

**(12) BREVET D'INVENTION BELGE**

(47) Date de publication : 15/07/2024

(21) Numéro de demande : BE2022/6030

(22) Date de dépôt : 16/12/2022

(62) Divisé de la demande de base :

(62) Date de dépôt demande de base :

(51) Classification internationale : A61K 31/164, A61K 9/16

(30) Données de priorité :

(73) Titulaire(s) :

**ELEONOR**  
SPRL  
1410, WATERLOO  
Belgique**TILMAN**  
SA  
5377, BAILLONVILLE  
Belgique

(72) Inventeur(s) :

**LOIRA-PASTORIZA Cristina**  
1120 BRUXELLES  
Belgique**PRIEM Fabian**  
1410 WATERLOO  
Belgique**DIERCKXSENS Yvan**  
3090 OVERIJSE  
Belgique**(54) Composition comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et son procédé de fabrication**

(57)La présente invention se rapporte à une composition comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active, à son procédé de fabrication et à son utilisation.

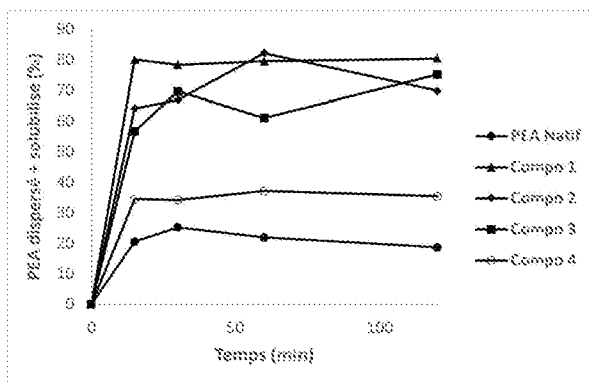
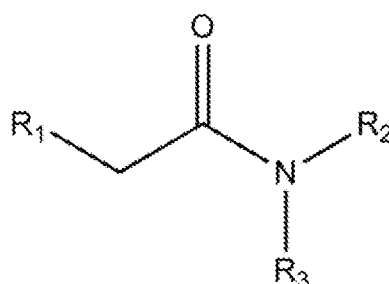


FIG. 1

**Composition comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique  
comme substance active et son procédé de fabrication**

5 La présente invention se rapporte à une composition comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active, à son procédé de fabrication et à son utilisation.

Selon l'invention, un N-alkylamide naturel ou synthétique est un composé dont la structure chimique de base est la suivante (Formule générale I) :



10

Formule générale I

dans laquelle,

15 R<sub>1</sub> représente une chaîne aliphatique saturée ou insaturée, ladite chaîne aliphatique saturée ou insaturée étant éventuellement substituée par un ou plusieurs substituants sélectionné dans le groupe constitué des groupes halo, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle, hétéroaryle, CF<sub>3</sub>, O(R<sub>12</sub>), SR<sub>12</sub>, =O, N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, NC(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)R<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>12</sub>, C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, OC(=O)R<sub>12</sub>, OC(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>O, et OC(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>O, lesdits cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle et hétéroaryle pouvant eux  
20 même être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants sélectionné dans le groupe constitué des groupes halo, CN, OR<sub>12</sub> et alkyles en C<sub>1-6</sub>; ledit groupe R<sub>12</sub> représentant un hydrogène ou une chaîne aliphatique saturée ou insaturée en C<sub>1-18</sub>.

R<sub>2</sub> représente un hydrogène, une chaîne aliphatique saturée ou insaturée, un cycloalkyle, un aryle, ou un hétéroaryle, lesdits chaîne aliphatique saturée  
25 ou insaturée, cycloalkyle, aryle, et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants sélectionné dans le groupe constitué des groupes halo, CF<sub>3</sub>, CN, OR<sub>22</sub>, =O, SR<sub>22</sub>, N(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub> et aryle; ledit groupe R<sub>22</sub> représentant un hydrogène ou une chaîne aliphatique saturée ou insaturée en C<sub>1-18</sub>; étant entendu que si R<sub>1</sub> est une chaîne aliphatique saturée ou insaturée et R<sub>2</sub> est une chaîne aliphatique saturée ou  
30 insaturée, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> peuvent former ensemble un cycle saturé ou insaturé;

R<sub>3</sub> représente un hydrogène, une chaîne aliphatique saturée ou insaturée, un cycloalkyle, un aryle, ou un hétéroaryle, ou un groupe OR<sub>32</sub>; lesdits chaîne aliphatique saturée ou insaturée, cycloalkyle, aryle, et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants sélectionné dans le groupe constitué des groupes halo, CF<sub>3</sub>, CN, OR<sub>32</sub>, =O, SR<sub>32</sub>, et N(R<sub>32</sub>)<sub>2</sub>; ledit groupe R<sub>32</sub> représentant un hydrogène ou une chaîne aliphatique saturée ou insaturée en C<sub>1-18</sub>; étant entendu que si R<sub>2</sub> est une chaîne aliphatique saturée ou insaturée et R<sub>3</sub> est une chaîne aliphatique saturée ou insaturée, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> peuvent former ensemble un cycle saturé ou insaturé.

