



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1004239A3

NUMERO DE DEPOT : 8900856

Classif. Internat.: C12C

Date de délivrance : 20 Octobre 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 09 Aout 1989 à 15h10
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : KALAMAZOO HOLDINGS, INC.
West Main Street 3711, Kalamazoo, MICHIGAN 49007(ETATS-UNIS D'AMERIQUE)

représenté(e)(s) par : VOSSWINKEL Philippe, BUREAU GEVERS S.A., Rue de Livourne 7 -
B 1050 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : PURIFICATION DE BETA-ACIDES EN VUE D'UNE HYDROGENOLYSE ET BETA-ACIDES AINSI PURIFIES.

INVENTEUR(S) : Todd Paul H. Jr., West Main Street 3713, Kalamazoo, Michigan 49007 (US);Guzinski James A., West H Avenue 8814, Kalamazoo, Michigan 49009 (US)

Priorité(s) 15.08.88 US USA 232289

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 20 Octobre 1992
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L.
Directeur.

**"Purification de bêta-acides en vue d'une hydrogénolyse et bêta-acides
ainsi purifiés".**

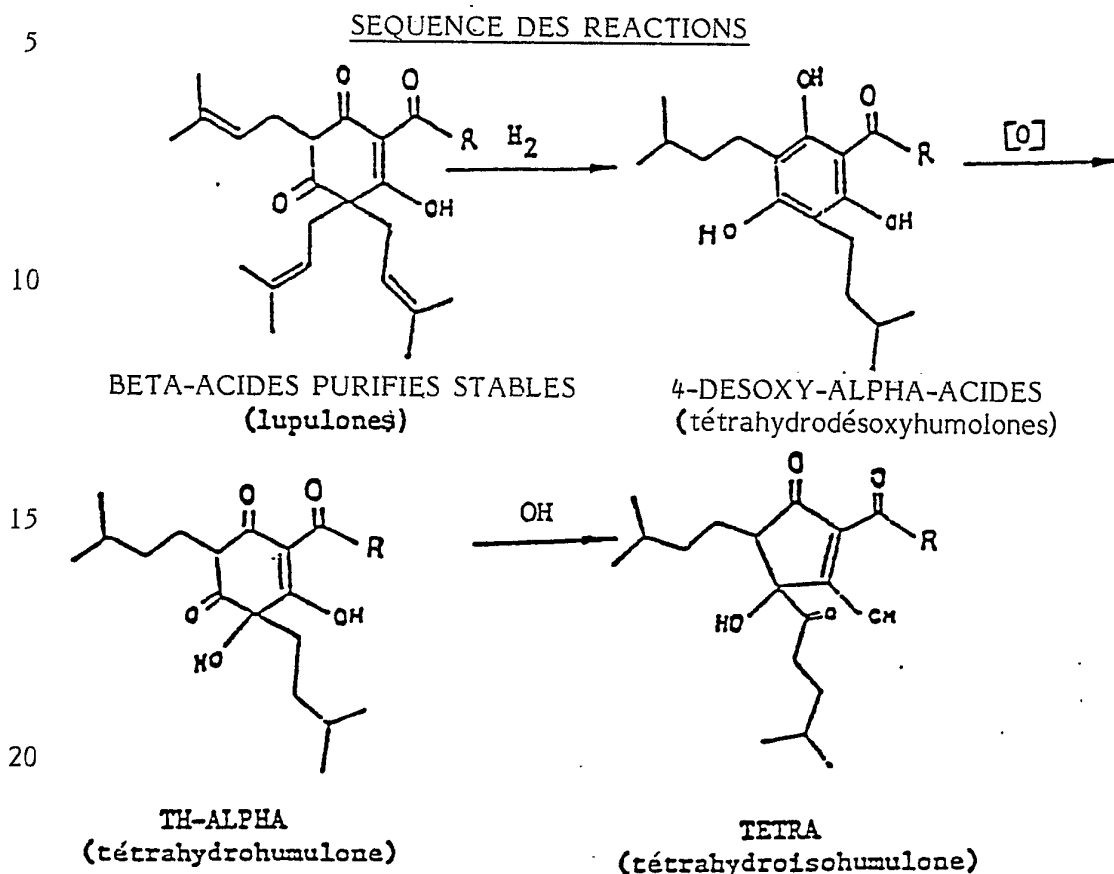
Le domaine de l'invention est celui des houblons, des extraits de houblons, des bêta-acides et des perfectionnements à la purification d'extraits de houblons et de leurs composants en vue de leur utilisation plus avantageuse dans la production d'arômes pour les bières normales, les bières anglaises légères, etc.

Il est bien connu que les bêta-acides peuvent être soumis à une hydrogénolyse en vue de la conversion en 4-désoxy-alpha-acides, qui sont ensuite convertis en tétrahydro-alpha-acides par oxydation, ces tétrahydro-alpha-acides présentant une stabilité totale à la lumière ainsi que des propriétés d'amélioration de la mousse, ainsi que de la sensation tenace en bouche de la bière. Ces bêta-acides ont été cristallisés à l'origine ou ont impliqué un processus d'épuration compliqué, ce qui a résulté en des rendements réduits des bêta-acides ainsi que du produit d'hydrogénolyse désiré, à savoir les 4-désoxy-alpha-acides. Le problème est de préparer des bêta-acides d'une stabilité et d'une pureté suffisantes pour permettre leur utilisation dans la phase d'hydrogénolyse suivante et, pour ce faire, avec élimination des poisons de catalyseur mais sans la nécessité d'une cristallisation et d'une recristallisation, sans dégradation oxydante des bêta-acides à un certain stade du procédé, sans exiger de température élevées pour la phase d'hydrogénolyse suivante, sans formation importante de sous-produits, sans processus de nettoyage compliqué, et sans diminution des rendements, soit des bêta-acides purifiés désirés, soit du produit d'hydrogénolyse formé par les 4-désoxy-alpha-acides au cours de la phase suivante d'hydrogénolyse.

Tous les avantages précédents sont acquis grâce au procédé nouveau de purification de la présente invention et grâce

aux bêta-acides purifiés ainsi obtenus.

