



(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 816 478 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
07.01.1998 Bulletin 1998/02

(51) Int Cl.6: **C11C 3/00**

(21) Numéro de dépôt: 97401447.4

(22) Date de dépôt: 20.06.1997

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(30) Priorité: 28.06.1996 FR 9608143

(71) Demandeur: **Société Rival de services d'études
de promotions et de distribution "Laboratoires
Rivadis"**
79100 Thouars (FR)

(72) Inventeurs:

• **Petit, Serge**
07200 Aubenas (FR)

- **Lombard, André**
79100 Thouars (FR)
- **Rival, Michel**
79100 Thouars (FR)
- **Laine, Christian**
79100 Thouars (FR)

(74) Mandataire: **Derambure, Christian**
Cabinet Bouju Derambure (Bugnon) S.A.,
52, rue de Monceau
75008 Paris (FR)

(54) Procédé de peroxydation de corps gras

(57) Procédé de peroxydation d'un corps gras consistant à soumettre, en présence d'oxygène, le corps gras à un rayonnement x, gamma ou bêta, pour initier

la réaction, le corps gras une fois peroxydé présentant un taux de malondialdéhyde inférieur à 0,30 ppm par unité de peroxyde.

Description

L'invention concerne un procédé de peroxydation des corps gras. Les produits obtenus par le procédé selon l'invention permettent d'améliorer les formulations cosmétiques et pharmaceutiques dans lesquelles ils sont utilisés.

Les procédés de peroxygénéation de corps gras sont nombreux, et l'utilisation pharmaceutique ou cosmétique d'huiles peroxydées est connue depuis des siècles.

Le principe des réactions chimiques de peroxydation des corps gras est désormais bien connu. Ces réactions comportent une première phase d'initiation correspondant à la création de radicaux libres, ces derniers pouvant ensuite réagir lors d'étapes ultérieures avec l'oxygène apporté au milieu pour former les composés de peroxydation (hydroperoxydes, endoperoxydes,...).

Les produits obtenus par tous ces procédés sont caractérisés par leur indice de peroxyde, révélateur de la quantité d'oxygène fixée lors de la réaction de peroxydation.

Dans l'ensemble des procédés décrits jusqu'à présent, la phase d'initiation des radicaux libres est soit continue, soit discontinue, et se caractérise par un apport d'énergie sous forme de chaleur, seule ou en combinaison avec des rayonnements ultraviolets. L'emploi de promoteurs de radicaux comme les ions métalliques a aussi été décrit.

Le brevet français FR-A-2 461 744, par exemple, décrit une peroxydation de corps gras par soufflage d'air, sous une température de l'ordre de 50 à 100°C, avec une catalyse aux rayonnements ultraviolets.

D'autres procédés de peroxydation sont décrits par exemple dans le manuel "Introduction à la biochimie et à la technologie des aliments " Vol.1 par J.C Cheftel et H.cheftel, Techniques et documentation-Lavoisier. Ces procédés font intervenir, lors de la phase d'initiation, des températures élevées, et des catalyseurs tels que des rayonnements lumineux ou des traces de métaux.

De même, le brevet français FR-A-0 918 163, qui se rapporte à des médicaments dont les principes actifs sont des peroxydes de corps gras, précise que ces derniers peuvent être obtenus par les procédés de peroxydation dans lesquels des corps gras éthyléniques sont mis soit en présence d'oxygène à une température de préférence supérieure à 20°C soit en présence d'eau oxygénée.

L'utilisation de l'ozone a également été citée, bien qu'aboutissant principalement à la création de composés oxygénés d'une autre nature (ozonides).

Dans tous les procédés cités, l'oxygène est apporté par bullage ou par simple exposition à l'air, à la pression atmosphérique.

Ceci a pour inconvénient d'interdire l'utilisation d'initiateurs de radicaux puissants. En effet, une création de radicaux en trop grand nombre par rapport à l'oxygène présent dans le milieu entraînerait des réactions secon-

daires néfastes(changements de position de doubles liaisons, clivages de chaînes, polymérisations,...).Les initiateurs de radicaux employés sont donc limités à la chaleur ou aux ultra violets de faible énergie.