En particulier, R<sub>1</sub> représente une chaîne aliphatique saturée ou insaturée, ladite chaîne aliphatique saturée ou insaturée étant éventuellement substituée par un ou plusieurs substituants sélectionné dans le groupe constitué des groupes halo, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle, hétéroaryle, CF<sub>3</sub>, O(R<sub>12</sub>), =O, N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, COR<sub>12</sub>, C(=O)OR<sub>12</sub>, C(=O)N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, OC(=O)R<sub>12</sub>, OC(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>O, et OC(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>O, lesdits cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle et hétéroaryle pouvant eux même être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants sélectionné dans le groupe constitué des groupes halo, alkyles en C<sub>1-4</sub>, et aryle; ledit groupe R<sub>12</sub> représentant un hydrogène ou une chaîne aliphatique saturée ou insaturée en C<sub>1-6</sub>. De préférence, R<sub>1</sub> représente une chaîne aliphatique saturée ou insaturée, ladite chaîne aliphatique saturée ou insaturée étant éventuellement substituée par un ou plusieurs substituants sélectionné dans le groupe constitué des groupes halo, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle, hétéroaryle, CF<sub>3</sub>, O(R<sub>12</sub>), et N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, lesdits hétérocyclyle, aryle et hétéroaryle pouvant eux même être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants sélectionné dans le groupe constitué des groupes halo, et alkyles en C<sub>1-4</sub>; R<sub>12</sub> représentant un hydrogène ou une chaîne aliphatique saturée ou insaturée en C<sub>1-4</sub>. Plus préférentiellement, R<sub>1</sub> représente une chaîne aliphatique saturée ou insaturée, ladite chaîne aliphatique saturée ou insaturée étant éventuellement substituée par un ou plusieurs substituants sélectionné dans le groupe constitué des groupes cycloalkyle, aryle, O(R<sub>12</sub>), et N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, lesdits cycloalkyle, R<sub>12</sub> représentant un hydrogène ou une chaîne aliphatique saturée ou insaturée en C<sub>1-4</sub>.

En particulier, R<sub>2</sub> représente un hydrogène, une chaîne aliphatique saturée ou insaturée, un cycloalkyle, un aryle, ou un hétéroaryle, lesdits chaîne aliphatique saturée ou insaturée, cycloalkyle, aryle, et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants sélectionné dans le groupe constitué des groupes halo, CF<sub>3</sub>, CN, OR<sub>22</sub>, =O, et N(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>; ledit groupe R<sub>22</sub> représentant un hydrogène ou une chaîne aliphatique saturée ou insaturée en C<sub>1-6</sub>; étant entendu que

si  $R_1$  est une chaîne aliphatique saturée ou insaturée et  $R_2$  est une chaîne aliphatique saturée,  $R_1$  et  $R_2$  peuvent former ensemble un cycle saturé ou insaturé. Préférentiellement,  $R_2$  représente un hydrogène, une chaîne aliphatique saturée, un aryle, ou un hétéroaryle, lesdits chaîne aliphatique saturée, aryle, et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants sélectionné dans le groupe constitué des groupes halo,  $CF_3$ , CN,  $OR_{22}$ , et  $N(R_{22})_2$ ; ledit groupe  $R_{22}$  représentant un hydrogène ou une chaîne aliphatique saturée ou insaturée en  $C_{1-6}$ ; étant entendu que si  $R_1$  est une chaîne aliphatique saturée ou insaturée et  $R_2$  est une chaîne aliphatique saturée ou insaturée,  $R_1$  et  $R_2$  peuvent former ensemble un cycle saturé ou insaturé.

5 Plus préférentiellement,  $R_2$  représente un hydrogène, une chaîne aliphatique saturée, un aryle, ou un hétéroaryle, lesdits chaîne aliphatique saturée, cycloalkyle, aryle, et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants sélectionné dans le groupe constitué des groupes  $OR_{22}$ , et  $N(R_{22})_2$ ; ledit groupe  $R_{22}$  représentant un hydrogène ou une chaîne aliphatique saturée ou insaturée en  $C_{1-4}$ ; étant entendu que si  $R_1$  est une chaîne aliphatique saturée ou insaturée et  $R_2$  est une chaîne aliphatique saturée ou insaturée,  $R_1$  et  $R_2$  peuvent former ensemble un cycle saturé ou insaturé.

10

15

En particulier,  $R_3$  représente un hydrogène, une chaîne aliphatique saturée ou insaturée, ou un groupe  $OR_{32}$ ; lesdites chaîne aliphatique saturée ou insaturée, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants sélectionné dans le groupe constitué des groupes halo,  $CF_3$ , CN,  $OR_{32}$ , et  $N(R_{32})_2$ ; ledit groupe  $R_{32}$  représentant un hydrogène ou une chaîne aliphatique saturée ou insaturée en  $C_{1-6}$ ; étant entendu que si  $R_2$  est une chaîne aliphatique saturée ou insaturée et  $R_3$  est une chaîne aliphatique saturée ou insaturée,  $R_2$  et  $R_3$  peuvent former ensemble un cycle saturé ou insaturé. Préférentiellement,  $R_3$  représente un hydrogène, une chaîne aliphatique saturée, ou un groupe  $OR_{32}$ ; ladite chaîne aliphatique saturée, étant éventuellement substituée par un ou plusieurs substituants sélectionné dans le groupe constitué des groupes halo,  $CF_3$ , CN,  $OR_{32}$ , et  $N(R_{32})_2$ ; ledit groupe  $R_{32}$  représentant un hydrogène ou une chaîne aliphatique saturée ou insaturée en  $C_{1-6}$ ; étant entendu que si  $R_2$  est une chaîne aliphatique saturée ou insaturée et  $R_3$  est une chaîne aliphatique saturée ou insaturée,  $R_2$  et  $R_3$  peuvent former ensemble un cycle saturé ou insaturé. Plus préférentiellement,  $R_3$  représente un hydrogène, une chaîne aliphatique saturée, ou un groupe  $OR_{32}$ ; ladite chaîne aliphatique; ledit groupe  $R_{32}$  représentant un hydrogène ou une chaîne aliphatique saturée ou insaturée en  $C_{1-4}$ ;

20

25

30

Le terme « alkyle » ou « chaîne aliphatique saturée », seul ou en combinaison est défini comme étant un radical dérivé d'un alcane comprenant, sauf indications contraires, de 1 à 22 atomes de carbone. Par exemple, un alkyle en  $C_{F-G}$  définit un radical alkyle non ramifié ou ramifié contenant de F à G atomes de carbone, par exemple un alkyle en  $C_{1-4}$  définit un alkyle non ramifié ou ramifié contenant de 1 à 4 carbones tel que par exemple, un méthyle, un éthyle, un 1-propyle, un 2-propyle, un 1-butyle, un 2-butyle, un 2-méthyl-1-propyle. Un groupe alkyle peut être ramifié ou non ramifié. Les alkyles peuvent également contenir des groupes alkyles ramifiés ou non ramifiés qui contiennent ou qui sont interrompus par une portion cycloalkyle. La chaîne alkyle ramifiée ou non ramifiée peut être liée à n'importe quelle position dans la mesure où un composé stable est obtenu.

Le terme « chaîne aliphatique insaturée », seul ou en combinaison, est défini comme étant une chaîne carbonée comprenant, sauf indications contraires, de 2 à 22 atomes de carbones et au moins une double ou triple liaison carbone, tel que par exemple, un groupe éthényle, propényle, isopropényle, butényle, cyclohexényle, cyclohexénylalkyle, éthyne, propynyle, ou butynyle. Le terme « chaîne aliphatique insaturée » inclut également des groupes alcènes ou alcynes ramifiés ou non ramifiés qui contiennent ou qui sont interrompus par une portion cycloalkyle.

Le terme « aryle », seul ou en combinaison, est défini comme étant un phényle, un naphthyle ou un antracényle qui peuvent être optionnellement substitués par au moins un groupe ou substituant. Un aryle peut être substitué de telle sorte que ledit substituant puisse être monovalent ou de telle sorte qu'il puisse être divalent pour former un système bicyclique tel que, par exemple, un benzodioxole, une benzodioxane, ou une benzimidazole.

Le terme « hétéroaryle », seul ou en combinaison, est défini comme étant une structure aromatique monocyclique comprenant de 5 à 6 atomes formant le monocycle, ou une structure aromatique bicyclique comprenant 8 à 10 atomes, lesdites structures aromatiques monocycliques ou bicycliques comprenant de 1 à 3 hétéroatomes chacun indépendamment choisi dans le groupe constitué des atomes de O, S et de N, et optionnellement substitués par 1 à 5 substituants. Les hétéroaryles incluent également les formes S- et N- oxydées, telles que les sulfinyles, les sulfonyles et les N-oxides. Le carbone ou un hétéroatome peut être le point de liaison. Dans chacune des éventualités, l'hétéroaryle peut être condensé avec un aryle pour former un système aromatique bicyclique.

Le terme « hétérocycle », seul ou en combinaison, est défini comme étant un monocycle, un bicyclic ou un tricyclic qui est saturé, partiellement insaturé ou complètement insaturé, lesdits monocycle, bicyclic ou tricyclic comprenant de 3 à 12 atomes de carbones et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi les atomes O, S, P et N. Les hétérocycles incluent également les formes S- et N- oxydées, telles que les sulfinyles, les sulfonyles et les N-oxides. Dans chacune des éventualités, l'hétérocycle peut être condensé avec un aryle pour former un système aromatique bicyclic. Un carbone ou un hétéroatome peut être le point de liaison.

Le terme « cycloalkyle », seul ou en combinaison, est défini comme étant une chaîne alkyle cyclique ou polycyclique comprenant 3 à 7 atomes de carbone.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs centres asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères.

La structure générale des N-alkylamides consiste en un composé comprenant une chaîne aliphatique en C<sub>8-18</sub> saturée ou insaturée (appelée également chaîne d'acide gras saturé ou insaturé) comprenant une fonction amide aliphatique, cyclique ou aromatique.

Au sens de la présente invention, les termes « N-alkylamide naturel ou synthétique » désignent tant les N-alkylamides d'origine naturelle et/ou végétale que les N-alkylamides de synthèse, mais aussi tous les dérivés des N-alkylamides.

Au sens de la présente invention, une substance active, un principe actif ou un ingrédient actif désigne une substance bioactive (un composé bioactif) qui entre dans la composition d'un médicament ou d'un complément alimentaire ou de toute autre forme administrable à un être vivant et qui confère à ce médicament, à ce complément alimentaire ou à toute autre forme administrable à un être vivant ses propriétés thérapeutiques ou préventives.

Selon l'invention, ledit au moins un N-alkylamide peut être notamment issu de végétaux, par exemple de végétaux appartenant aux genres *Acalipa*, *Aphelandra*, *Gomphrena*, *Asarum*, *Echinacea*, *Achillea*, *Anacyclus*, *Artemisia*, *Brassica*, *Ananas*, *Dianthus*, *Chrysanthemum*, *Leucocyclus*, *Otanthus*, *Piper*, *Capsicum*, *Acmella*, *Helianthus*, *Heliopsis*, *Salix*, *Senecio*, *Lilium*, *Aesculus*, *Persea*, *Pilocarpus*, *Zanthoxylum*, *Tribulus* ou *Spilanthes*, en particulier ledit au moins un N-alkylamide peut être issu des végétaux *Achillea millefolium*, *Achillea lanulosa*, *Achillea asiatica*, *Achillea falcata*, *Achillea grandifolia*, *Achillea latiloba*, *Achillea ligustica*, *Achillea lycaonica*, *Achillea macrophylla*, *Achillea nana*, *Achillea tormentosa*, *Artemisia*

dranculus, Echinacea purpurea, Echinacea angustifolia, Echinacea pallida, Acmella oleracea, Brassica oleracea, Capsicum annum, Capsicum pubescens, Chrysanthemum frutescens, Helianthus annum, Heliopsis helianthoides, Heliopsis longipes, Leucocyclus formosus, Piper longum, Piper nigrum, Piper selvaticum, Piper tuberculatum, Piper  
5 arboreum, Piper aduncum, Piper amalago, Piper aduncum, Spilanthes acmella, Spilanthes alba, Spilanthes callimorpha, Spilanthes ciliata ou Zanthoxylum piperitum. Cette liste est non exhaustive.

10 Selon l'invention, ledit au moins un N-alkylamide peut être notamment issu d'insectes, en particulier ledit au moins un N-alkylamide peut être issu de l'insecte *Manduca sexta*. Cette liste est non exhaustive.

15 Selon l'invention, ledit au moins un N-alkylamide peut être notamment issu de cyanobactéries, par exemple de cyanobactéries appartenant aux genres *Lyngbya*, *Moorea* ou *Oscillatoria*, en particulier ledit au moins un N-alkylamide peut être issu des cyanobactéries *Lyngbya majuscula*, *Lyngbya semiplena*, *Lyngbya sordida*, *Moorea bouillonii*, *Moorea producens*, *Oscillatoria nigroviridis*. Cette liste est non exhaustive.

20 Selon l'invention, ledit au moins un N-alkylamide peut être endogène (généralisé / synthétisé par l'organisme humain), comme par exemple l'anandamide ou le palmitoylethanolamide.

20 Selon l'invention, ledit au moins un N-alkylamide peut être synthétique, comme par exemple l'acide 2-nonanoïque [2-(4-hydroxy-phényl)-éthyl]-amide.

25 Il est reconnu que les N-alkylamides naturels ou synthétiques sont des composés très peu voire totalement insolubles dans l'eau dans laquelle ils ne se dispersent d'ailleurs que faiblement ou pas du tout, ces composés présentant dès lors de très faibles biodisponibilités.

30 Pourtant, malgré leur faible biodisponibilité/bioaccessibilité (c'est-à-dire malgré la faible fraction de la dose administrée qui atteint effectivement la circulation sanguine sous forme inchangée) mais aussi malgré leur faible solubilité et/ou malgré leur faible dispersion notamment dans le milieu intestinal, les effets positifs des N-alkylamides naturels ou synthétiques sur diverses pathologies en font des molécules d'intérêt en vue d'une administration à l'être humain et/ou pour un usage vétérinaire.

35 Malheureusement, il apparait que les formulations/compositions actuelles comprenant des N-alkylamides naturels ou synthétiques sont peu appropriées en raison de leur trop faible voire de leur non-solubilité et/ou en raison de leur trop faible voire de leur non dispersion en phase aqueuse et/ou en raison du

faible relargage de ces composés au départ de ces formulations/compositions, ce qui se traduit finalement par une faible biodisponibilité/bioaccessibilité de ces molécules d'intérêt. Notons qu'il apparait aussi que les procédés actuels de fabrication de ces formulations sont contraignants et difficiles à mettre en œuvre.

5                    Par les termes « dispersion en phase aqueuse (en milieu aqueux) », il est entendu, au sens de la présente invention, un système composé de deux phases dans lequel l'une des deux phases, appelée phase dispersée, est finement répartie dans l'autre, appelée phase dispersante. Cette dispersion peut être moléculaire (solution), colloïdale (dispersion de particules submicroniques) ou plus  
10 grossière (dispersion de particules supérieures au  $\mu\text{m}$ ). Plus particulièrement, selon l'invention, les termes « dispersion en phase aqueuse » désignent les suspensions, constituées d'une phase solide dispersée dans une phase aqueuse (liquide).

                    Au sens de la présente invention, le terme « solubilité », désigne la capacité d'une substance, appelée soluté, à se dissoudre dans une autre substance,  
15 appelée solvant, pour former un mélange homogène appelé solution.

                    L'invention a pour but de pallier les inconvénients de l'état de la technique en procurant (1) une composition comprenant au moins N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active dont la solubilité et/ou la dispersion en phase aqueuse (milieu aqueux) est augmentée de telle sorte que la biodisponibilité de ces  
20 composés 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 ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active soit présent et réparti de façon homogène dans la composition finale obtenue.

25                    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 et/ou de dispersion dudit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et qui conserve ses propriétés en termes de taux de relargage de ce composé au cours du temps au départ d'une composition (formulation) selon l'invention, ceci en  
30 particulier en phase aqueuse et plus particulièrement dans le milieu intestinal.

                    Pour résoudre au moins partiellement ces problèmes, il est prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel,  
35 en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration

à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants :

5 les alginates, les amidons, les amidons prégélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme

10 d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le

15 rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges.

Préférentiellement, selon l'invention, ledit extrudat thermoformé est

20 friable / cassant. En d'autres termes, préférentiellement, selon l'invention, ladite composition se présente sous forme d'un extrudat thermoformé friable / cassant.

Par les termes « extrudat thermoformé friable / cassant », il est entendu, au sens de la présente invention, un extrudat qui se désagrège facilement, qui peut être réduit facilement en poudre et/ou en de petits fragments/morceaux.

25 Par le terme « support », il est entendu, au sens de la présente invention, un composé ou une molécule, en particulier un composé ou une molécule qui permet la dispersion / la solubilisation / l'intégration en son sein de l'actif (le N-alkylamide) de telle sorte à former un mélange / une dispersion homogène.

Par les termes « support d'origine naturelle », il est entendu, au sens de

30 la présente invention, un support non synthétique, c'est-à-dire un support qui se trouve originellement dans la Nature et pouvant subir ou non des modifications d'ordre physique ou chimique comme par exemple par chauffage, par fermentation ou encore par hydrolyse.

Par les termes « support non synthétique », il est entendu, au sens de

35 la présente invention, un support d'origine naturelle, c'est-à-dire un support qui se trouve

originellement dans la Nature et pouvant subir ou non des modifications d'ordre physique ou chimique comme par exemple par chauffage, par fermentation ou encore par hydrolyse.

