

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11) N° de publication : **2 908 770**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21) N° d'enregistrement national : **06 10162**

51) Int Cl⁸ : **C 07 H 7/04 (2006.01), C 07 H 1/08, C 07 C 69/94**

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 21.11.06.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 23.05.08 Bulletin 08/21.

56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71) Demandeur(s) : *PIERRE FABRE MEDICAMENT Société anonyme* — FR.

72) Inventeur(s) : ROULLE STEPHANIE et MAILLOS PHILIPPE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : REGIMBEAU.

54) PROCÉDE D'EXTRACTION D'ALOÏNE.

57) La présente invention concerne un procédé d'extraction et de purification d'aloïne comprenant les étapes suivantes:

- a) traitement de parties aériennes d'Aloe vera avec de l'eau,
- b) récupération des eaux de traitement, éventuellement concentrées,
- c) séparation solide/liquide,
- d) reprise de la fraction solide dans un solvant organique choisi parmi les alcools en C₂ à C₆, linéaires ou ramifiés,
- e) séparation solide/liquide,
- f) récupération de la partie solide comprenant des cristaux jaunes d'aloïne,
- g) recristallisation avec filtration à chaud à l'aide d'un solvant aqueux,
- h) récupération d'Aloïne concentrée.

FR 2 908 770 - A1



PROCEDE D'EXTRACTION D'ALOÏNE

La présente invention concerne un procédé de préparation d'aloïne, et plus particulièrement un procédé d'extraction d'aloïne à partir de sève d'aloë, d'eaux de lavage des parties aériennes d'aloë ou de produits dérivés, utilisable
5 industriellement et procurant un produit final de bonne pureté avec un rendement satisfaisant.

L'aloïne est une substance naturelle que l'on peut obtenir suivant les techniques classiques par extraction à partir de gel d'aloès. C'est une
10 substance d'un grand intérêt en raison des propriétés pharmacologiques de plusieurs dérivés utilisables dans divers médicaments. Par exemple, la rhéine, que l'on peut obtenir à partir de l'aloïne, présente des propriétés laxatives, antirhumatismales, antiarthrosiques et antiarthritiques utiles en thérapeutique.

Les techniques utilisées le plus couramment depuis de nombreuses
15 années consistent généralement à effectuer une extraction à partir de "Hard Gum", c'est-à-dire un résidu durci, résultant de la concentration de la sève par simple chauffage à l'air libre sous pression atmosphérique. L'extraction permet d'obtenir de l'aloïne qui peut être purifiée par recristallisation dans un solvant approprié.

20 Traditionnellement, les feuilles d'Aloe vera sont utilisées pour leur pulpe dont l'industrie cosmétique en fait une grande utilisation. Les feuilles d'Aloe vera sont coupées lors de la cueillette et sont mises à tremper pour être lavées et débarrassées de leur membrane externe. En effet les feuilles d'Aloe vera sont succulentes et sont constituées d'une partie intérieure charnue plus ou moins
25 gélifiée entourée de la pellicule enveloppante extérieure. C'est la sève présente dans l'enveloppe externe qui est riche en aloïne et qui est excrétée ainsi lors de la section de la feuille.

Lors de la coupe, la sève de l'Aloe vera s'écoule et au moment du trempage et lavage, une fraction non négligeable de sève diffuse dans ces
30 eaux de lavage qui s'enrichissent en aloïne contenue dans la sève. Ces eaux de lavage constituent donc une source non négligeable d'aloïne.

Le brevet EP-A-374.890 décrit un procédé d'extraction d'aloïne et d'aloé-émodyne à partir de plantes ou d'extraits de plantes au moyen d'un solvant hydrophile, filtration et évaporation pour obtenir un sirop sur lequel on effectue ensuite plusieurs extractions, puis une recristallisation. Les solvants utilisés sont
5 des alcools, l'acétone, l'acétate d'éthyle et l'eau.