5 De plus, dans tous les procédés décrits, la formation des peroxydes lipidiques s'accompagne généralement par la formation de produits de dégradation cytotoxiques.

10 Ces produits sont en particulier des aldéhydes tels que le malondialdéhyde (MDA), qui est une molécule dont la toxicité pour la peau est aujourd'hui reconnue.

La présente invention vise pour cela un nouveau procédé de peroxydation des corps gras qui permet de maîtriser la formation des produits de dégradation toxiques tels que le MDA en les limitant. Ce procédé se caractérise, entre autres, par des conditions réactionnelles permettant d'obtenir un corps gras peroxydé présentant un taux de MDA inférieur à 30 ppm, et plus particulièrement compris entre 10 et 30 ppm, soit 0,1 à 0,3 ppm

20 pour 100 d'indice de peroxyde.

Le procédé de peroxydation selon l'invention consiste à soumettre, en présence d'oxygène, le corps gras à un rayonnement x, gamma ou bêta permettant d'initier la réaction, le corps gras une fois peroxydé présentant 25 un taux de malondialdéhyde inférieur à 0,30 ppm par unité de peroxyde.

Ainsi, le procédé selon l'invention met en oeuvre des rayonnements plus énergétiques que les rayonnements ultraviolets, comme par exemple, les rayons X, 30 rayons gamma, rayons beta.

Par contre, les rayons alpha et les neutrons sont difficilement utilisables car l'énergie des rayonnements doit être telle qu'elle n'induit pas de réactions nucléaires significatives.

35 Les corps gras sont peroxydés en présence de la quantité nécessaire d'oxygène, de façon rapide et contrôlée, évitant la formation de produits de dégradations qui apparaissent si la réaction est conduite au delà de la création des composés peroxydés.

40 Pour mettre en oeuvre le procédé selon l'invention, le corps gras est placé dans un récipient transparent au rayonnement choisi et rempli partiellement de façon à emprisonner un volume suffisant d'oxygène ou d'air au dessus du corps gras. Le volume d'oxygène est calculé

45 pour correspondre à la valeur de l'indice de peroxyde souhaité. Cet oxygène(ou le volume d'air le renfermant) peut être sous forme liquide ou gazeuse et est de préférence mis sous pression car il est alors directement dissous au sein du corps gras et peut réagir instantanément avec les radicaux créés par les rayonnements.

50 On introduira de manière avantageuse l'oxygène sous une pression de 1 à 6 bars, de préférence 2 bars.

La mise sous pression initiale est contrôlée au moyen d'un manomètre. A la fin de la réaction, la pression indiquée par le manomètre (prise à température initiale), doit être revenue à une valeur indiquant la consommation totale de l'oxygène présent par le corps gras. Dans le cas de l'utilisation d'oxygène pur sous

pression, cette valeur sera voisine de zéro.

Un dispositif d'agitation automatique intense peut aussi être utilisé au cours de la phase d'ionisation et juste après.

De manière avantageuse, le rayonnement ionisant est appliqué essentiellement pour initier la réaction de peroxydation. Cependant, il peut également être appliqué pendant toute la durée de la réaction.

Dans une variante de l'invention, l'addition, à un corps gras non traité, d'une partie de corps gras ainsi peroxydé et jouant alors le rôle d'amorce, permet de réduire la durée d'une peroxydation effectuée selon des procédés classiques, et donc de limiter la formation de composés de dégradation secondaires.

Dans le procédé selon la présente invention, l'utilisation des radiations gammas, notamment, permet d'obtenir avantageusement un corps gras peroxydé présentant un taux de MDA inférieur à celui obtenu avec les techniques déjà décrites et dans des conditions réactionnelles plus économiques du fait de la réduction du temps d'opération.

De manière pratique l'invention utilise de préférence les paramètres d'ionisation des unités de stérilisations industrielles à particules (rayons beta ou électrons accélérés) ou à ondes électromagnétiques (rayons gamma, rayons X).

L'énergie utilisée est fonction du rayonnement employé. Les paramètres d'ionisation sont calculés afin de permettre l'émission d'une énergie totale comprise entre 10 et 100 Kgy.

