamètre moyen, avec le résultat que leur dispersion manque de fluidité, la séparation solide-liquide devenant ainsi plus lente qu'il n'est souhaitable.

En cherchant à améliorer les propriétés particulières des cristaux mixtes d'IN et de GN, la Demanderesse a découvert qu'en ajoutant des cristaux d'IN

0852

ou des cristaux mixtes d'IN/GN comme germes cristallins pendant la cristallisation dans le procédé de l'invention, il est possible d'obtenir des cristaux ayant d'utiles propriétés, par exemple se présentant en fines plaquettes ayant une granulométrie moyenne élevée et une excellente fluidité.

L'invention a donc aussi pour objet un procédé pour préparer des cristaux mixtes de 5'-guanylate de disodium et de 5'-inosinate de disodium tel que décrit ci-dessus suivant lequel, avant ou après l'addition du 5'-inosinate de disodium, on ajoute comme germes cristallins des cristaux de 5'-inosinate de disodium ou des cristaux mixtes de 5'-guanylate de disodium et de 5'-inosinate de disodium.

L'IN et le GN utilisés suivant la présente invention peuvent être ceux obtenus par tout procédé connu (par exemple fermentation ou synthèse organique). Par exemple, le 5'-inosinate de disodium contenant 7,5 molécules d'eau de cristallisation et le 5'-guanylate de sodium contenant 7 molécules d'eau de cristallisation sont généralement utilisés comme IN et GN, respectivement, mais d'autres conviennent aussi. Il est préférable que les composés de départ soient des produits purifiés, mais aucune limite spécifique n'est imposée à la qualité des matières premières.

Le procédé de cristallisation commence par la préparation d'une dispersion de GN qu'on obtient en dispersant du GN dans de l'eau.

La dispersion aqueuse de GN utilisée pour la cristallisation peut contenir de l'IN et quelques impuretés (comme des sels inorganiques provenant des matières premières), mais la quantité de ces substances étrangères doit être telle que des cristaux d'In ne se séparent pas pendant la formation des cristaux mixtes souhaités. La dispersion est maintenue à une température constante et est additionnée lentement d'une solution aqueuse d'IN (de

préférence saturée) jusqu'à ce que le corps de fond de la dispersion de GN soit complètement transformé en cristaux mixtes avec l'IN comme le confirme l'observation de la forme cristalline par examen microscopique ou analogue. La solution d'IN peut aussi contenir du GN et certaines impuretés (comme des sels minéraux provenant des matières premières), mais les quantités de ces substances étrangères doivent être telles que les cristaux mixtes d'IN et de GN recherchés puissent se former. Il est préférable d'utiliser une solution chaude d'IN d'une concentration proche de la saturation pour augmenter le rendement en cristaux mixtes. Il va de soi qu'il faut éviter une élévation rapide de la température de la solution en cours de cristallisation lorsqu'on utilise une solution chaude d'IN. A cet effet, la solution d'IN doit être ajoutée aussi lentement que possible. Ceci évite le risque que la solution d'IN refroidisse rapidement et dépose des cristaux d'IN qui se déposeraient sur les parois du cristallisoir ou sur le fond de celui-ci en formant des cristaux mixtes contenant un excès d'IN.

Le rapport IN/GN des cristaux mixtes peut être modifié par un changement de la température de cristallisation (par exemple 20°C, 30°C, 40°C ou 50°C). Du fait que la cristallisation progresse d'une façon qui correspond à la température choisie, la composition des cristaux mixtes peut être imposée arbitrairement.

Lorsque la cristallisation est exécutée, par exemple à 30°C ou à une température plus élevée, les cristaux α de GN se modifient en cristaux mixtes. Si la cristallisation est effectuée à une température plus basse (par exemple 20°C), le GN existant sous forme de cristaux β à cette température forme aussi des cristaux mixtes, de sorte qu'aucun traitement spécial n'est nécessaire. Le pH de la dispersion de GN et celui de la solution d'IN qu'on utilise pour la cristallisation ne sont pas particulièrement limités à la condition de se situer dans un domaine où les

sels de disodium existent et peuvent former les cristaux mixtes, ce pH étant de 6 à 10 pour le GN et aussi de 6 à 10 pour l'IN. Cet intervalle de pH donne les cristaux mixtes.

Brève description des dessins.

La Fig. 1 est le diagramme de solubilité commune pour IN et GN illustrant le principe du procédé de l'invention.

Les Fig. 2 à 4 sont des diagrammes de diffraction des rayons X par la méthode des poudres, relevés sur les cristaux mixtes obtenus dans l'exemple 1 (Fig. 2), sur les cristaux mixtes obtenus de façon traditionnelle (Fig. 3) et sur des cristaux d'IN seul (Fig. 4).

La Fig. 5 est un diagramme montrant la relation entre la température de cristallisation et le rapport pondéral IN/GN des cristaux mixtes (que le calcul indique être $IN.7,5H_2O$ et $GN.7H_2O$).

Comme la Fig. 1 le montre, les solubilités communes d'IN et de GN sont exprimées par la ligne de coexistence (CO) des cristaux mixtes et des cristaux de GN. Cette ligne est aussi l'endroit où les cristaux de GN coexistent avec les cristaux mixtes de différentes compositions (divers rapports pondéraux IN/GN) que déterminent la température de cristallisation et la composition de la solution en cours de cristallisation (concentration en NaCl, IN, GN, etc).

Pour une composition constante de la solution en cours de cristallisation, la ligne de coexistence dépend uniquement de la température et une liqueur mère ayant une composition déterminée au préalable s'obtient à une température définie, de sorte que les cristaux mixtes formés ont tous le même rapport pondéral IN/GN.

Par conséquent, des cristaux mixtes de la composition souhaitée peuvent être obtenus par simple ajustement de la température dans le procédé de l'invention. Cette exploitation du fait que la concentration de la liqueur mère est maintenue invariable si une température

constante est respectée sur la ligne de coexistence, modifie radicalement les techniques traditionnelles de formation de cristaux mixtes.

Des cristaux d'IN ou des cristaux mixtes d'IN/GN obtenus par fermentation, synthèse organique et ainsi de suite, peuvent être utilisés comme germes cristallins suivant la présente invention. Des germes cristallins spécialement préférés sont des cristaux sphériques ou des cristaux minces. Il n'est pas préférable d'utiliser des cristaux lamellés comme germes, parce que les cristaux résultant de la croissance des germes cristallins deviennent lamellés. Il en est ainsi, croit-on, parce que la croissance cristalline serait accélérée dans une direction seulement, du fait que le point de croissance cristalline du germe lamellé est restreint. La granulométrie moyenne des germes cristallins est de 30 à 150 μm et de préférence de 50 à 100 μm. La quantité de germes cristallins est de 2 à 20% et de préférence de 5 à 10% dans le cas de l'IN et de 5 à 30% et de préférence de 5 à 15% dans le cas des cristaux mixtes d'IN/GN, toujours sur la base du poids du GN de la dispersion de GN.

Une suspension aqueuse de GN est utilisée principalement comme dispersion de GN suivant l'invention. Cette dispersion de GN peut aussi contenir une petite quantité de solvant organique, mais le solvant est de préférence formé uniquement par de l'eau. La forme cristalline du GN de départ n'est pas particulièrement limitée et peut consister en cristaux α, β et γ. La dispersion peut aussi contenir de l'IN, des sels organiques qui sont des impuretés des matières premières et ainsi de suite. Toutefois, la teneur en ces impuretés est limitée à une valeur telle qu'il ne se forme pas de cristaux d'IN autres que les germes cristallins pendant la préparation de ceux-ci. La dispersion de GN étant maintenue à une température définie, la solution d'IN éventuellement saturée est ajoutée lentement à la dispersion de GN. L'état

lentement en gros cristaux. On recueille par centrifugation les cristaux mixtes d'IN/GN précipités et on les sèche à l'air. Le poids des cristaux mixtes est de 800 g.

Lors de l'isolement des cristaux, la liqueur mère se sépare avec une extrême facilité.

