

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

11 N° de publication : 3 097 737

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : 20 06668

51 Int Cl⁸ : A 61 K 31/12 (2019.12), A 61 K 38/39, 9/14, A 61 P 1/00, 3/10, 5/00, 7/00, 9/00, 17/00, 25/00, 29/00, 31/00, 37/00

12 DEMANDE DE CERTIFICAT D'UTILITE

A3

22 Date de dépôt : 25.06.20.

30 Priorité : 28.06.19 BE 2019/5418; 10.07.19 BE 2019/5447.

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 01.01.21 Bulletin 20/53.

56 Les certificats d'utilité ne sont pas soumis à la procédure de rapport de recherche.

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

Demande(s) d'extension :

71 Demandeur(s) : Tilman SA Société Anonyme — BE.

72 Inventeur(s) : Dierckxsens Yvan, Meinguet Céline, Tilman Jean-Noël, Wéry Benoît, Loira-Pastoriza Cristina, Martinez-Tovar Daniela et Priem Fabian.

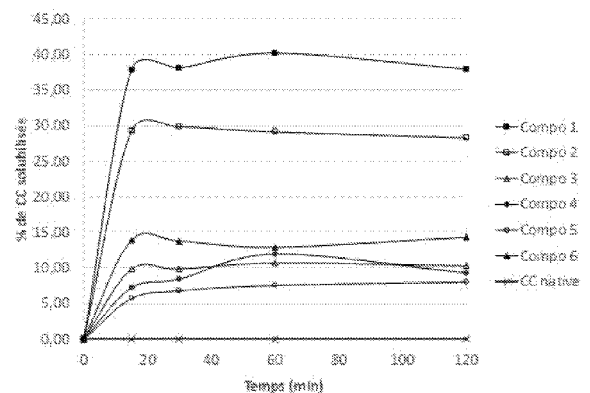
73 Titulaire(s) : Tilman SA Société Anonyme.

74 Mandataire(s) : Patent42.

54 Composition comprenant de la curcumine.

57 La présente invention porte sur une composition sous forme d'un extrudat comprenant de la curcumine comme principe et au moins une protéine naturelle ou synthétique en tant que polymère, ladite curcumine comprenant au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline. La présente invention porte également sur le procédé de fabrication d'une telle composition et sur son utilisation.

Figure à publier avec l'abrégié : Fig. 1



FR 3 097 737 - A3



Description

Titre de l'invention : Composition comprenant de la curcumine

- [0001] La présente invention se rapporte à une composition comprenant de la curcumine, à son procédé de fabrication et à son utilisation.
- [0002] La curcumine ou diféruoyl-méthane est le pigment polyphénolique (curcumoïde) principal du curcuma (par exemple de *Curcuma longa*). De nombreuses études menées avec la curcumine ont suggéré qu'elle contribuerait à inhiber la prolifération cellulaire et l'angiogénèse à différentes étapes du développement de différents cancers, qu'elle posséderait un fort pouvoir antioxydant, anti-inflammatoire et d'immuno-modulation et qu'elle inhiberait la cyclo-oxygénase 2 ainsi que le facteur de transcription NF-kappaB impliqués dans les processus inflammatoires.
- [0003] Toutefois, il est largement reconnu que la curcumine est un composé particulièrement insoluble dans l'eau, instable et présentant une très faible biodisponibilité. Pourtant, malgré sa faible biodisponibilité (c'est-à-dire malgré la faible fraction de la dose administrée qui atteint effectivement la circulation sanguine sous forme inchangée) mais aussi malgré sa faible solubilité notamment dans le milieu intestinal, les effets potentiellement positifs de la curcumine sur diverses pathologies en font une molécule d'intérêt en vue d'une administration à l'être humain et/ou pour un usage vétérinaire.
- [0004] C'est pourquoi, de nombreuses méthodologies et de nombreux procédés ont été développés afin de formuler la curcumine sous forme de particules sphériques, de flakes, de pellets ou encore de granulés. En particulier, des techniques d'extrusion peuvent être employées comme par exemple la technique d'extrusion-sphéronisation, la technique de granulation par extrusion (TSG ou Tween Screw Granulation) ou la technique d'extrusion à chaud (HME ou Hot Melt Extrusion).
- [0005] La technique d'extrusion-sphéronisation permet de produire des particules rondes de taille homogène au départ d'une masse humide (contenant une substance active et au moins un excipient) qui est passée au travers d'une grille présentant un maillage prédéterminé avant séchage des particules ainsi obtenues. Plus particulièrement, ce procédé de mise en forme de poudre repose sur les étapes suivantes : mélange d'une substance active et d'au moins un excipient, granulation (compaction) humide du mélange précédemment obtenu, extrusion du mélange compacté pour obtenir un extrudat, sphéronisation de l'extrudat pour former des particules/granulés sphériques et séchage des particules/granulés sphériques obtenus.
- [0006] La technique de granulation par extrusion permet quant à elle d'obtenir des produits intermédiaires pour la préparation de comprimés et de gélules. Cette technique repose sur une granulation (compaction) de substances sous forme de poudres dans une ex-

trudeuse pour donner lieu à la formation de granulés en sortie de ce dernier.

[0007] La technique d'extrusion à chaud permet de réaliser la dispersion moléculaire d'un actif (substance active) au sein d'une matrice polymérique pour former des dispersions solides. Cette dispersion solide est possible grâce à un apport de chaleur et grâce à la contrainte appliquée par le mouvement des vis sur la matière dans un extrudeur. En final, l'extrusion à chaud donne lieu, en sortie, à la formation d'un extrudat sous forme d'un jonc qui peut alors notamment être pelletisé ou broyé.

[0008] Si la technique d'extrusion-sphéronisation et la technique de granulation par extrusion sont réalisées sans apport de chaleur (chauffage) et qu'elles requièrent typiquement une phase liquide (généralement de l'eau) pour obtenir des particules sphériques et/ou des granulés, la technique d'extrusion à chaud peut être réalisée sans apport de cette phase liquide mais repose sur un apport de chaleur (chauffage). Par ailleurs, si la technique d'extrusion-sphéronisation et la technique de granulation par extrusion consistent en une agglomération en granules de poudres en essayant autant que possible de conserver les propriétés initiales des constituants de ces poudres, la technique d'extrusion à chaud donne lieu au contraire à une structure vitreuse (« glassy structure ») sous l'action de la chaleur (chauffage), les particules constituant les poudres n'étant plus toutes présentes sous leur forme initiale (native) cristalline en fin de procédé d'extrusion à chaud.