La relative courte durée de la réaction, comprise entre 4 et 10 heures permet d'éviter la formation des composés de dégradation secondaire des peroxydes lipides. En fin de réaction, l'absence d'oxygène au sein du récipient est avantageuse car elle permet d'obtenir un produit stable.

On obtient un corps gras peroxydé présentant un taux de MDA inférieur à 30 ppm, et plus particulièrement compris entre 10 et 30 ppm, soit 0,1 à 0,3 ppm pour 100 d'indice de peroxyde.

Les produits ainsi obtenus peuvent être utilisés purs ou en mélange, dans la constitution notamment de produits à usage thérapeutique, cosmétique, diététique.

Dans un mode de mise en œuvre particulièrement avantageux du procédé, il est prévu d'ajouter un actif thermo-sensible au corps gras, avant l'ionisation de ce dernier. On peut alors bénéficier des effets stérilisants des rayonnements utilisés dans le cadre d'applications nécessitant un produit stérile.

Cet actif thermo-sensible pourra être choisi notamment dans les groupes des antibiotiques, des vitamines liposolubles, des enzymes ou des protéines.

Les huiles peroxydées utilisées dans le procédé selon l'invention sont végétales et/ou animales. Elles sont choisies dans le groupe des corps gras éthyléniques tels que l'huile d'olive, d'arachide, de sésame, de maïs, de tournesol, d'amande douce, ou dans le groupe des acides gras polyinsaturés comme l'huile d'onagre, de

bourrache, de cassis, de germe de blé, ou encore dans le groupe des huiles animales comme celles issues du poisson. Cette liste n'est pas limitative.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans en limiter les possibilités et les variantes de mise en œuvre.

Exemple 1

10 Dans un obus cylindrique en polyéthylène de 20 litres et de 20 cm de diamètre, équipé d'un orifice muni d'un robinet permettant son remplissage, et d'un manomètre, on dispose 15 Kg d'huile de tournesol. 10 litres d'oxygène gazeux sont introduits. La pression indiquée
15 est très légèrement supérieure à 2 bars. L'obus est disposé sur le chariot de gamma stérilisation. La durée d'exposition est de 8 heures, en quatre passages de 2 heures sur la source émettrice.

A chaque passage l'énergie transmise est de 25
20 KGy. Au total 100 Kgy sont transmis. Après chaque passage on lit la pression sur le manomètre. Dans ce cas la pression décroît grossièrement d'un quart à chaque mesure, pour être pratiquement nulle après le dernier passage. On note un rougissement du milieu réactionnel après le deuxième passage. Ce rougissement disparaît à la fin de la réaction. L'huile de tournesol présente alors un indice de peroxyde voisin de 300, et un taux de MDA inférieur à 30 ppm, soit 0,1 ppm par unité de peroxyde.

30 Exemple 2

Les quinze litres de l'exemple 1 sont mélangés à 30 litres d'huile de tournesol non traitée. Le mélange présente un indice de peroxyde de 100, et un taux de MDA de 0,10 ppm par unité de peroxyde.

Exemple 3

40 Les conditions réactionnelles sont celles de l'exemple 1, mais l'obus n'est soumis qu'à un seul passage sous rayonnement ionisant à 25 kGy. La pression résiduelle est de 1 bars, l'indice de peroxyde de 50, la teneur en MDA de 0,2 par unité de peroxyde.

45 L'obus est placé dans un bain thermostaté à 95°C pendant 8 heures. On arrête la réaction alors que la pression résiduelle est de 0,1 bars. L'indice de peroxyde est de 120, et la teneur en MDA de 0,3 ppm par unité de peroxyde.

50 Exemple 4

Une huile de Calophyllum Inophyllum est traitée avec les conditions de l'exemple 1. Les calculs sont effectués pour obtenir un indice de peroxyde de 50 et un taux de MDA inférieur à 0,3 ppm par unité de peroxyde. Cette huile appliquée sur des érythèmes solaires, permet d'obtenir une sédation rapide des manifestations

dououreuses liés à l'érythème.