La dénomination chimique courante de l'aloïne est 10-glucopyranosyl-1,8-dihydroxy-3-(hydroxyméthyl)-9(10H)-anthracénone.

L'aloïne est présente sous forme de deux isomères a et b, se différenciant par la position du reste glucose sur l'antrone de base, dont
10 les proportions peuvent varier suivant l'origine des plantes et les procédés d'extraction utilisés. On préfère généralement une aloïne à forte teneur en isomère a.

Le document WO0066601 décrit un procédé de préparation d'aloïne comprenant une extraction d'un exsudat d'aloé, en particulier la sève jaune
15 d'aloé, par exemple, d'aloé barbadensis ou encore d'aloé capensis, ou un produit dérivé, en présence d'un diol ou triol aliphatique à bas poids moléculaire, de préférence l'éthylène glycol, suivie par une purification par cristallisation. Les quantités d'aloïne présente dans l'extrait final sont au maximum de 90% en poids. En outre, le procédé en question ne permet pas un
20 enrichissement marqué en aloïne-a.

Il ressort qu'il existe un besoin en un procédé simple permettant l'obtention d'extrait contenant plus de 90% en poids d'aloïne et dont la proportion en aloïne-a soit très largement majoritaire, c'est à dire un rapport aloïne-a : aloïne-b de l'ordre de 90 : 1 environ, voire au-delà.

25 Ainsi la présente invention concerne un procédé d'extraction et de purification d'aloïne comprenant les étapes suivantes :

- a) traitement de parties aériennes d'Aloe vera avec de l'eau,
- b) récupération des eaux de traitement, éventuellement concentrées,
- c) séparation solide/liquide,
- 30 d) reprise de la fraction solide dans un solvant organique choisi parmi les alcools en C₂ à C₆, linéaires ou ramifiés, tel que par exemple l'isopropanol,

- e) séparation solide/liquide,
- f) récupération de la partie solide comprenant des cristaux jaunes d'Aloïne,
- g) recristallisation avec filtration à chaud à l'aide d'un solvant aqueux,
- 5 h) récupération d'Aloïne concentrée.

Le traitement des parties aériennes d'Aloe vera peut consister à traiter les feuilles d'Aloe vera avec de l'eau via un simple trempage ou lavage des feuilles après leur récolte. Cela peut aussi consister en une macération plus ou moins prolongée des feuilles entières ou découpées dans de l'eau. L'objectif
10 de cette étape est de favoriser la diffusion de l'aloïne contenue dans l'enveloppe extérieure des feuilles d'Aloe vera dans l'eau.

Ces eaux de traitements chargées en aloïne sont ensuite récupérées et peuvent éventuellement subir une concentration pour augmenter leur teneur en aloïne et améliorer ainsi le rendement des étapes suivantes.

15 Ainsi, les eaux, éventuellement concentrées, subissent ensuite une étape de séparation solide/liquide par tout moyen connu de l'homme du métier. On pourra utiliser une centrifugation ou une décantation selon la viscosité de la solution à traiter et en fonction de la quantité de solides présents. A partir du moment où il est aisé, pour des questions de rendement, de traiter des solutions
20 concentrées, on peut procéder à une centrifugation pour récupérer un culot de matière solide contenant l'aloïne.

Cette fraction solide est ensuite reprise dans un solvant organique choisi parmi les alcools en C₂ à C₆, linéaires ou ramifiés tel que par exemple l'isopropanol.

25 Le ratio massique de solvant organique par rapport à la fraction solide est comprise entre 0,1/1 et 1/1 et plus particulièrement 0,5/1.

Le mélange ainsi obtenu est soumis à une autre étape de séparation liquide/solide. Dans le cas de séparation liquide/solide par filtration, on peut éventuellement ajouter un adjuvant de filtration tel que de la terre de
30 diatomées par exemple permettant de faciliter et d'accélérer la filtration tout en limitant les risques de colmatage du filtre. L'adjuvant de filtration peut être de l'hyflosupercel® par exemple et sa quantité en pourcentage en masse par

rapport au mélange total est de l'ordre de 2 à 10%, par exemple 4 à 8 %, par exemple 5% environ.