[0009] Malheureusement, actuellement, il apparaît d'une part que les formulations actuelles comprenant de la curcumine sont peu appropriées en raison de la trop faible solubilité de la curcumine mais aussi en raison du faible relargage de ce composé au départ de ces formulations, ce qui se traduit finalement par une faible biodisponibilité de cette molécule d'intérêt. D'autre part, il apparaît que les procédés actuels de fabrication de ces formulations sont contraignants et difficiles à mettre en œuvre.

[0010] L'invention a pour but de pallier les inconvénients de l'état de la technique en procurant (1) une composition comprenant de la curcumine dont la solubilité est augmentée de telle sorte que la biodisponibilité de la curcumine soit significativement augmentée et (2) un procédé de fabrication d'une telle composition qui soit facile à mettre en œuvre, qui soit flexible, qui soit économiquement rentable et qui assure que la curcumine soit présente et répartie de façon homogène dans la composition finale obtenue. Par ailleurs, l'invention entend procurer une composition qui est stable au cours du temps, c'est-à-dire qui conserve ses propriétés en termes de solubilité de la curcumine et en termes de taux de relargage de ce composé au cours du temps.

[0011] Pour résoudre au moins partiellement ces problèmes, il est prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat comprenant de la curcumine comme principe actif et au moins une protéine naturelle ou synthétique en tant que polymère, ladite curcumine comprenant au moins une première phase amorphe et éventuellement

une deuxième phase cristalline.

[0012] Par les termes « comprenant au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline », il est entendu, au sens de la présente invention, que ladite curcumine peut soit comprendre 100% en masse d'une phase amorphe, soit qu'elle peut comprendre simultanément une première phase amorphe et une deuxième phase cristalline, la somme des pourcentages en masse des première et deuxième phases étant dans ce cas égale à 100. En d'autres termes, la composition selon l'invention peut comprendre ladite curcumine (1) totalement sous forme amorphe ou (2) partiellement sous forme (phase) amorphe et partiellement sous forme (phase) cristalline.

[0013] Notons qu'une phase est dite amorphe lorsque les atomes la constituant ne respectent aucun ordre à moyenne et grande distance, ce qui la distingue d'une phase dite cristalline.

[0014] Par le terme « extrudat », il est entendu, au sens de la présente invention, une matière qui sort d'une extrudeuse, en particulier de la filière d'une extrudeuse.

[0015] La composition selon l'invention se présente donc sous forme d'un extrudat dans lequel la curcumine (principe actif) comprend au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline, laquelle ou lesquelles phase(s) est/sont dispersée(s) au sein d'au moins une protéine naturelle ou synthétique en tant que polymère.

[0016] Par les termes « protéine naturelle », il est entendu au sens de la présente invention toute protéine naturellement présente dans le monde du vivant, en particulier une protéine végétale ou animale.

[0017] Par les termes « protéine synthétique », il est entendu au sens de la présente invention toute protéine faisant l'objet d'une intervention humaine, en particulier une protéine obtenue au départ d'un procédé chimique ou biochimique ou biotechnologique.

[0018] Il a été déterminé, dans le cadre de la présente invention, qu'une telle composition sous forme d'un extrudat comprenant de la curcumine comme principe actif et au moins une protéine naturelle ou synthétique en tant que polymère et dans laquelle ladite curcumine comprend au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline présente une solubilité nettement supérieure de la curcumine. Par ailleurs, il a été montré qu'une telle composition selon l'invention présente une biodisponibilité significativement augmentée de la curcumine par rapport aux biodisponibilités observées pour les compositions actuelles.

[0019] Selon l'invention, le principe actif, c'est-à-dire la curcumine comprenant au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline, est dispersé au sein d'au moins une protéine naturelle ou synthétique en tant que polymère, le principe actif et le polymère étant fondus lors du procédé de fabrication

mis en œuvre selon l'invention et décrit plus loin.

[0020] En outre, une composition selon l'invention peut être conservée plusieurs mois sans que ses propriétés ne soient altérées. En particulier, il a été mis en évidence qu'une composition selon l'invention conserve ses propriétés en termes de solubilité de la curcumine et en termes de taux de relargage de ce composé au cours du temps.

[0021] Avantagement, selon l'invention, ladite curcumine comprend majoritairement au moins une première phase amorphe. Par les termes « majoritairement au moins une première phase amorphe », il est entendu, au sens de la présente invention, que ladite curcumine comprend entre 50 et 100% en masse d'une phase amorphe et entre 0 et 50% d'une phase cristalline, plus particulièrement que ladite curcumine comprend entre 51 et 100% en masse d'une phase amorphe et entre 0 et 49% d'une phase cristalline.

[0022] Préférentiellement, selon l'invention, ladite au moins une protéine naturelle ou synthétique est choisie dans le groupe constitué des collagènes et/ou des hydrolysats de collagène, des protéines végétales, des protéines animales et leurs mélanges.

[0023] Par les termes « hydrolysat de collagène », il est entendu, au sens de la présente invention, les gélatines et les collagènes hydrolysés ou peptides de collagène. Les termes « hydrolysat de collagène » englobent donc les gélatines ayant la capacité de gélifier mais aussi les collagènes hydrolysés ou peptides de collagène qui présentent ou non la capacité de gélifier.

[0024] A titre d'exemple, lorsque ladite au moins une protéine naturelle ou synthétique est du collagène ou de la gélatine, il peut s'agir de collagène ou de gélatine d'origine animale (poisson, porc, bœuf, ...).

[0025] A titre d'exemple, lorsque ladite au moins une protéine naturelle ou synthétique est une protéine végétale, il peut s'agir d'une protéine de soja, de citrouille, de riz, de blé, de petit pois ou de noix. Cette liste est non exhaustive.

[0026] Préférentiellement, selon l'invention, lesdits collagènes et/ou lesdits hydrolysats de collagène présentent un poids moléculaire compris entre 50 et 300000 Da, de préférence entre 100 et 275000 Da, de préférence entre 150 et 250000 Da, de préférence entre 200 et 225000 Da, de préférence entre 250 et 200000 Da, de préférence entre 300 et 175000 Da, de préférence entre 350 et 150000 Da, de préférence entre 400 et 125000 Da, de préférence entre 450 et 100000 Da, de préférence entre 500 et 75000 Da, de préférence entre 550 et 50000 Da, de préférence entre 600 et 40000 Da, de préférence entre 650 et 30000 Da, de préférence entre 700 et 20000 Da, de préférence entre 750 et 10000 Da, de préférence entre 800 et 9000 Da, de préférence entre 850 et 8000 Da, de préférence entre 900 et 7000 Da, de préférence entre 950 et 6000 Da, de préférence entre 1000 et 5000 Da, de préférence entre 1050 et 4000 Da, de préférence entre 1100 et 3000 Da, de préférence entre 1150 et 2000 Da, de

préférence entre 1200 et 1000 Da.