Revendications

1. Procédé de peroxydation d'un corps gras consistant à soumettre, en présence d'oxygène, le corps gras à un rayonnement x, gamma ou bêta, pour initier la réaction, le corps gras une fois peroxydé présentant un taux de malondialdéhyde inférieur à 0,30 ppm par unité de peroxyde.
2. Procédé selon la revendication 1 dans lequel le rayonnement ionisant est appliqué essentiellement pour initier la réaction de peroxydation.
3. Procédé selon la revendication 1 dans lequel le rayonnement ionisant est appliqué pendant toute ou sensiblement toute la réaction.
4. Procédé selon les revendications 1 à 3 consistant à ajouter au corps gras préalablement à toute peroxydation habituelle une faible quantité de corps gras ionisé, jouant le rôle d'amorce afin de réduire la durée de la réaction.
5. Procédé selon les revendications 1 à 4 consistant à introduire de l'oxygène à une pression supérieure à la pression atmosphérique.
6. Procédé selon les revendications 1 à 5 consistant à introduire de l'oxygène sous forme liquide ou gazeuse à une pression supérieure à la pression atmosphérique.
7. Procédé selon les revendications 1 à 6 consistant à introduire de l'oxygène gazeux à une pression comprise entre 1 et 6 bars.
8. Procédé selon les revendications 1 à 7 consistant à introduire de l'oxygène gazeux à une pression de 2 bars.
9. Procédé selon les revendications 1 à 8 consistant à fixer préalablement à la réaction les quantités d'oxygène et de rayonnement en fonction de l'indice de peroxyde souhaité dans le corps gras peroxydé.
10. Procédé selon les revendications 1 à 9, consistant à soumettre le corps gras à un rayonnement gamma, l'énergie transmise étant comprise entre 10 et 100 kGy.
11. Procédé selon les revendications 1 à 10, consistant à choisir le corps gras parmi les corps gras animaux et/ou végétaux.
12. Procédé selon les revendications 1 à 11, consistant à utiliser de préférence des huiles végétales éthyliéniques comme l'huile d'olive, d'arachide, de sésame, de maïs, de tournesol, d'amande douce, ou des huiles végétales polyinsaturées comme l'huile d'onagre, de bourrache, de cassis, de germe de blé, ou encore dans le groupe des huiles animales comme celles issues du poisson.
13. Procédé selon les revendications 1 à 12 consistant à choisir des conditions réactionnelles permettant d'obtenir un corps gras peroxydé comprenant un taux de MDA de préférence compris entre 0,10 et 0,3 ppm par unité de peroxyde.
14. Procédé selon les revendications 1 à 13 consistant à ajouter préalablement à la soumission au rayonnement ionisant un actif thermosensible au corps gras.
15. Procédé selon les revendications 1 à 14 consistant à rajouter un actif thermo-sensible choisi notamment dans les groupes des antibiotiques, des vitamines liposolubles des enzymes, ou des protéines.
16. Procédé selon les revendications 1 à 15 consistant à agiter le corps gras lors de la soumission au rayonnement ionisant et/ou juste après.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 97 40 1447

| 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.6) |
| A | GB 1 216 034 A (UNITED STATES ATOMIC ENERGY COMMISSION) * page 1, ligne 13 - page 19 * * page 2, ligne 31 - ligne 40 * * page 4, ligne 67 - ligne 74 * * exemples I-V * --- | 1 | C11C3/00 |
| A | RIVO H. ANDRIANARISON ET AL.: "Alteration in polyunsaturated fatty acid composition of Voandzeia subterranea seeds upon gamma irradiation" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 40, no. 9, 1992, WASHINGTON US, pages 1663-1665, XP002021541 * le document en entier * | 1 | |
| A | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 6, no. 239 (C-137), 26 novembre 1982 & JP 57 140701 A (HOMITSU KIGOSHI), 31 août 1982, * abrégé * | 1 | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) |
| A | DATABASE WPI Week 8846 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 88-328817 XP002021542 & SU 1 393 843 A (PHYSICAL CHEM INST) , 7 mai 1988 * abrégé * | 1 | C11C |
| A | FR 2 539 142 A (DANIEL PIERRE ET AL.) * revendications 1,15,16 * ----- | 1 | |
| <p>Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications</p> | | | |
| Lieu de la recherche | Date d'achèvement de la recherche | Examinateur | |
| LA HAYE | 10 octobre 1997 | Dekeirel, M | |
| 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 : arrête-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire | | | |