

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 816 478 B1

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
22.10.2003 Bulletin 2003/43

(51) Int Cl.7: **C11C 3/00**

(21) Numéro de dépôt: **97401447.4**

(22) Date de dépôt: **20.06.1997**

(54) **Procédé de peroxydation de corps gras**

Fettperoxydationsverfahren

Fat peroxidation process

(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**

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

(73) Titulaire: **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**
Bouju Derambure Bugnion,
52, rue de Monceau
75008 Paris (FR)

(56) Documents cités:
FR-A- 2 539 142 **GB-A- 1 216 034**

- **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
- **PATENT ABSTRACTS OF JAPAN** vol. 6, no. 239 (C-137), 26 novembre 1982 & JP 57 140701 A (HOMITSU KIGOSHI), 31 août 1982,
- **DATABASE WPI** Week 8846 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 88-328817 XP002021542 & SU 1 393 843 A (PHYSICAL CHEM INST) , 7 mai 1988

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

EP 0 816 478 B1

Description

[0001] 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.

[0002] Les procédés de peroxygénation de corps gras sont nombreux, et l'utilisation pharmaceutique ou cosmétologique d'huiles peroxydées est connue depuis des siècles.

[0003] 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).

[0004] 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.

[0005] 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.

[0006] 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.

[0007] 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.

[0008] 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.

[0009] L'utilisation de l'ozone a également été citée, bien qu'aboutissant principalement à la création de composés oxygénés d'une autre nature (ozonides).

[0010] Dans tous les procédés cités, l'oxygène est apporté par bullage ou par simple exposition à l'air, à la pression atmosphérique.

[0011] Ceci a pour inconvénient d'interdire l'utilisation d'initiateurs de radicaux puissants. En effet, une créa-

tion de radicaux en trop grand nombre par rapport à l'oxygène présent dans le milieu entraînerait des réactions secondaires 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.

[0012] De plus, dans tous les procédés décrits, la formation des peroxydes lipidiques s'accompagne généralement par la formation de produits de dégradation cytotoxiques.

[0013] 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.

[0014] 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 pour 100 d'indice de peroxyde.

[0015] Le procédé de peroxydation d'un corps gras selon l'invention comprend les étapes consistant à :

- a) introduire le corps gras dans un récipient susceptible d'être fermé ;
- b) irradier le corps gras par un rayonnement X, gamma ou bêta, pour initier la réaction ;
- caractérisé par le fait qu'il comprend l'étape consistant, entre les étapes a) et b) à :
- c) introduire de l'oxygène gazeux dans ledit récipient à une pression comprise entre 1.10^5 et 6.10^5 Pa (1 et 6 bars), et fermer le récipient, le corps gras une fois peroxydé présentant un taux de malondialdéhyde inférieur à 0,30 ppm par unité de peroxyde.

[0016] Ainsi, le procédé selon l'invention met en oeuvre des rayonnements plus énergétiques que les rayonnements ultraviolets, comme par exemple, les rayons X, rayons gamma, rayons beta.

[0017] 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.

[0018] 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.

[0019] 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 pour correspondre à la valeur de 1 l'indice de peroxyde souhaité. Cet oxygène (ou le volume d'air le

renfermant) peut être sous forme liquide ou gazeuse et est 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.

[0020] On introduira de manière avantageuse l'oxygène sous une pression de 2.10^5 Pa (2 bars).

[0021] 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.

[0022] Un dispositif d'agitation automatique intense peut aussi être utilisé au cours de la phase d'ionisation et juste après.

[0023] 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.

[0024] 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.

[0025] 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.

[0026] 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).

[0027] 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.

[0028] 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 lipidiques. En fin de réaction, l'absence d'oxygène au sein du récipient est avantageuse car elle permet d'obtenir un produit stable.

[0029] 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.

[0030] Les produits ainsi obtenus peuvent être utilisés purs ou en mélange, dans la constitution notamment de produits à usage thérapeutique, cosmétique, diététique.

[0031] Dans un mode de mise en oeuvre 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.

[0032] 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.

[0033] Les exemples suivants illustrent la présente invention sans en limiter les possibilités et les variantes de mise en oeuvre.

20 Exemple 1

[0034] 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 est très légèrement supérieure à 2.10^5 Pa (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.

[0035] A chaque passage l'énergie transmise est de 25 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.