5                   Avantageusement, selon l'invention, ledit au moins un support d'origine naturelle ou non synthétique est un support thermoplastique, c'est-à-dire un support d'origine naturelle ou non synthétique ayant la propriété de se ramollir lorsqu'il est chauffé suffisamment, mais qui, se refroidissant, redevient dur, friable / cassant.

                    Avantageusement, selon l'invention, ledit support d'origine naturelle peut être un polymère, en particulier un polymère thermoplastique.

10                   Avantageusement, selon invention, le terme « support » désigne les molécules / composés de type polymère (par exemple les polysaccharides) ou non (par exemples les acides aminés).

                    Selon un mode de réalisation, il est donc prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins un acide aminé, un peptide et/ou un polypeptide en tant que support d'origine naturelle.

20                   Avantageusement, selon l'invention, ledit au moins un acide aminé est choisi dans le groupe constitué des acides aminés suivants : acide aspartique, acide cystéique, acide muramique, acide pyroglutamique, alanine, arginine, asparagine, aspartate, citrulline, cystéine, glutamate, glutamine, glycine, histidine, homocystéine, homosérine, hydroxyproline, isovaline, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, 25                   methylalanine, norleucine, norvaline, ornithine, phénylalanine, proline, sarcosine, sérine, thréonine, tryptophane, tyrosine, valine, leurs dérivés et leurs mélanges.

                    A titre d'exemple, parmi les peptides et les polypeptides, peuvent être mentionnés l'aspartame, la carnosine, les peptides de collagène, les hydrolysats de protéines, leurs dérivés et leurs mélanges. Cette liste est non exhaustive.

30                   Selon un mode de réalisation, il est donc prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain,

comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins une protéine en tant que support d'origine naturelle.

Au sens de la présente invention, le terme « protéine » désigne tant les protéines animales hydrolysées ou non que les protéines végétales hydrolysées ou non.

5           Avantageusement, selon l'invention, ladite au moins une protéine hydrolysée ou non est choisie dans le groupe constitué des protéines suivantes : les caséines, les glycoprotéines, les collagènes, les hydrolysats de collagènes, les gélatines, les protéines de pois, les protéines de soja, les protéines de blé, les protéines de citrouille, les protéines de noix, les protéines de riz, les protéines de noisette, les  
10 protéines de lait, les protéines de petit pois, les protéines de lentilles, les protéines d'amandes, les protéines de pistaches, les protéines de chia, les protéines de chanvre, les protéines de lin, les protéines de courge, les protéines de sésame, les protéines de pavot, les protéines de lupin, les protéines de tournesol, les protéines d'avoine, les protéines de millet, les protéines d'orge, les protéines de seigle, leurs dérivés et leurs  
15 mélanges.

          Selon un mode de réalisation, il est donc prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute  
20 autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins un saccharide choisi dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons prégélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC),  
25 le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la  
30 gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le  
35 sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges en tant que support d'origine naturelle.

Selon l'invention, ledit au moins un saccharide est choisi dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamnose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges.

A titre d'exemple, en ce qui concerne les alginates, peuvent être mentionnés l'alginate de calcium, l'alginate de sodium et l'alginate d'ammonium.

Au sens de la présente invention, le terme « saccharide » regroupe les monosaccharides, les oligosaccharides et les polysaccharides.

A titre d'exemple, parmi les fibres solubles ou insolubles peuvent être mentionnées les fibres de Konjac, les fibres d'acacia, les fibres d'inuline ou encore les fibres d'arabinoxylane. Cette liste est non exhaustive.

Selon un mode de réalisation, il est également prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins une dextrine en tant que support d'origine naturelle.

A titre d'exemple, parmi les dextrines, peuvent être mentionnés les dextrines de pois, les dextrines de pomme de terre, les dextrines de maïs, leurs dérivés et leurs mélanges. Cette liste est non exhaustive.

Selon un mode de réalisation, il est également prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution

injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins une cyclodextrine en tant que support d'origine naturelle.

5                   A titre d'exemple, parmi les cyclodextrines, peuvent être mentionnés l' $\alpha$ -cyclodextrine, la  $\beta$ -cyclodextrine, la  $\gamma$ -cyclodextrine, leurs dérivés et leurs mélanges. Cette liste est non exhaustive.

                    Selon un mode de réalisation, il est également prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en  
10    pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins un hyaluronate en tant que support d'origine naturelle.

15                   A titre d'exemple, parmi les hyaluronates, peuvent être mentionnés l'acide hyaluronique, l'hyaluronate de sodium, leurs dérivés et leurs mélanges. Cette liste est non exhaustive.