La séquence des réactions décrite ci-dessus est la suivante :



Suivant l'art antérieur, on a prévu de nombreuses méthodes pour la conversion des alpha-acides du houblon en des formes convenant pour une addition avant ou après la fermentation, et ce à titre de moyen d'amélioration de l'utilisation des houblons et du contrôle sur l'arôme amer imparti par les houblons à la bière (Todd, brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.486.906 ; Mitchell, brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.949.092). Les alpha-acides présents dans les houblons sont normalement convertis, durant l'ébullition du moût, en iso-alpha-acides amers avec une perte considérable de rendement et la formation de sous-produits non amers, ces désavantages étant surmontés par les perfectionnements. Les bêta-acides du houblon ont généralement été considérés comme formant un constituant inutile

des houblons.

Il est connu que les iso-alpha-acides normaux, qui ne sont pas réduits, peuvent contribuer à donner à la bière un arôme désagréable lorsqu'ils sont exposés à la lumière, et une réduction
5 des iso-alpha-acides avec un borohydrure réduit cet effet. Des améliorations de ce type sont rapportées par Westermann (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.798.332). Bien qu'il soit admis que les bêta-acides puissent être convertis en 4-désoxy-alpha-acides par hydrogénolyse, et que les 4-désoxy-alpha-acides peuvent être convertis en tétrahydro-
10 alpha-acides par oxydation, aucune méthode pratique n'a été disponible avant Worden (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.923.897 combiné avec le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.552.975). Plus récemment, Cowles (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.644.084) a décrit une variante pour l'oxydation des 4-désoxy-alpha-acides (préparés
15 au départ des bêta-acides) pour les transformer en tétrahydro-iso-alpha-acides.

Comme les tétrahydro- et hexahydro-iso-alpha-acides divulgués par Worden et Cowles ont une stabilité totale à la lumière, ainsi que des propriétés d'amélioration de la mousse et de la sensation
20 tenace de la bière en bouche, les bêta-acides sont maintenant devenus intéressants. Des améliorations à la technique de conversion de ces acides en substances de houblon donnant de l'amertume sont par conséquent importantes. Les buts de ces améliorations doivent être d'améliorer le rendement, de réduire le coût, d'améliorer la pureté
25 du produit et de simplifier le procédé impliqué.

La présente invention atteint ces buts grâce à un procédé de purification particulier des bêta-acides, ce procédé supprimant les poisons de catalyseur avant l'hydrogénolyse.

Worden (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.552.975)
30 décrit un procédé d'hydrogénolyse des bêta-acides. Du palladium, de préférence sur du charbon de bois, ou du platine constituent les catalyseurs utilisés dans cette réaction d'hydrogénolyse supposant la fixation de quatre molécules d'hydrogène. Dans les expériences préférées de Worden, on utilise un bêta-acide recristallisé comme
35 matière de départ. L'hydrogénolyse de cette matière donne un produit

de pureté acceptable en un bon rendement. Au laboratoire, la recristallisation des bêta-acides n'est pas une technique difficile et des précautions peuvent être prises pour éviter une dégradation des bêta-acides purs, qui se dégradent rapidement, même dans l'air. Dans une opération industrielle, par contre, un tel procédé devient extrêmement difficile et coûteux au point d'être prohibitif. La présente invention fournit des bêta-acides d'égale pureté sans cristallisation et recristallisation, ces bêta-acides résistant à une dégradation oxydante, tous ces aspects et améliorations étant nouveaux en pratique.

La procédé de Cowles, dans lequel les bêta-acides sont précipités au départ d'une solution alcaline en utilisant du dioxyde de carbone, est acceptable si de hautes températures doivent être utilisées pour l'hydrogénolyse ultérieure. Toutefois, sous les conditions de Cowles, la formation de sous-produits est importante, le processus d'épuration est compliqué, et les rendements en 4-désoxy-alpha-acides désirés sont amoindris. La présente invention évite ces problèmes en permettant une hydrogénolyse à basse pression et basse température des bêta-acides purifiés et stables qui résultent de l'invention.

Un but de la présente invention est d'arriver aux avantages déjà énumérés ci-dessus et en outre d'apporter un procédé pour la séparation des poisons des catalyseurs de palladium ou de platine, au départ d'une solution de bêta-acides, ce procédé comprenant la phase d'agitation d'une solution alcaline aqueuse de bêta-acides à un pH alcalin en présence d'ions métalliques polyvalents autres que le palladium et le platine, de préférence des ions métalliques polyvalents comestibles, et la séparation des matières insolubles contenant les poisons de catalyseurs au départ des bêta-acides. Un autre but de l'invention est de prévoir un tel procédé dans lequel les ions métalliques polyvalents sont des ions de calcium ou de magnésium, et un but supplémentaire est de prévoir un tel procédé que l'on puisse mener en l'absence pratique d'un solvant organique ou en présence d'un solvant organique de qualité alimentaire, d'une origine naturelle ou synthétique, ce solvant pouvant être un solvant non chloré ou un solvant hydrocarburé. Un autre but de l'invention est de prévoir un tel procédé qui puisse être répété plus d'une fois avec séparation

de matière insoluble chaque fois, et des buts supplémentaires sont la prévision d'un tel procédé réalisé à un pH au-dessus d'environ 10, de préférence au-dessus d'environ 10,5 et tout particulièrement au-dessus d'environ 11 et en dessous d'environ 12,9, et dans lequel les ions
5 métalliques sont amenés sous la forme de chlorure de magnésium, de chlorure de calcium, d'hydroxyde de magnésium ou d'hydroxyde de calcium. Des buts supplémentaires encore de l'invention sont la prévision de tels bêta-acides stabilisés et purifiés et d'un procédé pour leur hydrogénolyse en 4-désoxy-alpha-acides. D'autres buts
10 supplémentaires seront évidents pour les spécialistes du domaine auquel l'invention se rapporte.

La caractéristique essentielle de la présente invention est la découverte que des poisons de catalyseurs, qui sont présents dans les houblons et dans les extraits de houblon, peuvent être séparés
15 des bêta-acides par agitation dans un milieu alcalin aqueux en présence d'ions métalliques polyvalents, de préférence des ions polyvalents comestibles, tels que les ions de magnésium (préférables) ou de calcium (moins préférables), et même sans la présence d'un solvant. Les poisons de catalyseurs sont définis comme étant la classe de substances
20 qui désactivent le catalyseur, de sorte que l'addition d'hydrogène dans un processus d'hydrogénolyse est ralenti ou arrêté. Les poisons connus de catalyseurs sont le plomb et le sulfure d'hydrogène, mais ceux-ci n'existent pas dans les houblons ou les extraits de houblon en une quantité suffisante pour empoisonner le catalyseur, seules
25 des traces, s'il y en a, de ces matières étant présentes.