[0027] Avantageusement, selon l'invention, lesdits collagènes et/ou lesdits hydrolysats de collagène présentent un poids moléculaire compris entre 1000 et 300000 Da, de préférence entre 1500 et 150000 Da, de préférence entre 2000 et 60000 Da.

[0028] De préférence, selon l'invention, lesdits collagènes et/ou lesdits hydrolysats de collagène présentent un poids moléculaire égal à 50 Da ou égal à 100 Da ou égal à 150 Da ou égal à 200 Da ou égal à 250 Da ou égal à 300 Da ou égal à 350 Da ou égal à 400 Da ou égal à 450 Da ou égal à 500 Da ou égal à 550 Da ou égal à 600 Da ou égal à 650 Da ou égal à 700 Da ou égal à 750 Da ou égal à 800 Da ou égal à 850 Da ou égal à 900 Da ou égal à 950 Da ou égal à 1000 Da ou égal à 1100 Da ou égal à 1200 Da ou égal à 1300 Da ou égal à 1400 Da ou égal à 1500 Da ou égal à 1600 Da ou égal à 1700 Da ou égal à 1800 Da ou égal à 1900 Da ou égal à 2000 Da ou égal à 2500 Da ou égal à 3000 Da ou égal à 3500 Da ou égal à 4000 Da ou égal à 4500 Da ou égal à 5000 Da ou égal à 5500 Da ou égal à 6000 Da ou égal à 6500 Da ou égal à 7000 Da ou égal à 7500 Da ou égal à 8000 Da ou égal à 8500 Da ou égal à 9000 Da ou égal à 9500 Da ou égal à 10000 Da ou égal à 12500 Da ou égal à 15000 Da ou égal à 17500 Da ou égal à 20000 Da ou égal à 22500 Da ou égal à 25000 Da ou égal à 27500 Da ou égal à 30000 Da ou égal à 32500 Da ou égal à 35000 Da ou égal à 37500 Da ou égal à 40000 Da ou égal à 42500 Da ou égal à 45000 Da ou égal à 47500 Da ou égal à 50000 Da ou égal à 55000 Da ou égal à 60000 Da ou égal à 65000 Da ou égal à 70000 Da ou égal à 75000 Da ou égal à 80000 Da ou égal à 85000 Da ou égal à 90000 Da ou égal à 100000 Da ou égal à 110000 Da ou égal à 120000 Da ou égal à 130000 Da ou égal à 140000 Da ou égal à 150000 Da ou égal à 160000 Da ou égal à 170000 Da ou égal à 180000 Da ou égal à 190000 Da ou égal à 200000 Da ou égal à 210000 Da ou égal à 220000 Da ou égal à 230000 Da ou égal à 240000 Da ou égal à 250000 Da ou égal à 260000 Da ou égal à 270000 Da ou égal à 280000 Da ou égal à 290000 Da ou égal à 300000 Da.

[0029] Suivant un mode de réalisation selon l'invention, lorsque ladite au moins une protéine naturelle ou synthétique est du collagène, ce dernier présente un poids moléculaire compris entre 900 et 7000 Da, de préférence un poids moléculaire compris entre 950 et 5000 Da, préférentiellement un poids moléculaire compris entre 1000 et 3000 Da.

[0030] Suivant un mode de réalisation selon l'invention, lorsque ladite au moins une protéine naturelle ou synthétique est du collagène, ce dernier présente un poids moléculaire égal à 2000 Da ou égal à 3000 Da ou égal à 5000 Da ou égal à 50000 Da.

[0031] Suivant un mode de réalisation selon l'invention, lorsque ladite au moins une protéine naturelle ou synthétique est de la gélatine, cette dernière présente un poids moléculaire compris entre 900 et 6000 Da, de préférence un poids moléculaire compris entre 950 et 5000 Da, préférentiellement un poids moléculaire compris entre 1000 et

3000 Da.

- [0032] Suivant un mode de réalisation selon l'invention, lorsque ladite au moins une protéine naturelle ou synthétique est de la gélatine, cette dernière présente un poids moléculaire égal à 2000 Da ou égal à 3000 Da ou égal à 5000 Da ou égal à 50000 Da.
- [0033] Suivant un mode de réalisation selon l'invention, lorsque ladite au moins une protéine naturelle ou synthétique est un collagène hydrolysé ou un peptide de collagène, ce dernier présente un poids moléculaire compris entre 900 et 6000 Da, de préférence un poids moléculaire compris entre 950 et 5000 Da, préférentiellement un poids moléculaire compris entre 1000 et 3000 Da.
- [0034] Suivant un mode de réalisation selon l'invention, lorsque ladite au moins une protéine naturelle ou synthétique est un collagène hydrolysé ou un peptide de collagène, ce dernier présente un poids moléculaire égal à 2000 Da ou égal à 3000 Da ou égal à 5000 Da ou égal à 50000 Da.
- [0035] Selon un mode de réalisation, la composition suivant l'invention comprend en outre au moins un polymère naturel ou synthétique additionnel choisi dans le groupe constitué des gommés et des fibres.
- [0036] A titre d'exemple, lorsque ledit au moins un polymère naturel ou synthétique additionnel est une gomme, il peut s'agir d'une gomme de type xanthane, guar, mastic ou arabe. Cette liste est non exhaustive.
- [0037] A titre d'exemple, lorsque ledit au moins un polymère naturel ou synthétique additionnel est une fibre, il peut s'agir d'une fibre de type acacia, inuline, alginate, carraghénane ou pectine. Cette liste est non exhaustive.
- [0038] Avantageusement, la composition selon l'invention comprend en outre au moins un agent plastifiant. L'addition d'un agent plastifiant dans une composition selon l'invention permet d'obtenir une composition selon l'invention au travers d'un procédé de fabrication où des températures inférieures aux points de fusion de la curcumine et du polymère peuvent être utilisées afin de garantir tout de même une fonte de ces deux composés et la dispersion de la curcumine au sein du polymère (protéine naturelle ou de synthèse).
- [0039] Préférentiellement, selon l'invention, ledit agent plastifiant est choisi dans le groupe constitué des polyols, des lipides, des lécithines, des esters de sucrose, du citrate de triéthyle, du polyéthylène glycol, du glycérol, du sébate de dibutyle, du stéarate de butyle, du monostéarate de glycérol, du phtalate diéthyle, de l'eau et leurs mélanges.
- [0040] Selon l'invention, les agents plastifiants préférés sont le glycérol, le polyéthylène glycol, l'eau et le citrate de triéthyle.
- [0041] De préférence, la composition selon l'invention comprend en outre au moins un additif choisi dans le groupe constitué des agents lubrifiants, des agents surfactants, des agents antioxydants, des agents chélatants, des agents anti-agglomérants et leurs

mélanges.

- [0042] A titre d'exemple, peuvent être utilisés, seuls ou en mélange, en tant qu'agents lubrifiants ou anti-agglomérants dans une composition selon l'invention les composés suivants : le dibéhénate de glycérol, le talc, la silice, l'acide stéarique, l'acide borique, les amidons, les cires, l'oléate de sodium, l'acétate de sodium, le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium, le stéarate de sodium, le benzoate de sodium, le laurylsulfate de sodium, le distéarate de glycérol, le palmitostéarate de glycérol, la cellulose microcristalline ou encore les polyoxyl-8-glycérides.
- [0043] A titre d'exemple, peuvent être utilisés, seuls ou en mélange, en tant qu'agents surfactants dans une composition selon l'invention les composés suivants : le Pluronic®, le Span®, le Cremophor®, les polysorbates (Tween®, ...), la vitamine E TPGS et le ducosate de sodium.
- [0044] A titre d'exemple, peuvent être utilisés, seuls ou en mélange, en tant qu'agents anti-oxydants et/ou agents chélatants dans une composition selon l'invention les composés suivants : l'hydroxytoluène butylé, l'hydroxyanisole butylé, l'EDTA, l'acide citrique et la vitamine E.
- [0045] Avantagement, la composition selon l'invention comprend en outre au moins un premier composé additionnel de type polyphénol choisi dans le groupe constitué des acides phénoliques, des stilbènes, des alcools phénoliques, des lignanes, des flavonoïdes et leurs mélanges. En particulier, les formes glycosylée et aglycone des polyphénols sont envisagées en tant que principe actif additionnel selon la présente invention. Plus particulièrement, au sens de la présente invention, le terme « polyphénol » désigne tant les polyphénols d'origine naturelle que les polyphénols de synthèse mais aussi tous les dérivés de polyphénols.
- [0046] A titre d'exemple, au sens de la présente invention, peuvent être cités en tant qu'acides phénoliques, les dérivés de l'acide hydroxybenzoïque (acide gallique, acide tannique, ...) et les dérivés de l'acide hydroxycinamique (acide coumarique, acide caféique, acide férulique, ...).
- [0047] A titre d'exemple, au sens de la présente invention, peuvent être cités en tant que stilbènes, le resvératrol, le sirtinol, le picéatannol ou encore la polydatine.
- [0048] A titre d'exemple, au sens de la présente invention, peuvent être cités en tant que flavonoïdes, les flavanoles (quercétine, myricétine, kaempférol, isorhamnétine, morine, rutine, tiliroside, trihydroxyéthylrutine, fisétine, ...), les flavones (apigénine, lutéoline, baicaléine, chrysin, diosmine, nobilétine, tangerétine, wogonine, aminogénistéine, ...), les flavanones (bavachine, 8-isopenténylnaringénine, isoxanthohumole, naringénine, eriodictyole, hespérétine, silybine, taxifoline, ...), les isoflavones (génistéine, daidzéine, daidzine, formonétine, génistine, néobavaisoflavone, puéranine, ...), les antocyanidines (cianidine, pelargonidine, delphinidine, pétunidine, malvidine,

...) et les flavanols (cathéchines, gallocatéchine, épigallocatéchinegallate, ...).

- [0049] De préférence, la composition selon l'invention comprend en outre au moins un deuxième composé additionnel de type triterpène ou triterpénoïde comme par exemple un composé choisi parmi les acides boswelliques. Par exemple, ledit au moins un composé additionnel de type triterpène ou triterpénoïde peut être l'acide α -boswellique, l'acide acétyl- α -boswellique, l'acide β -boswellique, l'acide acétyl- β -boswellique, l'acide 9,11-dehydro- α -boswellique, l'acide acétyl-9,11-dehydro- α -boswellique, l'acide 9,11-dehydro- β -boswellique et l'acide acétyl-9,11-dehydro- β -boswellique, 11-céto- β -boswellique, l'acide 11-céto- α -boswellique, l'acide 3-acétyl-11-céto- α -boswellique ou l'acide 3-acétyl-11-céto- β -boswellique.
- [0050] Selon l'invention, ledit au moins un principe actif additionnel de type polyphénol et/ou ledit au moins un composé additionnel de type triterpène ou triterpénoïde constituent des inhibiteurs/modulateurs des pompes à efflux dont la P-gp.
- [0051] Préférentiellement, la composition selon l'invention comprend en outre au moins un inhibiteur et/ou un modulateur de l'activité de la P-gp.
- [0052] De préférence, la composition selon l'invention est conditionnée sous forme de pellets, de granulés, de flakes, de poudres, de comprimés effervescents ou non, de solutions injectables ou non, de suspensions, de gels, de pommades ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain.
- [0053] L'invention a aussi pour objet un procédé de fabrication d'une composition selon l'invention, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
- [0054] a) une étape d'amenée simultanée ou différée dans le temps de curcumine et d'au moins une protéine naturelle ou synthétique en tant que polymère pour alimenter un extrudeur ; b) une étape de mélange, dans ledit extrudeur, de ladite curcumine et de ladite au moins une protéine naturelle ou synthétique pour former un mélange, et c) une étape d'extrusion à chaud dudit mélange obtenu à l'étape b) dans ledit extrudeur pour obtenir un extrudat dans lequel ladite curcumine comprend au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline.
- [0055] Un tel procédé selon l'invention donne lieu à une composition sous forme d'un extrudat dans lequel ladite curcumine comme principe actif comprend au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline dispersée(s) au sein dudit au moins un polymère (protéine naturelle ou de synthèse). Cette composition suivant l'invention présente une solubilité nettement supérieure de la curcumine et simultanément une biodisponibilité significativement augmentée de la curcumine par rapport aux solubilités et aux biodisponibilités de ce composé pour les compositions actuelles. Il a été montré que la composition selon l'invention se présente sous forme d'un extrudat dans lequel ladite curcumine (principe actif) comprenant au

moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline est dispersée au sein dudit au moins un polymère (protéine naturelle ou de synthèse).

- [0056] Il a également été montré, dans le cadre de la présente invention, que la curcumine dans une composition sous forme d'un extrudat suivant l'invention y est répartie (distribuée) de façon homogène.
- [0057] Plus particulièrement, l'extrusion à chaud (Hot Melt Extrusion - HME) réalisée selon le procédé suivant l'invention donne lieu à une fonte du principe actif (la curcumine) et du polymère à une température supérieure ou égale à leur point de fusion. Toutefois, selon certains modes de réalisation d'une composition selon l'invention, cette fonte du principe actif et du polymère peut avoir lieu à une température inférieure à leur point de fusion. Ceci est par exemple le cas si la composition selon l'invention comprend un agent plastifiant ou si le principe actif lui-même présente des propriétés plastifiantes. Une telle fonte du principe actif et du polymère donne lieu à une dispersion solide dans laquelle le principe actif (la curcumine) comprenant au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline est dispersé au sein dudit au moins un polymère (protéine naturelle ou de synthèse).
- [0058] Avantagement, le procédé suivant l'invention comprend une étape préalable de pré-mélange de ladite curcumine et de ladite au moins une protéine naturelle ou synthétique de telle sorte à former un pré-mélange destiné à alimenter l'extrudeur.
- [0059] De façon préférée, selon le procédé suivant l'invention, ladite étape d'extrusion à chaud est réalisée à une température d'extrusion comprise entre 20 et 300°C, de préférence à une température comprise entre 40 et 270°C, préférentiellement à une température comprise entre 50 et 250°C, de préférence à une température comprise entre 60 et 230°C, plus préférentiellement à une température comprise entre 70 et 220°C, plus préférentiellement à une température comprise entre 80 et 200°C, plus préférentiellement à une température comprise entre 90 et 180°C, plus préférentiellement à une température comprise entre 100 et 170°C, plus préférentiellement à une température comprise entre 120 et 150°C.
- [0060] Avantagement, selon le procédé suivant l'invention, ladite étape d'extrusion à chaud est réalisée à une vitesse de rotation d'une vis d'extrusion comprise entre 20 et 900 tours/min, de préférence comprise entre 50 et 300 tours/min, de préférence comprise entre 100 et 250 tours/min préférentiellement égale à 100 tours/min.
- [0061] Préférentiellement, le procédé selon l'invention comprend une étape additionnelle de refroidissement en sortie de l'extrudeur.
- [0062] Avantagement, le procédé selon l'invention comprend une étape additionnelle de traitement de l'extrudat en sortie de l'extrudeur, par exemple une découpe au niveau d'un pelletiseur et/ou un broyage dudit extrudat.
- [0063] La présente invention porte également sur une composition sous forme d'un extrudat

obtenu suivant le procédé selon l'invention, ladite composition comprenant de la curcumine comme principe actif et au moins une protéine naturelle ou synthétique en tant que polymère, ladite curcumine comprenant au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline.

[0064] En d'autres termes, la présente invention porte également sur une composition sous forme d'un extrudat obtenu par extrusion à chaud (HME – Hot Melt Extrusion), ladite composition comprenant de la curcumine comme principe actif et au moins une protéine naturelle ou synthétique en tant que polymère, ladite curcumine comprenant au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline.

[0065] La présente invention porte également sur une utilisation d'une composition suivant l'invention en tant que complément alimentaire et/ou en tant que produit cosmétique et/ou en tant que médicament à usage humain ou vétérinaire.

[0066] Une composition selon l'invention présente préférentiellement des propriétés anti-inflammatoires, hypolipémiantes, antioxydantes, antithrombotiques, antitumorales, antidiabétiques et/ou des propriétés neuroprotectrices.

[0067] En particulier, la présente invention porte sur une composition pour utilisation dans le traitement préventif et/ou curatif, chez l'être humain et/ou chez l'animal, de pathologies en lien avec les inflammations (arthrose, tendinite, blessures, ...), de pathologies en lien avec le vieillissement prématuré des cellules, de pathologies en lien avec le système cardiovasculaire (hypotension, vasoconstriction, hypertrophie ventriculaire, arythmie, stéatose hépatique...), de pathologies en lien avec le système sanguin (cholestérolémie, aggrégation plaquettaire,...), de pathologies en lien avec le système gastro-intestinal (diarrhées, inflammations digestives, modulation du microbiote intestinal, ...), de pathologies en lien avec le système endocrinien (hyperglycémie, ...), de pathologies en lien avec le système immunitaire, de pathologies en lien avec le système nerveux central, de maladies de la peau, de maladies dues à la présence de microorganismes et des cancers (anti-tumoral, ...) et dans le traitement préventif et/ou curatif du diabète.

[0068] Plus particulièrement, la présente invention porte sur une composition pour utilisation dans le traitement préventif et/ou curatif, chez l'être humain et/ou chez l'animal, des maladies liées aux articulations, aux muscles et aux tendons, de l'obésité, du diabète, de l'hypercholestérolémie, des maladies liées au vieillissement prématuré des cellules, du syndrome métabolique et du côlon irritable (IBS).

[0069] D'autres caractéristiques, détails et avantages de l'invention ressortiront des exemples donnés ci-après, à titre non limitatif et en faisant référence aux figures annexées.

[0070] [fig.1] La [fig.1] est un graphique illustrant le taux de solubilisation de la curcumine

(CC solubilisée (%)) au cours du temps pour des compositions selon l'invention comprenant de la curcumine (CC), un polymère de type collagène à 2000 Da ou 3000 Da, un composant additionnel de type triterpène ou triterpénoïde (extrait de *Boswellia serrata* - BW - standardisé à 65% d'acides boswelliques) et un agent plastifiant (glycérol);

[0071] [fig.2] La [fig.2] est un graphique illustrant le taux de solubilisation de la curcumine (CC solubilisée (%)) au cours du temps pour des compositions selon l'invention comprenant de la curcumine (CC), un polymère de type collagène à 3000 Da, un composant additionnel de type triterpène ou triterpénoïde (extrait de *Boswellia serrata* - BW - standardisé à 65% d'acides boswelliques) en des proportions variables (BW 0% ; BW 10% ; BW 20% ; BW 25% ; BW 30%) et un agent plastifiant (glycérol);

[0072] [fig.3] La [fig.3] est un graphique illustrant le taux de solubilisation de la curcumine (CC solubilisée (%)) au cours du temps pour des compositions selon l'invention comprenant de la curcumine (CC), un polymère de type collagène de différentes origines/natures, un composant additionnel de type triterpène ou triterpénoïde (extrait de *Boswellia serrata* - BW - standardisé à 65% d'acides boswelliques) et un agent plastifiant (glycérol).

[0073] Exemples :

[0074] Exemple 1 : procédé de fabrication d'une composition selon l'invention sous forme d'un extrudat comprenant de la curcumine

[0075] Des compositions selon l'invention comprenant de la curcumine présentant au moins une phase amorphe, telles que celles faisant l'objet de l'exemple 2 ci-dessous, ont été obtenues selon le procédé suivant faisant également l'objet de la présente invention :

[0076] a) une étape de pré-mélange de curcumine à l'état cristallin (native) sous forme de poudre et d'au moins une protéine naturelle ou de synthèse en tant que polymère ;

[0077] b) une étape d'amenée dudit pré-mélange formé à l'étape a) pour alimenter un extrudeur de type Pharma 11 de Thermo-Fischer® ;

[0078] c) une étape de mélange, dans ledit extrudeur, dudit pré-mélange pour obtenir un mélange ;

[0079] d) une étape d'extrusion à chaud dudit mélange obtenu à l'étape c) dans ledit extrudeur pour obtenir un extrudat, l'étape d'extrusion à chaud étant réalisée à une vitesse de rotation d'une vis d'extrusion de 100 tours/minute et à une température comprise entre 40°C et 180°C ;

[0080] e) une étape de refroidissement en sortie de l'extrudeur dudit extrudat obtenu à l'étape d) ; et

[0081] f) une étape de découpe/broyage, au niveau d'un broyeur, de l'extrudat refroidi obtenu à l'étape e) de telle sorte à obtenir une poudre homogène.