                    Selon un mode de réalisation, il est également prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en  
20    pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins une carraghénane en tant que support d'origine naturelle.

25                   A titre d'exemple, parmi les carraghénanes, peuvent être mentionnés la  $\kappa$ -carraghénane, la  $\iota$ -carraghénane, la  $\lambda$ -carraghénane, leurs dérivés et leurs mélanges. Cette liste est non exhaustive.

                    Selon un mode de réalisation, il est également prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en  
30    pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins un amidon en tant que support d'origine naturelle.

A titre d'exemple, parmi les amidons peuvent être mentionnés l'amidon de maïs, l'amidon de pomme de terre, l'amidon de riz, l'amidon de blé, l'amidon de sarrasin, l'amidon de châtaigne, l'amidon de patate douce ou encore l'amidon de manioc. Cette liste est non exhaustive.

5                    Selon un mode de réalisation, il est donc prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute  
10                    autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins un lipide en tant que support d'origine naturelle.

                         Avantageusement, selon l'invention, ledit au moins un lipide est choisi dans le groupe constitué des lipides suivants : les lécithines, les cires d'abeille, la cire de candelilla, la cire de son de riz, la cire de carnauba, les huiles animales ou végétales,  
15                    les huiles animales ou végétales hydrogénées, les phospholipides, les céramides, les esters d'acide gras, leurs dérivés et leurs mélanges.

                         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.

20                    Par les termes « extrudat thermoformé », il est entendu, au sens de la présente invention, une matière qui sort d'un appareillage, en particulier qui sort d'une extrudeuse, dans lequel elle a subi une transformation par l'effet de la chaleur, éventuellement par l'effet combiné de la chaleur et de forces de cisaillement d'une vis sans fin. Une telle transformation par l'effet de la chaleur, éventuellement par l'effet  
25                    combiné de la chaleur et de forces de cisaillement d'une vis sans fin, peut être obtenue avec la technique de l'extrusion à chaud (HME ou Hot Melt Extrusion).

                         Un extrudat thermoformé selon l'invention peut donc être obtenu selon la technique d'extrusion à chaud qui permet de réaliser la dispersion moléculaire d'un actif (substance active) au sein d'un support (par exemple au sein d'un polymère / d'une  
30                    matrice polymérique) pour former des dispersions solides, l'actif et/ou le support mis en œuvre subissant un changement d'état de la matière. L'actif et/ou le support passe donc d'un premier état de la matière à un second état de la matière, lequel second état de la matière impliquant que ledit actif et/ou ledit support se présente au moins partiellement sous forme amorphe. Cette dispersion solide et ce changement d'état de la matière sont  
35                    possibles grâce à un apport de chaleur et éventuellement grâce à la contrainte appliquée

par le mouvement des vis sans fin sur la matière dans un extrudeur. Préférentiellement, l'extrusion à chaud donne lieu, en sortie, à la formation d'un extrudat thermoformé, en particulier à la formation d'un extrudat thermoformé friable / cassant, sous forme d'un jonc qui peut alors notamment être pelletisé ou broyé.

5 En particulier, un extrudat thermoformé selon l'invention est un extrudat dans lequel un N-alkylamide comme substance active et/ou au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des  
10 saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons prégélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la  
15 gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamnose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le  
20 saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges, a/ont été fondu(s) pour donner lieu à une dispersion solide consistant en une structure vitreuse comprenant un mélange moléculaire dudit N-alkylamide comme substance active et dudit au moins un support  
25 d'origine naturelle de telle sorte que ledit N-alkylamide comme substance active est dispersé au sein dudit au moins un support d'origine naturelle.

Par les termes « structure vitreuse », il est entendu, au sens de la présente invention, une structure comprenant / étant formée par un mélange moléculaire d'au moins deux composés / molécules, au moins l'un de ces deux composés /  
30 molécules se présentant au moins partiellement sous une forme non cristalline, en particulier se présentant au moins partiellement sous forme amorphe. En particulier, dans le cadre de la présente invention, une telle structure vitreuse est obtenue par un changement d'état de la matière comprenant le principe actif / la substance active (le N-alkylamide) et/ou le support mis en oeuvre, lequel changement d'état de la matière est

obtenu par extrusion à chaud, la matière étant soumise à un chauffage et subissant une fonte.

Par les termes « dispersion solide », il est entendu, au sens de la présente invention, un mélange / un système d'au moins deux composés/molécules, au moins l'un de ces deux composés / molécules se présentant au moins partiellement sous une forme non cristalline, en particulier se présentant au moins partiellement sous forme amorphe.