Cette séparation solide/liquide est avantageusement réalisée par filtration de manière à pouvoir récupérer déjà à ce stade des cristaux d'aloïne, éventuellement mélangés à l'adjuvant de filtration. A ce stade là, la quantité
5 d'aloïne est de l'ordre de 80% en poids avec un ratio aloïne-a/aloïne-b de l'ordre de 60/40 à 40/60, particulièrement 55/45 environ.

Les cristaux ainsi obtenus vont pouvoir être lavés et recristallisés pour se débarrasser de l'adjuvant de filtration et pour concentrer en outre la teneur en
10 aloïne. La solubilisation de l'aloïne par chauffage permet d'éliminer l'adjuvant de filtration par une séparation liquide/solide, celui-ci n'étant pas soluble. Cette séparation liquide/solide est suivie d'une recristallisation de l'aloïne par abaissement de la température. Ainsi l'étape g) pourra être réalisée avec de l'eau additionnée d'un acide permettant l'obtention d'un pH de l'ordre de 1 à
15 2, par exemple de l'acide chlorhydrique à une température comprise entre 60°C et 80°C. Une fois cette température atteinte, on peut éliminer l'adjuvant par filtration ; cette étape permettant en outre l'élimination supplémentaire des goudrons. La recristallisation de l'aloïne est obtenue par baisse progressive de la température jusqu'à l'obtention de cristaux, ceci sous agitation modérée
20 par exemple. La quantité d'eau, éventuellement acidifiée, utilisée est comprise entre 2 et 10 volumes d'eau, par exemple 5, par rapport au poids des cristaux de départ.

Ainsi, après cette recristallisation lavage, on obtient des cristaux d'aloïne purs à 96 %. Le ratio aloïne-a/aloïne-b dans l'extrait obtenu est de l'ordre de
25 55/45.

Alternativement, et afin d'obtenir une teneur en aloïne et un ratio aloïne-a/aloïne-b plus élevés, les cristaux jaunes obtenus à l'étape f) vont pouvoir subir une double recristallisation.

La première recristallisation est effectuée à l'aide d'un mélange
30 eau/alcool en C₄ ou supérieur, notamment de C₄ à C₆, ramifié, en particulier le butanol-2 à une température comprise entre 60°C et 80°C, par exemple 70°C.

Le ratio volumique eau/alcool peut être compris entre 1/10 et 1/20, préférentiellement 1/15.

La quantité volumique dudit mélange eau/alcool mis en œuvre par rapport à la quantité massique de cristaux obtenus à l'étape f) est de l'ordre
5 de 10/1 à 20/1, préférentiellement 15/1.

A la suite de cette première recristallisation avec eau/alcool, si la teneur en aloïne n'a pas été augmentée, le ratio aloïne-a/aloiné-b est passé à 95/5 environ.

Une seconde recristallisation par lavage à l'eau à une température
10 comprise entre 60°C et 80°C, par exemple 70°C, suivi d'une recristallisation par maturation des cristaux formés lors du refroidissement permet d'une part d'augmenter la proportion d'aloïne totale et atteindre une quantité de l'ordre de 98 % en poids et quant au rapport aloïne-a/aloiné-b, on atteint ainsi un ratio de l'ordre de 98/2 à 99/1 environ.

15 Comme on peut le constater, le procédé selon la présente invention permet l'obtention d'aloïne pratiquement pure et en particulier en ce qui concerne l'aloïne-a dont la teneur est aussi particulièrement élevée.

La présente invention a ainsi pour objet de l'aloïne susceptible d'être
20 obtenue par un procédé tel que décrit ici, en particulier de l'aloïne comprenant 98% d'aloïne et présentant un ratio aloïne-a/aloiné-b supérieur à 95/5, par exemple 99/1.