Exemple 2

[0036] 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.

50 Exemple 3

[0037] 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 25 de 1.10^5 Pa (1 bar), l'indice de peroxyde de 50, la teneur en MDA de 0,2 par unité de peroxyde.

[0038] 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 1.10^4 Pa (0,1 bars). L'indice de peroxyde est de 120, et la teneur en MDA de 0,3 ppm par unité de peroxyde.

Exemple 4

[0039] 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 douloureuses liés à l'érythème.

Revendications

1. Procédé de peroxydation d'un corps gras comprenant les étapes consistant à :

- a) introduire le corps gras dans un récipient susceptible d'être fermé ;
- b) irradier le corps gras par un rayonnement X, gamma ou bêta, pour initier la réaction ;
- caractérisé par le fait qu'il comprend l'étape consistant, entre les étapes a) et b) à :**
- c) introduire de l'oxygène gazeux dans ledit récipient à une pression comprise entre 1.10^5 et 6.10^5 Pa (1 et 6 bars), et fermer le récipient,

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 gazeux à une pression de 2.10^5 Pa (2 bars).
- 6. Procédé selon les revendications 1 à 5, 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.

- 7. Procédé selon les revendications 1 à 6, consistant à soumettre le corps gras à un rayonnement gamma, l'énergie transmise étant comprise entre 10 et 100 kGy.

- 8. Procédé selon les revendications 1 à 7, consistant à choisir le corps gras parmi les corps gras animaux et/ou végétaux

- 9. Procédé selon les revendications 1 à 8, consistant à utiliser de préférence des huiles végétales éthyléniques 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.

- 10. Procédé selon les revendications 1 à 9, 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.

- 11. Procédé selon les revendications 1 à 10, consistant à ajouter préalablement à la soumission au rayonnement ionisant un actif thermosensible au corps gras.

- 12. Procédé selon les revendications 1 à 11, consistant à rajouter un actif thermosensible choisi notamment dans les groupes des antibiotiques, des vitamines liposolubles, des enzymes ou des protéines.

- 13. Procédé selon les revendications 1 à 12, consistant à agiter le corps gras lors de la soumission au rayonnement ionisant et/ou juste après.

Patentansprüche

- 1. Peroxidationsverfahren eines fettigen Bestandteils, das die Schritte beinhaltet, die darin bestehen :
 - a) Einführen des fettigen Bestandteils in einen Behälter, der geschlossen werden kann,
 - b) Bestrahlung des fettigen Bestandteils durch Gamma- oder Betastrahlen, um die Reaktion auszulösen,
 - dadurch gekennzeichnet, dass** es den zwischen den Schritten a) und b) Schritt beinhaltet, die darin besteht :
 - c) Einführen von gasförmigem Sauerstoff in den besagten Behälter, unter einem Druck zwischen 1.10^5 und 6.10^5 Pa (1 und 6 Bar) und Schließen des Behälters, wobei das fettige Be-

standteil, nachdem es peroxidiert wurde, einen Malondialdehydgrad unter 0,30 ppm pro Peroxideinheit aufweist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, in dem die ionisierende Bestrahlung im Wesentlichen aufgebracht wird, um die Peroxidationsreaktion auszulösen. 5
3. Verfahren nach Anspruch 1, in dem die ionisierende Bestrahlung während der gesamten oder fast der gesamten Reaktion aufgebracht wird. 10
4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, bestehend daraus, dass dem fettigen Bestandteil vor jeder Peroxidation eine geringe Menge eines ionisierten fettigen Bestandteils hinzugefügt wird, welche die Rolle des Auslösers übernimmt, um die Dauer der Reaktion zu reduzieren. 15
5. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 4, bestehend daraus, gasförmigen Sauerstoff unter einem Druck von $2 \cdot 10^5$ Pa (2 Bar) einzubringen. 20
6. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5, wobei vor der Reaktion die Sauerstoff- und die Bestrahlungsmenge abhängig von der in dem peroxidierten fettigen Bestandteil gewünschten Peroxidrichtzahl festgelegt wird. 25
7. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 6, bestehend daraus, dass das fettige Bestandteil einer Gammabestrahlung ausgesetzt wird, wobei die übertragene Energie zwischen 10 und 100 kGy liegt. 30
8. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 7 bestehend daraus, das fettige Bestandteil unter den tierischen und/oder pflanzlichen fettigen Bestandteilen auszuwählen. 35
9. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 8, in welchem vorzugsweise pflanzliche Äthylenöle, wie Oliven-, Erdnuss-, Sesam-, Mais-, Sonnenblumen-, Mandelöl oder mehrfach ungesättigte Pflanzenöle, wie Nachtkerzen-, Borretsch-, schwarzes Johannisbeer-, Weizenkeimöl oder auch solche aus der Gruppe tierischer Öle, wie zum Beispiel Fischöle, verwendet werden. 40 45
10. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 9, daraus bestehend, dass Reaktionsbedingungen ausgewählt werden, durch die ein peroxidiertes fettigen Bestandteil erhalten wird, welches einen MDA-Grad aufweist, der vorzugsweise zwischen 0,10 und 0,3 ppm pro Peroxideinheit liegt. 50
11. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 10, daraus bestehend, dass dem fettigen Bestandteil vor der ionisierenden Bestrahlung ein wärmeempfindliches 55