Bien que l'on ait supposé à l'origine que les poisons de catalyseurs pouvaient provenir des herbicides ou des pesticides utilisés sur les champs des houblons ou provenir du soufre utilisé durant la cuisson, une récolte de houblons de 1987 provenant d'une
30 plantation expérimentale, d'une récolte et d'un séchage à l'air à Kalamazoo, Michigan, etats-Unis d'Amérique, ces houblons étant exempts d'herbicides et de pesticides, contenaient également le poison de catalyseur. Par conséquent, il s'agit d'un constituant naturel des houblons et d'un constituant qui est aisément soluble dans les solvants, tels que
35 le CO₂, l'hexane et l'alcool.

Il y a lieu de mentionner que les ions de calcium et de magnésium sont utilisés pour convertir catalytiquement les alpha-acides en iso-alpha-acides, sous des conditions alcalines, et ce comme présenté par Cowles et Todd (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.002.683). Ces ions sont ensuite séparés des iso-alpha-acides par acidification, également comme démontré par Cowles. Une variante pratique acceptable, utilisant un extrait de houblon, consiste à séparer les alpha-acides du reste de l'extrait grâce à un alcali, à ajouter des ions de magnésium ou de calcium pour former le complexe d'alpha-acides, et à filtrer le complexe précipité, que l'on isomériser par chauffage. Le complexe de poudre sec peut être ajouté à un moût tel quel ou acidifié avant l'addition. Il va sans dire que les poisons de catalyseurs restent dans la phase organique de bêta-acides de l'extrait de houblon, qui subsiste après la séparation des alpha-acides, dans tous ces procédés suivant l'art antérieur. Les poisons de catalyseur sont nettement, de façon préférentielle, solubles dans la phase contenant les bêta-acides plutôt que dans la phase aqueuse des alpha-acides.

Avec les bêta-acides, des ions métalliques polyvalents, tels que les ions de magnésium et de calcium, ne forment pas facilement des complexes et, lorsqu'on les ajoute à des solutions alcalines de bêta-acides, un complexe solide de bêta-acides n'est pas formé comme dans le cas des alpha-acides. Suivant l'invention, la fonction des ions est, au lieu de complexer les poisons de catalyseur, de les rendre insolubles dans le milieu alcalin. Lors d'une acidification, les poisons sont libérés, de sorte qu'un pH minimum d'environ 10 est nécessaire pour que l'invention soit opérante et que, pour obtenir les meilleurs résultats, le pH est de préférence supérieur à environ 10,5 et tout particulièrement supérieur à environ 11 mais inférieur à 12,9.

Les poisons de catalyseurs ne sont pas adsorbés par les adsorbants classiques, tels que la silice, le charbon activé ou les terres activées. L'effet des ions polyvalents, à savoir les ions de magnésium et de calcium, n'est par conséquent pas celui d'un adsorbant. La nature des poisons est tout simplement inconnue et l'action des ions n'est par conséquent pas comprise. Il ne s'agit certainement pas de la séparation de traces d'alpha-acides restant

dans les bêta-acides. Bien que d'autres ions métalliques polyvalents, tels que les ions de zinc, d'aluminium ou de fer, assurent la même fonction que les ions de magnésium et de calcium, ils ne sont pas particulièrement préférés car leurs résidus quelconques peuvent affecter
5 l'arôme d'une bière ultérieurement aromatisée avec les produits de l'hydrogénolyse, à savoir les bêta-acides.

Bien qu'un processus préféré de séparation des poisons de catalyseurs soit un processus sans solvant, l'emploi de solvants de qualité alimentaire, non miscibles à l'eau, est également compatible
10 avec la présente invention. A titre d'exemple, on peut utiliser des hydrocarbures, tels que l'hexane, les esters, les alcools gras liquides, les terpènes, tels que le limonène récupéré d'essences d'oranges, et même des chlorohydrocarbures. Toutefois, ces derniers ne sont pas favorables et l'industrie des aliments et des boissons fait des
15 efforts considérables pour les éliminer à tous les stades du traitement, même s'ils sont opérants.

Un procédé particulièrement préféré suivant l'invention consiste à utiliser les bêta-acides et la fraction de résine non acide, par exemple comme obtenu par le procédé de Todd (brevet des Etats-Unis
20 d'Amérique n° 4.666.731), à ajuster le pH à 10,5 en utilisant 3 à 5 volumes d'eau, à ajouter un sel de magnésium, par exemple une solution de chlorure, et à agiter à une température qui maintiendra la phase organique liquide tout en élevant lentement le pH jusqu'à environ 12 à 12,5, par exemple avec du KOH, avec une agitation constante,
25 avec ensuite séparation de la couche organique et filtration de la solution aqueuse de bêta-acides. Si, pour une raison quelconque, par exemple avec un lot d'extrait qui est fortement contaminé par des poisons de catalyseurs, les bêta-acides après purification ne sont pas suffisamment purs à ce stade, le procédé peut être répété en
30 l'absence d'une phase organique, en traitant seulement les bêta-acides aqueux, ou en présence d'une phase organique de terpène, en employant un terpène, tel qu'un limonène ou un myrcène, ce dernier étant un constituant principal des essences de houblon naturelles.

Dans la préparation pour la phase d'hydrogénolyse
35 ultérieure, les bêta-acides purifiés peuvent être récupérés de la phase

aqueuse alcaline par la méthode au CO_2 de Cowles, ou bien ils peuvent être précipités avec un acide minéral ou organique, non toxique, plus puissant, ou encore ils peuvent être récupérés dans de l'hexane ou un autre solvant de qualité alimentaire par acidification. La manière
5 exacte de récupération n'est pas critique et le processus particulier utilisé peut être adapté aux conditions particulières disponibles pour le traitement. Comme le montrent les exemples, diverses modifications du procédé préféré sont également satisfaisantes car elles donnent un produit purifié et stable constitué par les bêta-acides, ce produit
10 permettant l'emploi de conditions beaucoup plus modérées d'hydrogénolyse et assurant des rendements nettement améliorés des 4-désoxy-alpha-acides désirée, comparativement à la même réaction d'hydrogénolyse lorsqu'on utilise des bêta-acides non purifiés ou purifiés autrement.