Ensuite, on compare les propriétés particulaires des cristaux mixtes résultants à celles des cristaux mixtes obtenus sans addition de germes cristallins. En d'autres termes, on opère la comparaison avec les cristaux mixtes obtenus par cristallisation de solutions d'IN et GN ayant la même concentration à 40°C, mais sans apport de germes cristallins, (c'est-à-dire les cristaux mixtes obtenus dans l'exemple 1 ou 2). Les résultats sont donnés au tableau suivant.

0852

Propriété des cristaux		Cristaux de l'exemple 3	Cristaux de l'exemple 1
Dimension cristalline	Forme	Plaquettes	écailles
	Epaisseur	épais	mince
	Diamètre moyen	200 µm	150 µm
Fluidité	Indice de fluidité	68 points	35 points
	Compressibilité	21%	30%
	Angle de talus	45,7°	53,7°

Indice de fluidité : suivant procédé Carr.

Compressibilité : C = 100 x (P - A)/P

P = masse d'ensemble spécifique

A = masse d'ensemble spécifique brute.

Diamètre moyen : par dispersion de la lumière laser.

Fluidité : appareil pour épreuve des poudres fabriqué par Hosokawa Micron, Co., Ltd.

Les résultats ci-dessus montrent que les propriétés particulaires des cristaux mixtes obtenus avec des germes sont supérieures à celles des cristaux mixtes obtenus sans germes cristallins.

EXEMPLE 4.-

On disperse des cristaux γ de GN (23,5 kg) dans 48,8 kg d'eau contenant 4,7 kg de chlorure de sodium pour faire précipiter des cristaux γ de GN. On ajuste la température de la dispersion à 35°C. Comme germes cristallins, on ajoute 2,57 kg de cristaux d'IN à la dispersion de GN. On ajoute ensuite 14,5 kg de cristaux d'IN lentement à une solution formée de 53,8 kg d'eau (à 70°) contenant 5,3 kg de chlorure de sodium.

En maintenant la température à 35°C, on achève

l'addition goutte à goutte en 6 heures. Ensuite, on centrifuge les cristaux mixtes d'IN/GN précipités pour en recueillir 28,0 kg.

Les cristaux en plaquettes minces ont pratiquement les mêmes propriétés particulaires que ceux obtenus dans l'exemple 3 pour ce qui est de la fluidité et ainsi de suite.

Comme il ressort des indications données ci-dessus, le procédé de l'invention permet d'obtenir des cristaux mixtes présentant le rapport pondéral IN/GN souhaité par un ajustement fort simple de la température. Ces cristaux peuvent être isolés aisément de la liqueur mère et sont obtenus sous forme de cristaux minces de grand diamètre formant une dispersion de bonne fluidité lorsqu'il sont préparés en présence de germes cristallins. L'invention se prête donc éminemment à la production de cristaux mixtes peu onéreux.

REVENDICATIONS

1.- Procédé pour produire des cristaux mixtes de 5'-guanylate de disodium et de 5'-inosinate de disodium par cristallisation dans l'eau, caractérisé en ce qu'on ajoute une solution aqueuse de 5'-inosinate de disodium lentement à une dispersion de 5'-guanylate de disodium dans de l'eau contenant du corps de fond.

2.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la composition des cristaux mixtes est imposée par la sélection de la température de cristallisation sur la base du diagramme de solubilité commune du 5'-guanylate de disodium et du 5'-inosinate de disodium.

3.- Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que le moment auquel les cristaux α ou β de 5'-guanylate de disodium dans la solution en cours de cristallisation disparaissent, est pris comme point final de cristallisation.

4.- Procédé suivant la revendication 1, 2 ou 3, caractérisé en ce qu'on ajoute comme germes cristallins des cristaux de 5'-inosinate de disodium ou des cristaux mixtes de guanylate de disodium et de 5'-inosinate de disodium avant ou après l'addition de la solution aqueuse de 5'-inosinate de disodium.