[0082] La température à laquelle est réalisée l'étape d'extrusion à chaud est déterminée par

le type de constituants mis en œuvre, en particulier selon le type de polymère et/ou d'agent plastifiant mis en œuvre, ce que l'homme de métier est à même de déterminer.

[0083] Exemple 2 : test de solubilité de compositions selon l'invention comprenant de la curcumine

[0084] Différentes compositions, obtenues selon le procédé de fabrication décrit à l'exemple 1, ont été testées en termes de solubilité au cours du temps de la curcumine au départ des extrudats obtenus. Comme indiqué ci-dessus, les extrudats se présentent sous la forme d'une poudre homogène (broyat) dans laquelle la curcumine comprend au moins une première phase amorphe.

[0085] Les tests de solubilité ont tous été réalisés avec un appareil à dissolution à palettes à une température de 37°C sous agitation à 50 tours/minute dans 900 ml d'un milieu de dissolution HCl 0,1N. Ces tests de solubilité ont été menés selon les recommandations de la pharmacopée européenne Ph.Eur. 9.0 (Recommandations on Dissolution Testing).

[0086] Test de solubilité 1 :

[0087] Les compositions selon l'invention reprises au Tableau 1 ont été formulées suivant le procédé de l'invention et testées en termes de solubilité au cours du temps. De la curcumine cristalline native seule (CC native) sous forme de poudre a été utilisée en tant que contrôle. Les quantités mentionnées au Tableau 1 sont des pourcentages en poids des composés mis en œuvre (soumis au procédé selon l'invention) par rapport au poids total de la composition.

[0088] [Tableaux1]

	Curcumine (1)	Glycérol (2)	Collagène	Extrait sec de <i>Boswellia serrata</i> (65%) (5)
Compo 1	25	10	55 (3)	10
Compo 2	25	20	45 (3)	10
Compo 3	30	20	40 (3)	10
Compo 4	30	15	45 (3)	10
Compo 5	30	8	52 (3)	10
Compo 6	25	10	55 (4)	10

[0089] Comprenant les références suivantes : (1) Extrait sec sous forme de poudre de curcumine (à 90,73%) (Konark) ; (2) Glycérol (Sigma-Aldrich) ; (3) Collagène de poisson présentant un poids moléculaire de 3000 Da (Green Snow) ; (4) Collagène de poisson présentant un poids moléculaire de 2000 Da (Green Snow) ; (5) Extrait sec de

Boswellia serrata (BW) standardisé à 65% d'acides boswelliques (Konark).

[0090] Les résultats obtenus sont présentés à la [fig.1]. Comme on peut le constater, le polymère naturel de type collagène présentant un poids moléculaire de 2000 Da ou de 3000 Da permet d'augmenter la solubilité de la curcumine. Notons que la solubilité de la curcumine varie en fonction du poids moléculaire du polymère utilisé. En outre, comme on peut le constater, la proportion du polymère au sein de la formulation influence le taux de solubilisation de la curcumine : une augmentation de la proportion en collagène permet d'augmenter la solubilité de la curcumine (effet mis en évidence avec le collagène présentant un poids moléculaire de 3000 Da).

[0091] Test de solubilité 2 :

[0092] Les compositions selon l'invention reprises au Tableau 2 ont été formulées suivant le procédé de l'invention en faisant varier les quantités d'un extrait de Boswellia serrata standardisé à 65% d'acides boswelliques utilisé en tant que composant additionnel de type triterpène ou triterpénoïde (BW 0% ; BW 10% ; BW 20% ; BW 25% ; BW 30%). Les compositions obtenues ont été testées en termes de solubilité de la curcumine au cours du temps. De la curcumine cristalline native seule (CC native) sous forme de poudre a été utilisée en tant que contrôle. Les quantités mentionnées au Tableau 2 sont des pourcentages en poids des composés mis en œuvre (soumis au procédé selon l'invention) par rapport au poids total de la composition.

[0093] [Tableaux2]

	Curcumine (1)	Glycérol (2)	Collagène (3)	Extrait sec de Boswellia serrata (65%) (4)
BW 0%	25	10	65	0
BW 10%	25	10	55	10
BW 20%	25	10	45	20
BW 25%	25	10	40	25
BW 30%	25	10	35	30

[0094] Comprenant les références suivantes : (1) Extrait sec sous forme de poudre de curcumine (à 90,73%) (Konark) ; (2) Glycérol (Sigma-Aldrich) ; (3) Collagène de poisson présentant un poids moléculaire de 3000 Da (Green Snow) ; (4) Extrait sec de Boswellia serrata (BW) (standardisé à 65% d'acides boswelliques) (Konark).

[0095] Les résultats obtenus sont présentés à la [fig.2]. Comme on peut le constater, l'extrait de Boswellia serrata a une influence sur la solubilité de la curcumine :

[0096] a) 0% de BW permet d'augmenter la solubilité de la curcumine mais il a été observé qu'avec une telle composition, la curcumine précipite après 30 min ;

[0097] b) 10% de BW permet de maximiser la solubilité de la curcumine, cette solubilité étant rapide et étant maintenue au cours du temps (pas de formation d'un précipité par précipitation de la curcumine).

[0098] Les concentrations supérieures en BW (20%, 25%, 30%) permettent également de solubiliser la curcumine efficacement et d'assurer que la curcumine ne donne pas lieu à la formation d'un précipité au cours du temps.

[0099] Test de solubilité 3 :

[0100] Les compositions selon l'invention reprises au Tableau 3 ont été formulées suivant le procédé de l'invention en faisant varier les origines des protéines utilisées en tant que polymères et testées en termes de solubilité de la curcumine au cours du temps. De la curcumine cristalline native seule (CC native) sous forme de poudre a été utilisée en tant que contrôle. Les quantités mentionnées au Tableau 3 sont des pourcentages en poids des composés mis en œuvre (soumis au procédé selon l'invention) par rapport au poids total de la composition.