Les Exemples suivants sont donnés pour illustrer
15 encore l'invention mais ils ne constituent nullement une limitation quelconque de celle-ci.

Exemple 1 - Purification de bêta-acides avec et sans solvants.

Un extrait de houblon au CO_2 , à partir duquel les alpha-acides ont été pratiquement totalement séparés, contenant
20 environ 50 % de bêta-acides à l'ultraviolet, ainsi que des résines non acides, une essence de houblon et de l'eau, a été agité avec 7 volumes d'eau. Le pH a été ajusté à 7,9 et l'eau rejetée, ce qui sépare ainsi des traces d'alpha-acides et de sels solubles dans l'eau, de sucres, etc. On a ajouté ensuite 7 volumes supplémentaires d'eau,
25 puis 1 % poids/poids (sur la base des bêta-acides) de MgCl_2 sous forme d'une solution à 20 % dans de l'eau a été ajouté lentement avec agitation. La solution restait claire. A une température de 60°, la phase organique était liquide. On a ajouté goutte à goutte une solution à 10 % de KOH, avec agitation, jusqu'à un pH de 12,5
30 et on a agité pendant 3 heures. On a laissé les phases se séparer et la phase inférieure a été retirée et filtrée. La même quantité de MgCl_2 a de nouveau été ajoutée à la phase aqueuse et la solution a été agitée pendant la nuit. La solution aqueuse a été filtrée et subdivisée. Les bêta-acides ont été récupérés dans un solvant au
35 départ de la première portion par addition de 1 volume d'hexane,

en faisant tomber le pH jusqu'à 9,8 avec un acide minéral et en rejetant la phase aqueuse. Les bêta-acides ont été récupérés de la seconde portion en faisant tomber le pH à 9,8 en utilisant un courant de dioxyde de carbone et en filtrant.

5 En utilisant le procédé de Worden (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.552.975), Exemple 1, et une pression initiale d'hydrogène de 2,45 kg/cm², à une température d'environ 25°C, et avec 5 % (par rapport au poids des bêta-acides) d'un catalyseur de Pd à 2,5 % sur charbon, mais en utilisant de l'acide sulfurique d'après le brevet
10 des Etats-Unis d'Amérique n° 4.590.296 de Cowles, Exemple 5, les deux portions ont été soumises à hydrogénolyse. Les bêta-acides provenant de la première portion fixaient la totalité de leur hydrogène en 2 heures, et les bêta-acides récupérés en utilisant du dioxyde de carbone (non-solvant) fixaient la totalité de leur hydrogène en 3 heures
15 (Worden utilisait des bêta-acides recristallisés, ce qui avait pour résultat une perte de bêta-acides).

Par contre, les bêta-acides préparés à partir de la même solution de départ initiale de bêta-acides, après le rejet de l'eau au pH 9,7, agitation avec du KOH à un pH de 12 à 12,5, séparation
20 des bêta-acides aqueux, filtration, et précipitation des bêta-acides non purifiés comme ci-dessus par la méthode de Cowles, ne fixaient pas d'hydrogène. Il en était de même des bêta-acides non purifiés, récupérés dans de l'hexane à un pH de 9,8. On a suggéré une quantité plus grande de catalyseur et des pressions et des températures
25 plus élevées, mais avec un accroissement de la formation de sous-produits et une diminution du rendement. Du reste, lorsqu'on augmentait le catalyseur jusqu'à 15 % en poids/poids, une fixation ne se produisait pas encore, même après 16 heures, ce qui suggère que cette fournée d'extrait de houblon contenait suffisamment de poisons de catalyseur
30 pour empêcher une fixation d'hydrogène avec toute quantité quelconque, praticable du point de vue économique, de catalyseur.

Cet exemple illustre ce qui suit : (1) les bêta-acides non purifiés ne fixent pas d'hydrogène sous des conditions modérées ;
(2) après purification par le procédé de l'invention, les bêta-acides
35 récupérés dans de l'hexane fixent de l'hydrogène à peu près aussi

rapidement que ceux qui sont récupérés sous forme d'une matière solide après réduction du pH avec du CO_2 ; (3) les bêta-acides provenant de l'extrait de houblon, qui n'ont pas été purifiés avec un ion de Mg, ne fixent pas d'hydrogène sous des conditions modérées, même
5 lorsqu'on utilise des quantités plus grandes de catalyseur et des périodes plus longues de réaction.

Exemple 2 - Utilisation d'un solvant hydrocarburé

Une solution alcaline de bêta-acides provenant d'un extrait de houblon au CO_2 , à partir de laquelle les alpha-acides ont
10 été séparés dans de l'eau alcaline, a été agitée avec de l'hexane pour séparer les cires et les essences résiduelles quelconques de houblon. Cette solution a été ensuite utilisée pour les Expériences énumérées dans le Tableau I, qui ont été réalisées en ajoutant 1 % en poids de MgCl_2 (sur la base du poids des bêta-acides) à la solution alcaline
15 de bêta-acides, la solution étant agitée pendant le temps indiqué, la phase aqueuse étant séparée de la phase de solvant et des gommes quelconques se formant à l'interphase, le traitement étant répété le nombre de fois indiqué. Les bêta-acides ont ensuite été récupérés dans de l'hexane par acidification, séparation du solvant et hydrogénolyse
20 en utilisant un catalyseur de Pd/C. Le temps nécessaire pour compléter la fixation d'hydrogène est indiqué. Tous les processus ont été menés à environ 20°C.

TABLEAU I - SEPARATION DU POISON AVEC DE L'HEXANE
ET DES TERPENES D'ORANGES.