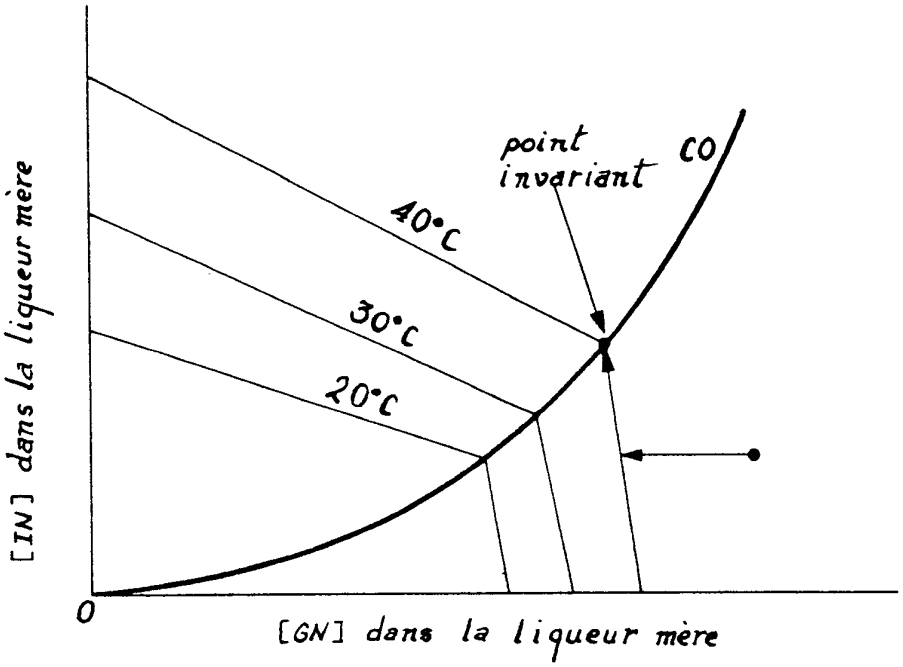

point
invariant
CO
40°C
30°C
20°C
[IN] dans la liqueur mère
0
[GN] dans la liqueur mère

Fig. 1

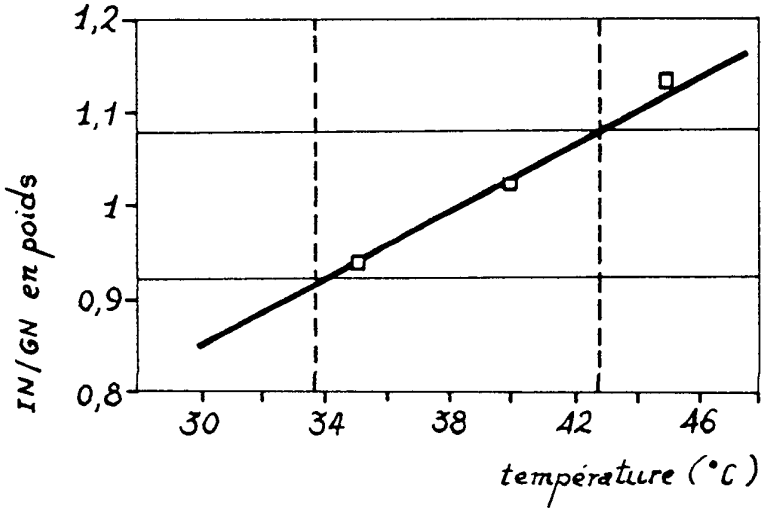

1,2
1,1
1
0,9
0,8
IN/GN en poids
30
34
38
42
46
température (°C)

Fig. 5.

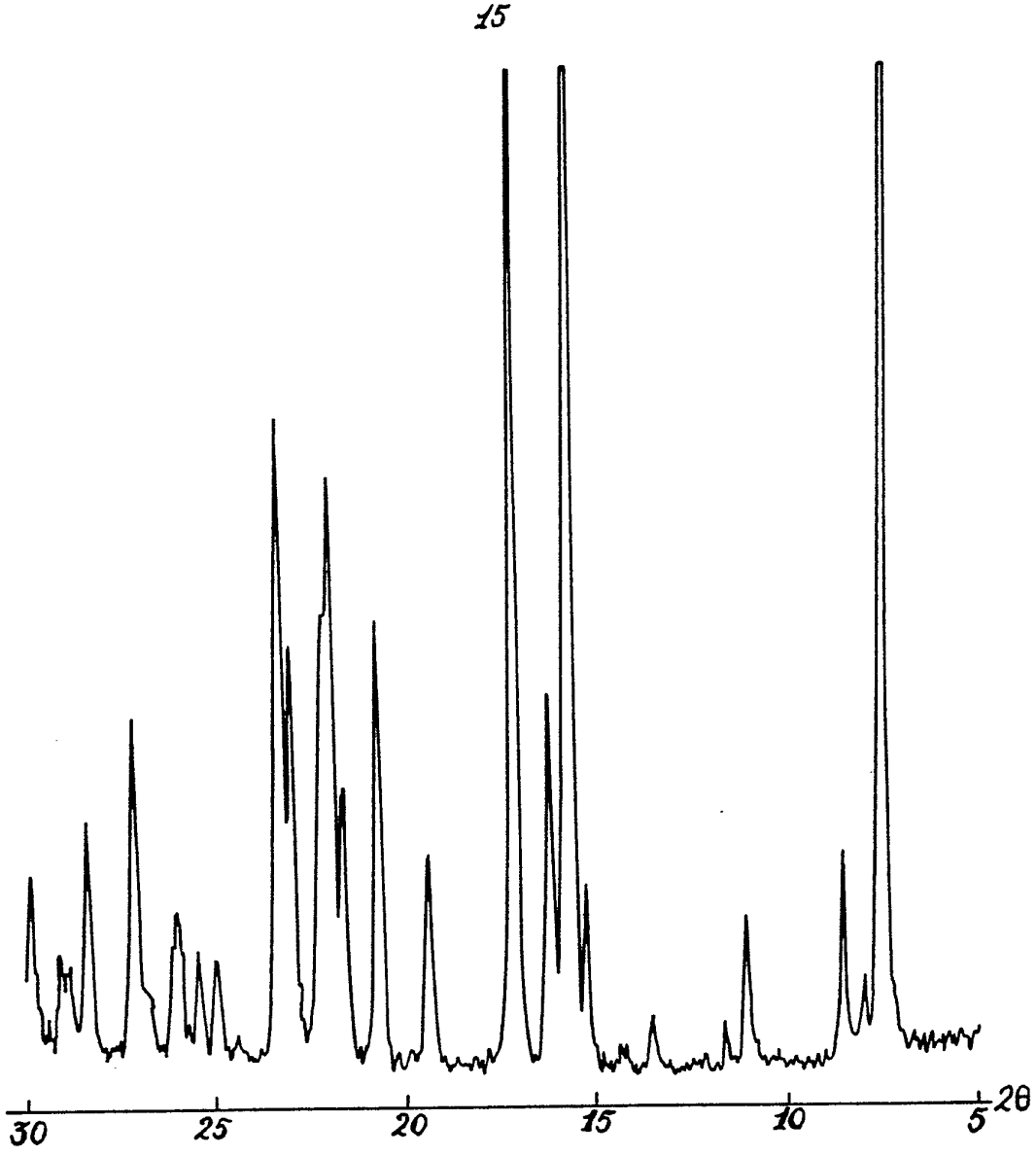


Fig. 2.

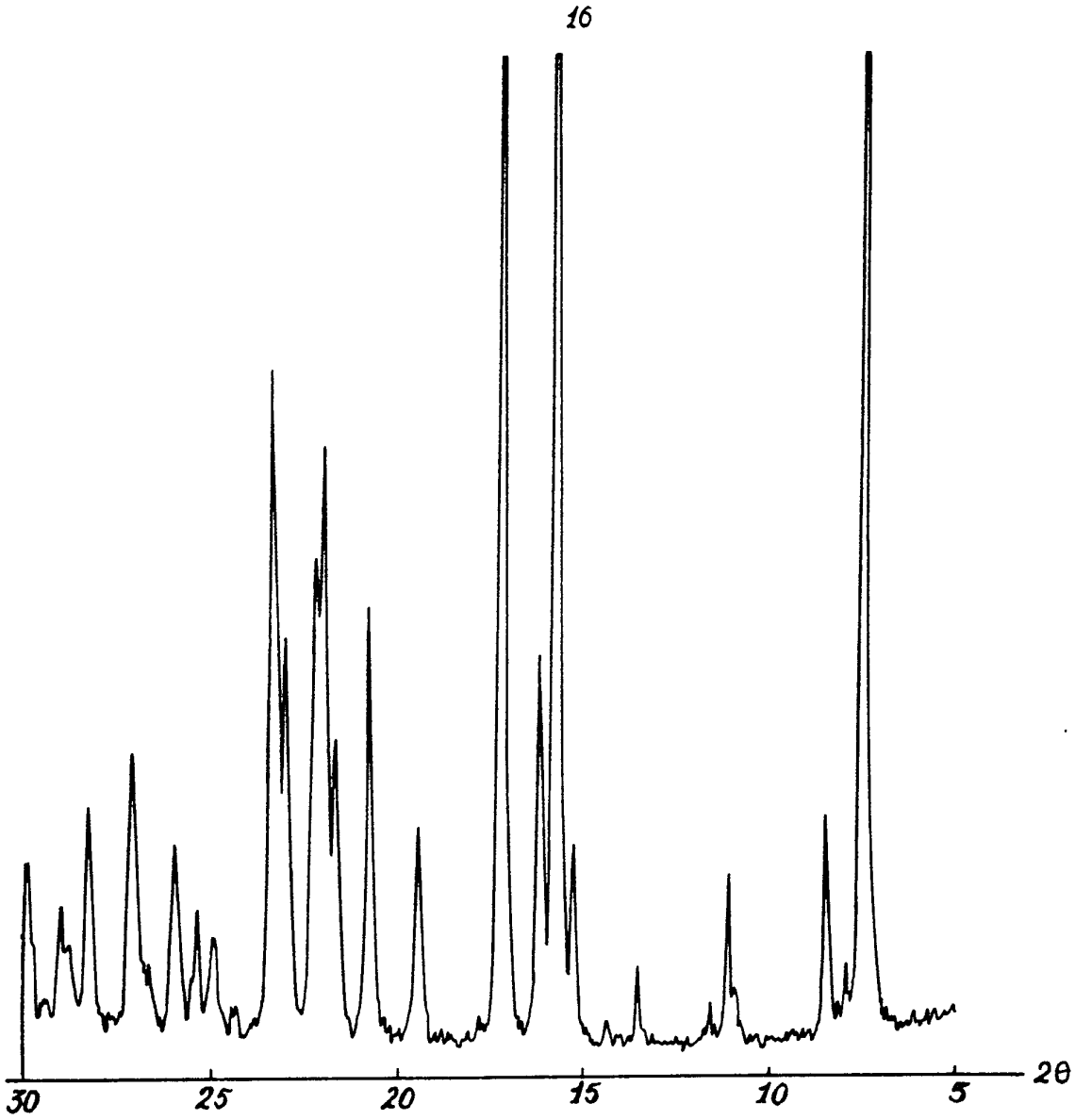


Fig. 3.

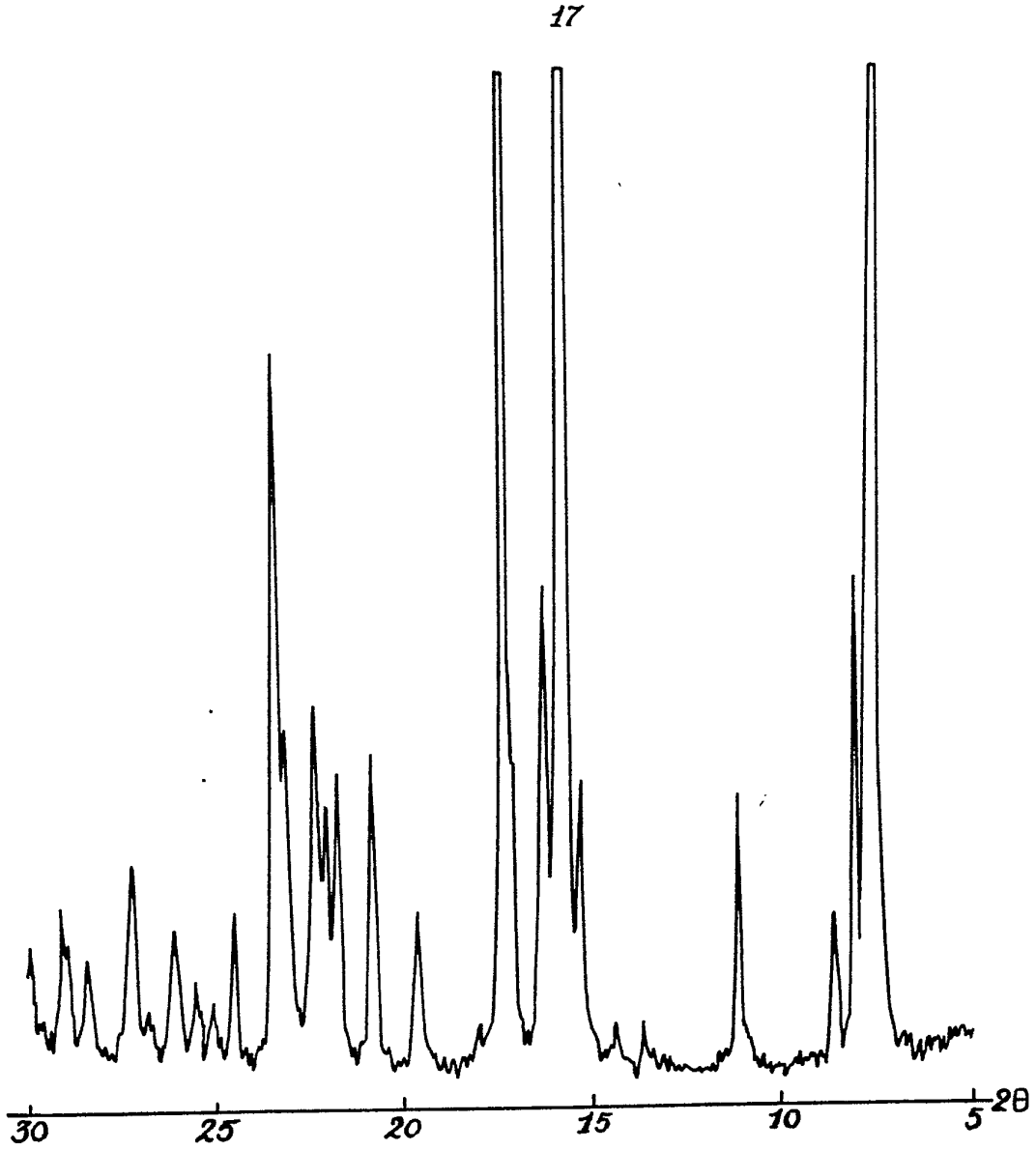


Fig. 4.

Numero de la demande nationale

BE 9000852
BO 2595

Office européen des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2 de la loi belge sur les brevets d'invention du 28 mars 1984

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 298 152 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) * Abrégé; page 2, ligne 1 - page 3, ligne 39; revendications, surtout nos. 3,4 * ---	1	C 07 H 19/16 A 61 K 31/70 A 23 L 1/229
A	EP-A-0 242 831 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) * Abrégé; revendications * ---	1	
A	GB-A-1 149 146 (ASAHI KASEI KOGYO K.K.) * Page 1, colonne 1, lignes 1-43 * ---	1	
A	DE-A-2 028 906 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) * Page 1; revendications * -----	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 H 19/00 A 61 K 31/00 A 23 L 1/00

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
30-08-1991	SCOTT J.R.M.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P0448)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BE 9000852
BO 2595

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 20/11/91
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP-A- 0298152	11-01-89	JP-A-	1104140	21-04-89
		US-A-	4806370	21-02-89
EP-A- 0242831	28-10-87	JP-A-	63044864	25-02-88
		US-A-	4842881	27-06-89
GB-A- 1149146		CH-A-	528224	30-09-72
		FR-A-	1539739	
		NL-A-	6709032	02-01-68
		US-A-	3595677	27-07-71
DE-A- 2028906	17-12-70	BE-A-	751913	16-11-70
		FR-A-	2052542	09-04-71
		GB-A-	1273092	03-05-72
		NL-A-	7008668	16-12-70
		US-A-	3752804	14-08-73