[0101] [Tableaux3]

	Curcumine (1)	Glycérol (2)	Protéine	Extrait sec de <i>Boswellia serrata</i> (65%) (11)
Compo 1	25	10	55 (3)	10
Compo 2	25	10	55 (4)	10
Compo 3	25	10	55 (5)	10
Compo 4	25	10	55 (6)	10
Compo 5	25	10	55 (7)	10
Compo 6	25	10	55 (8)	10
Compo 7	25	10	55 (9)	10
Compo 8	25	10	55 (10)	10

[0102] Comprenant les références suivantes : (1) Extrait sec sous forme de poudre de curcumine (à 90,73%) (Konark) ; (2) Glycérol (Sigma-Aldrich) ; (3) Peptides de collagène bovin (poudre) (Lapi gelatine) ; (4) Peptides de collagène bovin (granules) (Lapi gelatine) ; (5) Collagène de poisson - Tilapia (Xi'an DM Biology Co Ltd) ; (6) Collys™, collagène de poisson hydrolysé (Begabionutrients) ; (7) Collagène de poisson hydrolysé - morue (Certified nutraceuticals) ; (8) Collagène bovin 2000 Da (Low density) (Rousselot) ; (9) Collagène bovin 5000 Da (High density) (Rousselot) ; (10) Peptan ® IIm, collagène porcine (Rousselot) ; (11) Extrait sec de *Boswellia serrata* (standardisé à 65% d'acides boswelliques) (Konark)

[0103] Les résultats obtenus sont présentés à la [fig.3]. Comme on peut le constater,

différents types de collagènes/gélatines permettent d'augmenter la solubilité de la curcumine. La solubilité de la curcumine varie en fonction de la nature du collagène/gélatine mais est toujours augmentée par rapport au contrôle.

[0104] La présente invention a été décrite en relation avec des modes de réalisations spécifiques, qui ont une valeur purement illustrative et ne doivent pas être considérés comme limitatifs. D'une manière générale, il apparaîtra évident pour l'homme du métier que la présente invention n'est pas limitée aux exemples illustrés et/ou décrits ci-dessus.

[0105] L'usage des verbes « comprendre », « inclure », « comporter », ou toute autre variante, ainsi que leurs conjugaisons, ne peut en aucune façon exclure la présence d'éléments autres que ceux mentionnés.

[0106] L'usage de l'article indéfini « un », « une », ou de l'article défini « le », « la » ou « l' », pour introduire un élément n'exclut pas la présence d'une pluralité de ces éléments.

Revendications

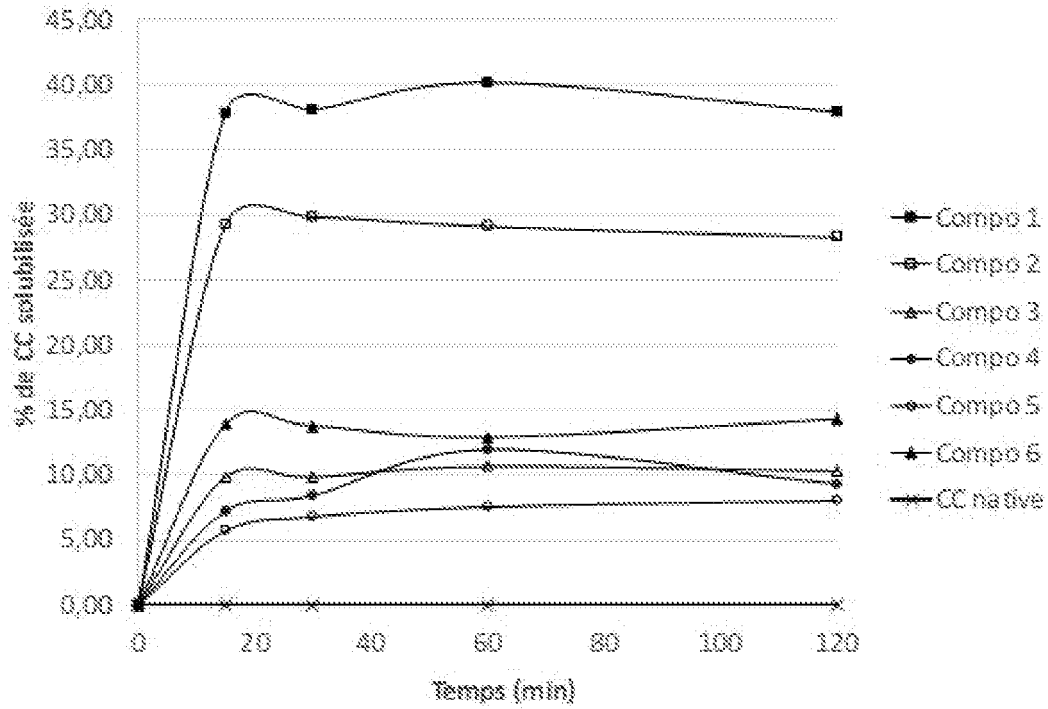
- [Revendication 1] Composition sous forme d'un extrudat comprenant de la curcumine comme principe actif et au moins une protéine naturelle ou synthétique en tant que polymère, ladite curcumine comprenant au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline.
- [Revendication 2] Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite au moins une protéine naturelle ou synthétique est choisie dans le groupe constitué des collagènes et/ou des hydrolysats de collagène, des protéines végétales, des protéines animales et leurs mélanges.
- [Revendication 3] Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que lesdits collagènes et/ou lesdits hydrolysats de collagène présentent un poids moléculaire compris entre 50 et 300000 Da, de préférence entre 100 et 275000 Da, de préférence entre 150 et 250000 Da, de préférence entre 200 et 225000 Da, de préférence entre 250 et 200000 Da, de préférence entre 300 et 175000 Da, de préférence entre 350 et 150000 Da, de préférence entre 400 et 125000 Da, de préférence entre 450 et 100000 Da, de préférence entre 500 et 75000 Da, de préférence entre 550 et 50000 Da, de préférence entre 600 et 40000 Da, de préférence entre 650 et 30000 Da, de préférence entre 700 et 20000 Da, de préférence entre 750 et 10000 Da, de préférence entre 800 et 9000 Da, de préférence entre 850 et 8000 Da, de préférence entre 900 et 7000 Da, de préférence entre 950 et 6000 Da, de préférence entre 1000 et 5000 Da, de préférence entre 1050 et 4000 Da, de préférence entre 1100 et 3000 Da, de préférence entre 1150 et 2000 Da, de préférence entre 1200 et 1000 Da.
- [Revendication 4] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un polymère naturel ou synthétique additionnel choisi dans le groupe constitué des gommes et des fibres.
- [Revendication 5] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un agent plastifiant.
- [Revendication 6] Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit au moins un agent plastifiant est choisi dans le groupe constitué des polyols, des lipides, des lécithines, des esters de sucrose, du citrate de triéthyle, du polyéthylène glycol, du glycérol, du sébate de dibutyle, du stéarate de butyle, du monostéarate de glycérol, du phtalate diéthyle, de