	% Bêta dans H ₂ O	PH de H ₂ O	% de MgCl ₂ en poids/poids p/r à bêta	Nombre de trai- tements	Durée approx. du trai- tement	Solvant	Durée d' hydrogéné- lyse
5	17	11,5	1 %	1	6 hr	0	7 hr
	9	12-13	0	0	0	0	pas d'hy- drogénolyse
	9	12,4	1 %	3	6 hr	hexane	2-1/2 hr
	9	12,5	1 %	4	6 hr	terpène d'orange	4-1/2 hr
10	9	12,2	1 %	2	6 hr	terpène d'orange	7 hr
	15	12,7	1% *	3	15 mn	hexane	5 hr

* ajouté en solution dans de l'eau

Cet exemple démontre que le MgCl₂ aussi bien solide
que dissous peut être utilisé, le dernier étant préférable, que des
poisons supplémentaire de catalyseurs sont séparés par des traitements
ultérieurs (apparaissant comme étant en équilibre), et que la concentra-
tion des bêta-acides dans la phase aqueuse n'est pas critique. Il
démontre également que les bêta-acides non purifiés ne fixent pas
d'hydrogène sous des conditions d'hydrogénolyse modérées, ce qui
réduit au minimum la formation de sous-produits. On utilise des
terpènes d'orange (limonène) à titre d'exemple de solvants naturels
ne dérivant pas du pétrole.

Dans cet exemple, le solvant peut également consister
en de l'heptane, en huiles essentielles de houblon ou en un solvant
hydrocarburé similaire et un alcanol inférieur peut être présent dans
la phase aqueuse. La présence d'un solvant insoluble dans l'eau aide
à la séparation mais cet exemple montre également qu'il n'est pas
essentiel.

Exemple 3 - Séparation de bêta-acides purs et des poisons de catalyseur
en utilisant du MgCl₂ et de l'hexane.

On a agité avec 100 ml d'eau, 21,5 g d'extrait de
houblon au CO₂ à partir duquel les alpha-acides avaient été séparés,
et le mélange a été chauffé à 60°C et le pH a été amené à 12,5

pour dissoudre les bêta-acides dans l'eau. La couche aqueuse a été séparée de la phase organique insoluble contenant les huiles essentielles de houblon, les lipides, etc., et elle a été extraite avec 10 ml d'hexane pour séparer les lipides résiduels. Le pH a été élevé à 13 et on a
5 ajouté goutte à goutte 4 ml de $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ à 10 %. Le mélange a été agité pendant 3 heures et les matières insolubles dans l'eau ont été séparées de la phase aqueuse contenant les bêta-acides. A la phase aqueuse, on a ajouté 10 ml supplémentaires d'hexane et 5 ml d'une solution à 10 % de MgCl_2 , après quoi on a agité à un
10 pH de 12,8 pendant la nuit. La phase aqueuse a été séparée des insolubles, filtrée et récupérée dans de l'hexane à un pH d'environ 9,9 par addition d'acide phosphorique. L'hexane a été séparé sous vide pour donner 6,6 g de bêta-acides d'une pureté de 100 % à l'analyse spectrale. Ce produit s'hydrogénait complètement sous les conditions
15 classiques dans les 2 heures.

Les matières insolubles dans l'eau, séparées des bêta-acides solubles dans l'eau, ont été agitées avec de l'hexane et acidifiées pour les fixer dans l'hexane. L'hexane a été évaporé et on récupéré 2,28 g de résidu. Lorsque cette quantité de 2,28 g de poisons de
20 catalyseur a été ajoutée à 72 g de bêta-acides préalablement purifiés de la même manière que ci-dessus, ce qui donne une proportion de poisons d'environ la moitié de celle présente dans l'extrait de houblon initial, environ 10 % seulement de l'hydrogène nécessaire étaient fixés dans les 2 heures sous les conditions normales, et l'hydrogénolyse
25 fixait 90 % de l'hydrogène théorique en 16 heures. Les mêmes bêta-acides non purifiés par Mg ne fixaient pas d'hydrogène en 16 heures.

Ceci démontre que les poisons de catalyseur ont été séparés des bêta-acides par le procédé de traitement de l'invention et restaient dans la phase insoluble dans l'eau en présence de l'ion
30 Mg, mais pas en son absence.

Cet exemple démontre à la fois l'enlèvement et la séparation du poison de catalyseur et le fait que, lorsqu'on le réintroduit dans la phase bêta purifiée, ils empêchent de façon effective une hydrogénolyse sous les conditions modérées qui sont satisfaisantes
35 pour une opération industrielle.

Les mêmes résultats avantageux ont été obtenus dans la phase d'hydrogénolyse lorsque le catalyseur utilisé était du palladium sur du charbon ou du platine.

Exemple 4 - Purification des bêta-acides avec l'ion magnésium en
présente d'hexane

5

On a extrait 11,5 g de bêta-acides bruts dans 70 ml d'hexane, et ce trois fois avec de l'eau à un pH compris entre 9 et 10, pour éliminer les traces d'alpha-acides, d'iso-alpha-acides, etc., l'hexane contenant les bêta-acides étant ensuite extrait dans 100 ml d'eau à un pH de 12,2, et l'hexane étant rejeté. Les bêta-acides alcalins aqueux ont été extraits avec de l'hexane trois fois supplémentaires pour séparer les traces de lipides, etc. A la solution épurée alcaline de bêta-acides, on a ajouté 20 ml d'hexane frais et 0,88 g de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ dans 10 ml d'eau. La solution a ensuite été agitée pendant 8 heures sous une atmosphère d'azote, la couche aqueuse a été filtrée et les bêta-acides purifiés ont été réextraits dans de l'hexane en abaissant le pH à 9,2. Les bêta-acides récupérés s'hydrogénolysaient en 4 heures.

10

15

Cet exemple montre qu'une purification acceptable est atteinte avec un traitement au magnésium lorsque des substances plus acides que les bêta-acides sont d'abord séparées, et que toutes les traces de lipides, etc., sont également séparées. Ceci constitue une forme de réalisation préférée de l'invention. On peut substituer d'autres solvants hydrocarbonés à l'hexane.

20

Exemple 5 - Utilisation de l'ion calcium

25

Bien que les ions de magnésium soient utilisés à titre d'ions préférés dans les exemples, les ions de calcium sont également efficaces. Leur principal désavantage semble être leur solubilité un peu plus faible dans les intervalles plus élevés de pH que l'on utilise normalement dans le procédé de purification des bêta-acides de l'invention.