Agens hinzugefügt wird.

12. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 11, daraus bestehend, dass ein wärmeempfindliches Agens hinzugefügt wird, welches im Wesentlichen aus den Gruppen der Antibiotika, der fettlöslichen Vitamine, der Enzyme oder der Proteine stammt.
13. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 12, daraus bestehend, dass das fettige Bestandteil während und/oder unmittelbar nach dem Aussetzen der ionisierenden Bestrahlung geschüttelt wird.

Claims

1. A method for the peroxidation of a fatty substance, comprising the steps consisting in:

a) introducing the fatty substance into a receptacle able to be closed;

b) irradiating the fatty substance with X-rays or gamma or beta radiation in order to initiate the reaction;

characterised by the fact that it comprises the steps consisting in, between steps a) and b):

c) introducing gaseous oxygen into the said receptacle at a pressure of between $1 \cdot 10^5$ and $6 \cdot 10^5$ Pa (1 and 6 bar) and closing the receptacle,

the fatty substance once peroxidised having a malondialdehyde content of less than 0.30 ppm per unit of peroxide.

2. A method according to Claim 1, in which the ionising radiation is applied essentially in order to initiate the peroxidation reaction.
3. A method according to Claim 1, in which the ionising radiation is applied throughout or substantially throughout the reaction.
4. A method according to Claims 1 to 3, consisting in adding to the fatty substance prior to any normal peroxidation a small quantity of ionised fatty substance fulfilling the role of initiator in order to reduce the duration of the reaction.
5. A method according to Claims 1 to 4, consisting in introducing gaseous oxygen at a pressure of $2 \cdot 10^5$ Pa (2 bar).
6. A method according to Claims 1 to 5, consisting in, prior to the reaction, fixing the quantities of oxygen and radiation according to the peroxide index re-

quired in the peroxidised fatty substance.

7. A method according to Claims 1 to 6, consisting in
subjecting the fatty substance to gamma radiation,
the energy transmitted being between 10 and 100
kGy. 5
8. A method according to Claims 1 to 7, consisting in
choosing the fatty substance from amongst animal
and/or vegetable fatty substances. 10
9. A method according to Claims 1 to 8, consisting in
preferably using ethylenic vegetable oils such as ol-
ive, ground nut, sesame, maize, sunflower or sweet
almond oil, or polyunsaturated vegetable oils such
as evening primrose, borage, blackcurrant or
wheatgerm oil, or from the group of animal oils such
as those coming from fish. 15
10. A method according to Claims 1 to 9, consisting in
choosing reaction conditions making it possible to
obtain a peroxidised fatty substance comprising an
MDA content preferably of between 0.10 and 0.3
ppm per unit of peroxide. 20
11. A method according to Claims 1 to 10, consisting in
adding a heat-sensitive active agent to the fatty sub-
stance, prior to subjecting it to the ionising radiation. 25
12. A method according to Claims 1 to 11, consisting in
adding a heat-sensitive active agent chosen in par-
ticular from the groups consisting of antibiotics, li-
posoluble vitamins, enzymes or proteins. 30
13. A method according to Claims 1 to 12, consisting in
stirring the fatty substance during the subjecting to
the ionising radiation and/or just afterwards. 35

40

45

50

55