- l'eau et leurs mélanges.
- [Revendication 7] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un additif choisi dans le groupe constitué des agents lubrifiants, des agents surfactants, des agents antioxydants, des agents chélatants, des agents anti-agglomérants et leurs mélanges.
- [Revendication 8] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un premier composé additionnel de type polyphénol choisi dans le groupe constitué des acides phénoliques, des stilbènes, des alcools phénoliques, des lignanes, des flavonoïdes et leurs mélanges.
- [Revendication 9] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un deuxième composé additionnel de type triterpène ou triterpénoïde comme par exemple un composé choisi parmi les acides boswelliques.
- [Revendication 10] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est conditionnée sous forme de pellets, de granulés, de flakes, de poudres, de comprimés effervescents ou non, de solutions injectables ou non, de suspensions, de gels, de pommades ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain.
- [Revendication 11] Procédé de fabrication d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes : a) une étape d'amenée simultanée ou différée dans le temps de curcumine et d'au moins une protéine naturelle ou synthétique en tant que polymère pour alimenter un extrudeur ; b) une étape de mélange, dans ledit extrudeur, de ladite curcumine et de ladite au moins une protéine naturelle ou synthétique pour former un mélange ; et c) une étape d'extrusion à chaud dudit mélange obtenu à l'étape b) dans ledit extrudeur pour obtenir un extrudat dans lequel ladite curcumine comprend au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline.
- [Revendication 12] Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il comprend une étape préalable de pré-mélange de ladite curcumine et de ladite au moins une protéine naturelle ou synthétique de telle sorte à former un pré-mélange destiné à alimenter l'extrudeur.
- [Revendication 13] Procédé selon la revendication 11 ou 12, caractérisé en ce que ladite étape d'extrusion à chaud est réalisée à une température d'extrusion

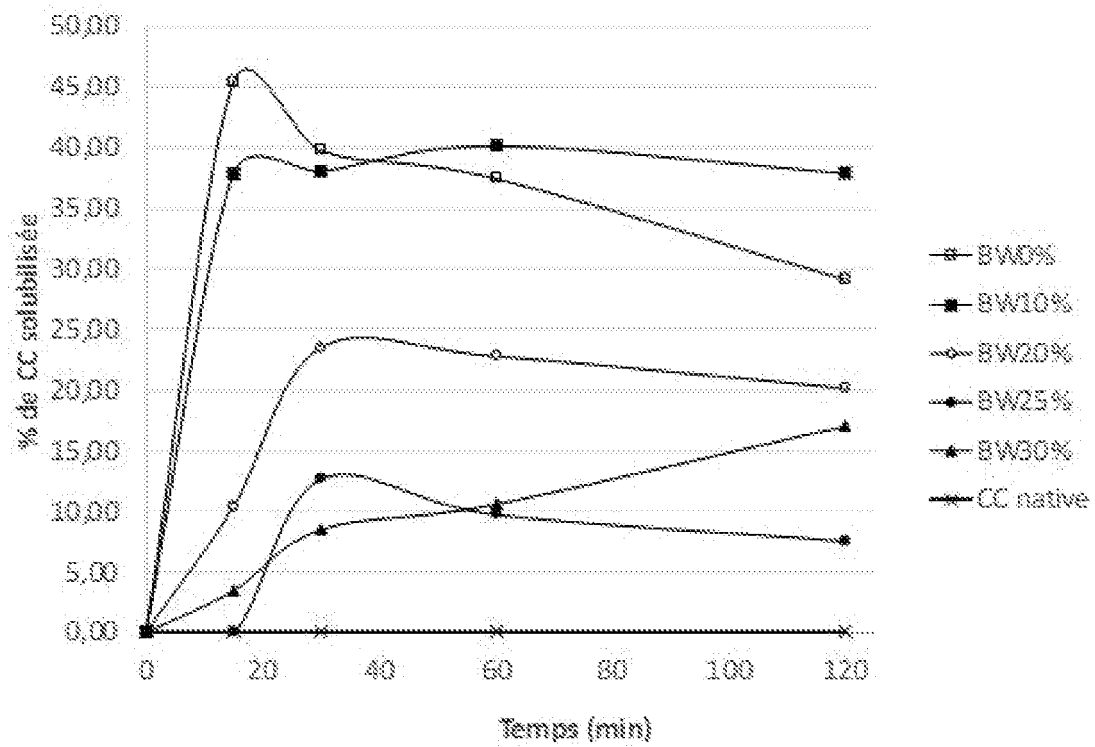
comprise entre 20 et 300°C, de préférence à une température comprise entre 40 et 270°C, préférentiellement à une température comprise entre 50 et 250°C, de préférence à une température comprise entre 60 et 230°C, plus préférentiellement à une température comprise entre 70 et 220°C, plus préférentiellement à une température comprise entre 80 et 200°C, plus préférentiellement à une température comprise entre 90 et 180°C, plus préférentiellement à une température comprise entre 100 et 170°C, plus préférentiellement à une température comprise entre 120 et 150°C.

- [Revendication 14] Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, caractérisé en ce que ladite étape d'extrusion à chaud est réalisée à une vitesse de rotation d'une vis d'extrusion comprise entre 20 et 900 tours/min, de préférence comprise entre 50 et 300 tours/min, de préférence comprise entre 100 et 250 tours/min préférentiellement égale à 100 tours/min.
- [Revendication 15] Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 14, caractérisé en ce qu'il comprend une étape additionnelle de refroidissement en sortie de l'extrudeur.
- [Revendication 16] Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 15, caractérisé en ce qu'il comprend une étape additionnelle de traitement de l'extrudat en sortie de l'extrudeur, par exemple une découpe au niveau d'un pelletiseur et/ou un broyage dudit extrudat.
- [Revendication 17] Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour utilisation dans le traitement préventif et/ou curatif, chez l'être humain et/ou chez l'animal, de pathologies en lien avec les inflammations, de pathologies en lien avec le vieillissement prématuré des cellules, de pathologies en lien avec le système cardiovasculaire, de pathologies en lien avec le système sanguin, de pathologies en lien avec le système gastro-intestinal, de pathologies en lien avec le système endocrinien, de pathologies en lien avec le système immunitaire, de pathologies en lien avec le système nerveux central, de maladies de la peau, de maladies dues à la présence de microorganismes et des cancers et dans le traitement préventif et/ou curatif du diabète.
- [Revendication 18] Composition sous forme d'un extrudat obtenu suivant le procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 16, ladite composition comprenant de la curcumine comme principe actif et au moins une protéine naturelle ou synthétique en tant que polymère, ladite curcumine comprenant au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline.

[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]