30

On a agité à un pH de 12,2, 140 ml d'une solution d'environ 5 % de bêta-acides dans de l'eau, à un pH de 12, à partir de laquelle les résines non acides ont été séparées, avec 2,3 ml d'une solution à 10 % de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ pendant 2 heures en présence de

35

15 ml d'hexane. La phase aqueuse a été séparée et filtrée, les bêta-acides ont été récupérés dans de l'hexane à un pH de 9,8, et cette solution a ensuite été débarrassée du solvant et soumise à hydrogénolyse.

5 Le même procédé a été exactement suivi, sauf que l'on a ajouté 1,3 ml de 68 % en poids/volume de CaCl_2 dans 20 ml, au lieu du sel de magnésium, et que l'hexane était présent en même temps que le CaCl_2 .

10 Les bêta-acides purifiés avec du Mg fixaient leur hydrogène nécessaire en 2 heures, et ceux qui ont été purifiés avec l'ion calcium en environ 1 heure 3/4.

15 Ces métaux peuvent également être ajoutés sous forme de leurs oxydes ou hydroxydes, auquel cas des poudres très fines sont recommandées. S'ils ne sont pas sous la forme de fines poudres, ils ne sont pas aussi efficaces sur une base de poids par poids et, en outre, ils sont pulvérulents et déplaisants à travailler. Les chlorures, ou même les sulfates, sont en conséquence préférés en pratique.

20 En raison de la solubilité plus grande des ions métalliques polyvalents à un pH inférieur, la présente invention envisage l'utilisation d'un pH alcalin quelconque d'au moins environ 10. Toutefois, le pH optimum, en raison de la solubilité limitée des bêta-acides dans l'eau à un pH inférieur, est d'environ 10,5 à 12, et plus particulièrement d'environ 11 à 12, un pH plus élevé étant utilisable mais n'étant pas préféré. Un spécialiste dans ce domaine pourra faire
25 les choix économiques appropriés en tenant compte du pH exact à employer pour atteindre la purification désirée des bêta-acides sans difficulté.

Exemple 6 - Utilisation d'un ion métallique polyvalent autre que Ca
ou Mg

30 Bien que les ions calcium et magnésium soient les agents de purification préférés, puisqu'ils sont comestibles et se retrouvent également normalement dans l'eau et dans la bière, on peut utiliser d'autres métaux polyvalents non toxiques, tels que le zinc, l'aluminium ou le fer. Comme le fer favorise l'oxydation dans de
35 nombreuses systèmes et comme l'aluminium est plus difficile à séparer

que le zinc, le zinc constitue l'élément préféré de cette classe secondaire. Ces trois métaux sont normalement présents en traces durant le processus de brassage.

On a lavé deux fois à l'hexane une solution à 10 %
5 de bêta-acides dans de l'eau pour séparer les résines non acides. A 130 ml de cette solution au pH de 12,2, on a ajouté 3 ml de ZnCl_2 à 20 %, ainsi que 15 ml d'hexane, et le mélange a été agité pendant 3 heures. Une quantité supplémentaire de 3 ml d'une solution de chlorure de zinc a été ajoutée et l'agitation a été poursuivie pendant
10 5 heures. La phase aqueuse a été séparée et filtrée, et les bêta-acides récupérés dans de l'hexane. La fixation d'hydrogène s'est terminée dans la période de 2,5 heures.

Un exemple comparatif, utilisant du chlorure de magnésium et la même solution de départ de bêta-acides, terminait la fixation
15 d'hydrogène dans les 2 heures.

Ces deux exemples montrent qu'un dosage multiple d'ions métalliques peut être avantageux.

Exemple 7 - Utilisation d'un extrait de houblon par solvant

Bien qu'il soit bien connu que des extraits de houblon
20 au dioxyde de carbone contiennent moins de résines non définies que des extraits par solvant, et que, parmi les extraits avec solvant, les extraits à l'hexane contiennent moins de substances indéfinies que les extraits au chlorure de méthylène ou à l'alcool, on peut utiliser, suivant la présente invention, n'importe quel extrait de houblon avec
25 un solvant de qualité alimentaire.

Parmi les extraits par solvant, on préfère un extrait à l'hexane, car il contient une quantité minimale de polyphénols et d'autres substances indéfinies dérivant des houblons, qui doivent être séparés par lavage à l'eau de l'extrait avant d'en séparer les bêta-acides.

30 Dans cet exemple, un extrait de houblon à l'hexane est agité avec une quantité suffisante d'eau pour donner environ une solution à 15 % d'alpha-acides à un pH de 9,5, et les alpha-acides sont séparés. La phase à l'hexane est de nouveau extraite à un pH de 9,5 pour séparer les alpha-acides résiduels, et les bêta-acides
35 sont extraits à leur tour sous forme d'une solution d'une concentration

de 7-20 % dans de l'eau à un pH de 12-13. Cette solution, si elle est lavée à nouveau une fois ou deux fois avec de l'hexane pour séparer les résines non acides résiduelles, peut être dosée avec l'ion Ca ou Mg comme dans l'Exemple 4 ou 5, et les bêta-acides purifiés peuvent être récupérés de la solution aqueuse filtrée. Les durées d'hydrogénolyse dans ce cas sont légèrement plus longues qu'avec le produit de bêta-acides provenant du processus correspondant partant d'un extrait au dioxyde de carbone.

On a mentionné précédemment que le chlorure de méthylène a été utilisé pour soumettre des houblons à l'extraction. Toutefois, tous les solvants chlorés sont maintenant passibles de règlements et certains, tels que le trichloréthylène, sont considérés comme dépassés. Du point de vue d'un brasseur, les solvants chlorés sont généralement considérés comme indésirables, même s'ils sont opérants. Le présent procédé de purification est évidemment efficace sans qu'il dépende de l'utilisation de tels solvants.

Exemple 8 - Utilisation d'hydroxyde de magnésium et d'hydroxyde de calcium

Il est bien connu que l'hydroxyde de magnésium est virtuellement insoluble dans l'eau à un pH supérieur à environ 10 et que sa pauvre solubilité réduit quelque peu son efficacité à titre d'agent de purification à de tels niveaux de pH. Toutefois, il peut néanmoins être utilisé dans le concept de la présente invention comme le présent exemple le démontre.