Un tel taux en aloïne-a est particulièrement avantageux, en effet c'est cet isomère qui est utilisé de manière préférentielle pour la fabrication de diacérhéine.

25 C'est ainsi un autre objet de la présente invention que l'utilisation de l'aloïne obtenue selon le présent procédé pour la fabrication de diacérhéine.

La fabrication de diacérhéine peut se faire par oxydation de l'aloïne menant à la rhéine suivie d'une diacétylation pour obtenir la diacérhéine selon un procédé tel que décrit dans le document EP 636602.

Exemple 1 :

Le procédé décrit ci-après permet d'obtenir un extrait contenant environ 80% d'aloïne brute.

5 On centrifuge (à 4528 g) pendant 10 minutes 9186 grammes de jus de lavage d'Aloe Vera. Après élimination du surnageant, le culot (4500g) est repris dans 4,5l d'alcool isopropylique. On ajoute 460g d'adjuvant de filtration (Hyflosupercel®). On agite vigoureusement pendant 1 heure et on filtre sur Büchner (diamètre 300) plaque AF15.

10 Le produit obtenu est séché 12 heures à 50°C sous vide puis 24 heures sous vide à température ambiante.

On obtient l'aloïne sous forme de poudre brune dont la teneur en aloïne totale, déterminée par HPLC, est de 80% avec un ratio aloïne-a/aloïne-b de 54/46.

15 Exemple 2 :

Le procédé suivant permet l'obtention d'une aloïne de bonne qualité (>95% en HPLC) sans différenciation entre l'aloïne-a et l'aloïne-b à partir d'aloïne obtenue à l'exemple 1 dont la teneur totale en aloïne est de 80% (déterminée par HPLC).

20 Dans un réacteur de 10 litres avec agitation mécanique, on recristallise l'aloïne obtenue dans l'exemple 1 dans 5 volumes d'eau et 0,2 volume d'acide chlorhydrique 6N à 70°C.

Lorsque cette température est atteinte, on effectue une filtration (élimination de l'adjuvant et des «goudrons»). On ramène le filtrat à 25 température ambiante sous agitation modérée. On observe une recristallisation à 35°C.

On agite 3 heures après le début de la recristallisation puis on filtre la suspension.

Le produit obtenu est séché 24 heures à 50°C sous vide.

30 On obtient de l'aloïne purifiée sous forme de poudre jaune dont la teneur en aloïne totale, déterminée par HPLC, est de 96% avec un ratio aloïne-a/aloïne-b de 55/45.

Exemple 3 :

Le procédé suivant permet l'obtention d'une aloïne de très bonne qualité (>95% en HPLC) avec moins de 5% d'aloïne-b à partir d'aloïne brute obtenue selon l'exemple 1 dont la teneur totale en aloïne est de 80%
5 (déterminée par HPLC).

Dans un réacteur de 10 litres muni d'une agitation mécanique, on recristallise l'aloïne brute obtenue dans l'exemple 1 dans 15 volumes de butanol-2 et 1 volume d'eau à 70°C.

Lorsque cette température est atteinte, on effectue une filtration
10 (élimination de l'adjuvant et des goudrons). On ramène le filtrat à température ambiante sous agitation modérée. On observe une recristallisation à 35°C.

On agite 4 heures après le début de la recristallisation puis on filtre la suspension.

Le produit obtenu est séché 24 heures à 50°C sous vide.

15 On obtient l'aloïne pré-purifiée sous forme de poudre jaune verdâtre dont la teneur en aloïne totale, déterminée par HPLC, est de 82% avec un ratio aloïne-a/aloïne-b de 96/4.

Cette aloïne pré-purifiée est ensuite recristallisée dans 7 volumes d'eau à 55°C.