Des bêta-acides préparés comme dans l'Exemple 4, ont été amenés en solution à 7 % dans de l'eau à un pH de 12,4, puis on a ajouté 4 % (en poids des bêta-acides) de $Mg(OH)_2$ sur une période de 6 heures. Le mélange a été agité pendant 6 heures supplémentaires en l'absence de solvant, et la solution alcaline a ensuite été séparée et filtrée pour enlever les matières solides. La solution alcaline a de nouveau été filtrée, puis les bêta-acides ont été récupérés par acidification dans de l'hexane et hydrogénolysés sous les conditions habituelles en 8 heures en utilisant un catalyseur de Pd/C ou de platine.

L'hydroxyde de calcium se comporte de la même manière.

Exemple 9 - Pureté comparative des 4-désoxy-alpha-acides préparées
au départ de bêta-acides purifiés et non purifiés

Les exemple précédents, dont de nombreux utilisaient des extraits de houblon au dioxyde de carbone comme matières de départ, ont démontré que, sans purification, les bêta-acides ne s'hydrogéneraient pas sous les conditions classiques, même avec trois fois la quantité classique de catalyseur. Le présent exemple utilise un extrait de houblon qui, pour des raisons inconnues, est d'une faible quantité en poisons de catalyseur et les bêta-acides non purifiés s'hydrogénéolysent avec une triple dose de catalyseur. Il démontre cependant que la pureté des 4-désoxy-alpha-acides produits au départ des bêta-acides non purifiés est plus basse, ce qui donne un rendement moindre avec des dosages coûteux accrus de catalyseur, comparativement aux bêta-acides purifiés suivant la présente invention.

Un extrait de houblon à l'hexane, en solution dans de l'hexane à une concentration d'environ 15 %, a été extrait trois fois avec de l'eau à un pH de 9,4 à 9,8 (un pH atteignant environ 10,2 agira sans perte de quantités significatives de bêta-acides). Les phases aqueuses ont été utilisées pour préparer les iso-alpha-acides au départ des alpha-acides. La phase à l'hexane, contenant des bêta-acides et les résines de houblon, a été extraite dans de l'eau à un pH de 12,4 pour donner une solution à 15 % de bêta-acides dans de l'eau. Les résines non acides contenant de l'hexane ont été rejetées et l'eau a été extraite deux fois de plus avec de l'hexane. L'eau contenant les bêta-acides a été mélangée avec un volume d'hexane et les bêta-acides ont été récupérés à un pH de 9,9. L'eau a été rejetée et l'hexane a été lavé une fois de plus avec de l'eau. L'hexane, contenant environ 16 % de bêta-acides, a été subdivisé en trois portions, appelées A, B et C.

La portion A a été débarrassée du solvant pour donner des bêta-acides. Ceux-ci ont été dissous à leur tour, dans 120 ml d'eau à un pH de 12,7 et ont été dosés avec 1,7 ml de $MgCl_2$ à 20 % dans 10 ml d'eau, agités pendant 3 heures et filtrés. Le filtrat a été redosé, agité pendant 3 heures supplémentaires, filtré et récupéré dans de l'hexane au pH de 9,8. L'hexane a été séparé du produit

formé par les bêta-acides purifiés, qui fixait son hydrogène en 4,5 heures en utilisant un catalyseur à 2,5 % de Pd/C.

La portion B a été débarrassée de son poison exactement de la même manière mais en présence d'hexane. Les bêta-acides purifiés fixaient leur hydrogène en 2 heures, ce qui montre à nouveau que l'utilisation d'hexane pour la récupération des bêta-acides constitue une forme de réalisation préférée de la présente invention.

La portion C a été débarrassée de son solvant pour donner les bêta-acides non purifiés, qui ne s'hydrogénolysaient pas rapidement avec une simple dose de catalyseur. La dose de catalyseur a été triplée, après quoi les bêta-acides non purifiés fixaient leur hydrogène nécessaire en 4 heures, mais le produit était moins pur comme on le verra ci-après. Ceci démontre que la pureté des 4-désoxy-alpha-acides est diminuée du fait des poisons de catalyseur, même lorsqu'on utilise un excès important de catalyseur, et que la séparation des poisons de catalyseur est par conséquent également bénéfique et importante en ce qui concerne le rendement du produit pur constitué par les 4-désoxy-alpha-acides.

Le rapport des absorbances du 4-désoxy-alpha-acide produit, dans du méthanol alcalin à 320/350 nm, est une mesure de pureté. Les rapports les plus élevés signifient une pureté plus grande. Les rapports ont été les suivants :

$$A = 0,828 ; B = 0,833 ; C = 0,810.$$

Il est évident que C est le moins pur.

25 Exemple 10 - Procédé préféré

Un procédé préféré de séparation des poisons, en n'utilisant que des liquides que l'on trouve couramment à titre de constituants naturels d'aliments, est décrit dans le présent exemple.

Une essence d'orange, consistant essentiellement en limonène, qui est un terpène, et un alcool gras C₁₀-C₁₄ obtenu d'huile de palme, ont été mélangés dans un rapport de 2,5/1.

Les bêta-acides bruts, à partir desquels les alpha-acides et les résines non acides ont été pratiquement totalement séparés, sont dissous dans de l'eau à un pH d'environ 11,5 et à une concentration d'environ 7,5 %. 2 % en volume du mélange d'orange-alcool sont

ajoutés, suivis par 2,5 % en volume de MgCl_2 à 5 %. Le mélange est agité pendant 3 heures, l'essence est séparée et le processus est répété deux fois, l'une des périodes d'agitation se développant de façon appropriée pendant la nuit. Après séparation de la phase organique, les bêta-acides sont récupérés dans de l'hexane en faisant tomber le pH jusqu'à environ 9,5 (à titre de variante, par précipitation avec du CO_2), débarrassés du solvant et hydrogénés. La fixation d'hydrogène cesse après 3 heures, ce qui démontre que les poisons ont été séparés.

10 Il y a lieu de noter que le limonène est un produit d'une classe de terpène, à laquelle appartient le myrcène, qui est un constituant du houblon. N'importe quel terpène peut être utilisé dans cet exemple.

15 La gamme de pH de cet exemple est de préférence d'environ 11,2-11,9, bien que des pH plus élevés soient également opérants. Le calcium, bien qu'il ne soit pas préféré, peut être substitué au Mg.

REVENDECATIONS

1. Procédé de séparation des poisons des catalyseurs de palladium ou de platine au départ d'une solution de bêta-acides, caractérisé en ce qu'il comprend l'agitation d'une solution alcaline aqueuse de bêta-acides à un pH d'au moins environ 10 en présence
5 d'ions métalliques polyvalents autres que le palladium et le platine, et la séparation des matières insolubles contenant les poisons de catalyseur au départ de la solution aqueuse de bêta-acides.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé
10 en ce que les ions métalliques polyvalents sont choisis dans le groupe comprenant les ions de calcium, de magnésium, de zinc, d'aluminium ou de fer, de préférence les ions de calcium ou de magnésium.

3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que les ions métalliques sont des ions métalliques polyvalents
15 comestibles.

4. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est mené en l'absence pratique d'un solvant organique ou en présence d'un solvant organique de qualité alimentaire, d'origine naturelle ou synthétique, de préférence un solvant non chloré, tel
20 qu'un hydrocarbure.

5. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est mené à un pH supérieur à environ 10,5 et inférieur à environ 12,9, de préférence à un pH supérieur à environ 11 et inférieur à environ 12,9.

6. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que les ions métalliques sont prévus sous la forme de chlorure de magnésium $MgCl_2$, de chlorure de calcium $CaCl_2$, d'hydroxyde de magnésium $Mg(OH)_2$ ou d'hydroxyde de calcium $Ca(OH)_2$.
25

7. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend l'agitation d'une solution alcaline aqueuse de bêta-acides à un pH supérieur à environ 10,5 en présence d'ions de calcium ou de magnésium, en l'absence pratique d'un solvant organique, et la séparation des matières insolubles contenant les poisons de catalyseur au départ de la solution aqueuse de bêta-acides, le procédé pouvant
30 être répété plus d'une fois avec séparation d'une matière insoluble
35

chaque fois, et ensuite récupération des bêta-acides purifiés au départ de la solution aqueuse.

5 8. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend la phase d'agitation d'une solution alcaline aqueuse de bêta-acides à un pH compris entre environ 11,2 et 11,9 en présence d'ions de calcium ou de magnésium et en présence d'une essence naturelle comprenant un terpène et un alcool gras, et la séparation des matières insolubles contenant les poisons de catalyseur au départ de la solution aqueuse de bêta-acides, le processus pouvant être répété
10 plus d'une fois avec séparation d'une matière insoluble chaque fois, et ensuite récupération des bêta-acides purifiés au départ de la solution aqueuse.

9. Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les bêta-acides purifiés sont récupérés
15 par précipitation d'une solution aqueuse purifiée de bêta-acides, exempte de solvant, par réduction du pH en utilisant du dioxyde de carbone ou un acide minéral ou organique comestible.

10. Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les bêta-acides purifiés sont
20 récupérés de la solution aqueuse dans un solvant de qualité alimentaire en réduisant le pH en présence d'un solvant de qualité alimentaire.

11. Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les bêta-acides purifiés sont récupérés de la solution aqueuse par relargage.

25 12. Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le processus est répété plus d'une fois avec séparation de matière insoluble chaque fois.

13. Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les bêta-acides ainsi purifiés sont
30 soumis à une hydrogénolyse pour produire des 4-désoxy-alpha-acides.

14. Procédé suivant la revendication 13, caractérisé en ce que l'hydrogénolyse est menée en présence d'un catalyseur choisi parmi les catalyseurs de palladium et de platine, de préférence un catalyseur de palladium sur charbon.

35 15. Procédé suivant l'une quelconque des revendications

précédentes, caractérisé en ce qu'il est mis en oeuvre en présence de la résine non acide de l'extrait de houblon.

- 5 16. Bêta-acides, qui sont exempts de poisons de catalyseur de palladium et de platine, qui ont été séparés par agitation d'une solution alcaline aqueuse de bêta-acides avec des ions métalliques polyvalents autres que le palladium et le platine, de préférence des ions de calcium ou de magnésium, avec séparation des matières insolubles contenant les poisons de catalyseur.



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

Numero de la demande
nationale

BE 8900856
BO 1867

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)
Y	DD-A-114 829 (O. MUKE ET AL) * revendications; exemples *	1-16	C12C9/02
Y,D	US-A-3 552 975 (L.R. WORDEN ET AL.) * revendications 5-7 *	1-16	
A	FR-A-1 555 701 (BUSH BOAKE ALLEN LTD) * résumé *	1-3	
A,D	US-A-4 590 296 (J.M. COWLES ET AL.) * revendications 1,3; exemples 2,5,6 *	9-15	
A	FR-A-2 107 336 (CARLTON AND UNITED BREWERIES LTD.) * revendications *	1-3	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 71, no. 15, 13 Octobre 1969, Columbus, Ohio, US; abstract no. 69328W, KOKUBO EIICHI ET AL: 'Tetrahydrohumulones as a new source of bitter flavor in brewing' page 192 ; * abrégé * & REP. RES. LAB. KIRIN BREWERY CO no. 11, 1968, pages 33 - 42;	13,14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 6, Mars 1982, Columbus, Ohio, US; abstract no. 84048Q, E. KRUEGER: 'Preparation of isomerized hop extracts by carbon dioxide high-pressure technique' page 463 ; * abrégé * & Proc. Congr. - Eur. Brew. Conv. 1981, 18th, 105-12	1-3	C12C
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
LA HAYE		COUCKE A.O.M.	
10 AVRIL 1992			
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
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			
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			

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

BE 8900856
BO 1867

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

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

10/04/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DD-A-114829		Aucun	
US-A-3552975	05-01-71	GB-A- 1140545 GB-A- 1145240	
FR-A-1555701	31-01-69	BE-A- 706499 CH-A- 497531 DE-A- 1642591 NL-A- 6715357 US-A- 3892808 US-A- 3607300 US-A- 3949092	14-05-68 15-10-70 05-01-72 16-05-68 01-07-75 11-05-71 06-04-76
US-A-4590296	20-05-86	US-A- 4644084	17-02-87
FR-A-2107336	05-05-72	BE-A- 772658 CA-A- 945088 DE-A, B, C 2143783 GB-A- 1362695 NL-A- 7112831 US-A- 3765903	17-01-72 09-04-74 23-03-72 07-08-74 21-03-72 16-10-73