20 Après recristallisation (35°C) et au moins 4 heures d'agitation, le produit est filtré sur Büchner (diamètre 160) plaque AF15.

Le produit obtenu est séché 24 heures à 50°C sous vide.

On obtient de l'aloïne purifiée sous forme de poudre jaune dont la teneur en aloïne totale, déterminée par HPLC, est de 97% avec un ratio aloïne-
25 a/aloïne-b de 99/1.

REVENDICATIONS

1. Procédé d'extraction et de purification d'aloïne comprenant les étapes suivantes :
- 5 a) traitement de parties aériennes d'Aloe vera avec de l'eau,
b) récupération des eaux de traitement, éventuellement concentrées,
c) séparation solide/liquide,
d) reprise de la fraction solide dans un solvant organique choisi parmi les alcools en C₂ à C₆, linéaires ou ramifiés,
- 10 e) séparation solide/liquide,
f) récupération de la partie solide comprenant des cristaux jaunes d'aloïne,
g) recristallisation avec filtration à chaud à l'aide d'un solvant aqueux,
h) récupération d'Aloïne concentrée.
- 15
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé au cours de l'étape d) est l'isopropanol.
3. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'étape g) est réalisée à une température comprise entre 60°C et 80°C à l'aide d'eau acidifiée par à un pH compris entre 1 et 2.
- 20
4. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'étape g) est réalisée à une température comprise entre 60°C et 80°C à l'aide d'un mélange eau/alcool en C₄ à C₆ ramifié.
- 25
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'alcool en C₄ à C₆ ramifié est le butanol-2.
- 30
6. Procédé selon l'une des revendications 4 et 5, caractérisé en ce que le ratio eau/ alcool en C₄ à C₆ ramifié est compris entre 1/10 et 1/20.

7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'étape g) est suivie d'une recristallisation à l'eau à une température comprise entre 60°C et 80°C.
- 5 8. Aloïne concentrée susceptible d'être obtenue par un procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend environ 98 % d'aloïne et que le ratio aloïne-a / aloïne-b est compris entre 95/5 et 99/1.
9. Utilisation d'aloïne selon la revendication 8 pour la fabrication de la
10 diacérhéine.

**RAPPORT DE RECHERCHE
 PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
 national

établi sur la base des dernières revendications
 déposées avant le commencement de la recherche

FA 686871
 FR 0610162

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,A	EP 0 374 890 A (GERUM ESTABLISHMENT [LI]) 27 juin 1990 (1990-06-27) * revendications *	1-9	C07H7/04 C07H1/08 C07C69/94
D,A	WO 00/66601 A (STEBA BEHEER N V [NL]; COHEN AVRAHAM [IL]) 9 novembre 2000 (2000-11-09) * revendications *	1-9	
A	US 4 555 987 A (TUMLINSON LARRY N [US]) 3 décembre 1985 (1985-12-03) * revendications *	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C07H
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		29 mars 2007	Gohlke, Pascale
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. 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 PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0610162 FA 686871**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 29-03-2007

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0374890	A	27-06-1990	AUCUN

WO 0066601	A	09-11-2000	AT 240965 T 15-06-2003
		AU 774470 B2	01-07-2004
		AU 3341399 A	17-11-2000
		CA 2334656 A1	09-11-2000
		CN 1307583 A	08-08-2001
		CZ 20004775 A3	16-05-2001
		DE 69908127 D1	26-06-2003
		DE 69908127 T2	01-04-2004
		DK 1091970 T3	22-09-2003
		EP 1091970 A1	18-04-2001
		HK 1038567 A1	10-12-2004
		HU 0200346 A2	29-05-2002
		JP 2002543211 T	17-12-2002
		MX PA00012485 A	22-11-2004
		NO 20006424 A	26-02-2001
		SI 20820 A	31-08-2002
		SK 19882000 A3	11-06-2001
		US 6506387 B1	14-01-2003

US 4555987	A	03-12-1985	AUCUN