En particulier, une « dispersion solide » consiste en une dispersion moléculaire d'un principe actif / d'une substance active au moins partiellement sous forme amorphe au sein d'un support, par exemple au sein d'une matrice polymérique.

En particulier, un extrudat thermoformé selon l'invention, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, est un extrudat dans lequel le principe actif / la substance active (ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique) et/ou ledit au moins un support est/sont fondu(s).

En particulier, la composition selon l'invention, plus particulièrement la composition sous forme d'un extrudat thermoformé selon l'invention, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, est une dispersion solide dans laquelle ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active est dispersé dans ledit au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons prégélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrans, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la

chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamnose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, 5 leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges.

Selon un mode de réalisation, il est donc prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute 10 autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins un acide aminé, un peptide et/ou au moins un polypeptide en tant que support d'origine naturelle, ladite composition étant une dispersion solide dans laquelle ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active est 15 dispersé dans ledit au moins un acide aminé, ledit au moins un peptide et/ou ledit au moins un polypeptide en tant que support d'origine naturelle, lequel support d'origine naturelle est/a été fondu.

Selon un mode de réalisation, il est donc prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute 20 autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins une protéine en tant que support d'origine naturelle, ladite composition étant 25 une dispersion solide dans laquelle ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active est dispersé dans ladite au moins une protéine en tant que support d'origine naturelle, lequel support d'origine naturelle est/a été fondu.

Selon un mode de réalisation, il est donc prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute 30 autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins un saccharide choisi dans le groupe constitué des saccharides suivants : 35 les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres

solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrans, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges en tant que support d'origine naturelle, ladite composition étant une dispersion solide dans laquelle ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active est dispersé dans ledit au moins un saccharide choisi dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons prégélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrans, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges en tant que support d'origine naturelle, lequel support d'origine naturelle est/a été fondu.

Selon un mode de réalisation, il est donc prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active

et au moins une dextrine en tant que support d'origine naturelle, ladite composition étant une dispersion solide dans laquelle ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active est dispersé dans ladite au moins une dextrine en tant que support d'origine naturelle, lequel support d'origine naturelle est/a été fondu.

5                    Selon un mode de réalisation, il est donc prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute  
10                    autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins une cyclodextrine en tant que support d'origine naturelle, ladite composition étant une dispersion solide dans laquelle ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active est dispersé dans ladite au moins une cyclodextrine en tant que support d'origine naturelle, lequel support d'origine naturelle  
15                    est/a été fondu.

                      Selon un mode de réalisation, il est donc prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute  
20                    autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins un hyaluronate en tant que support d'origine naturelle, ladite composition étant une dispersion solide dans laquelle ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active est dispersé dans ledit au moins un hyaluronate  
25                    en tant que support d'origine naturelle, lequel support d'origine naturelle est/a été fondu.

                      Selon un mode de réalisation, il est donc prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute  
30                    autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins une carraghénane en tant que support d'origine naturelle, ladite composition étant une dispersion solide dans laquelle ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active est dispersé dans ladite au moins une

carraghénane en tant que support d'origine naturelle, lequel support d'origine naturelle est/a été fondu.

5 Selon un mode de réalisation, il est donc prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins un amidon naturel ou modifié et/ou au moins un amidon naturel ou  
10 pré-gélatinisé en tant que support d'origine naturelle, ladite composition étant une dispersion solide dans laquelle ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active est dispersé dans ledit au moins un amidon naturel ou modifié et/ou dans ledit au moins un amidon naturel ou pré-gélatinisé en tant que support d'origine naturelle, lequel support d'origine naturelle est/a été fondu.

15 Selon un mode de réalisation, il est donc prévu suivant l'invention, une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins un lipide en tant que support d'origine naturelle, ladite composition étant  
20 une dispersion solide dans laquelle ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active est dispersé dans ledit au moins un lipide en tant que support d'origine naturelle, lequel support d'origine naturelle est/a été fondu.

25 Un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, selon l'invention est avantageusement obtenu par thermoformage à chaud, en particulier par  
30 thermoformage à chaud par la technique d'extrusion à chaud. Avantageusement, selon l'invention, le thermoformage à chaud concerne donc plus particulièrement la technique de l'extrusion à chaud.

Avantageusement, selon l'invention, l'extrusion à chaud fait que l'actif (le N-alkylamide) et le support d'origine naturelle sont (de préférence simultanément)  
35 mélangés, chauffés, fondus, homogénéisés et extrudés. Un mélange intense et une

agitation forcée notamment par les vis sans fin pendant le procédé d'extrusion à chaud cause la désagrégation des particules d'actif dans le support d'origine naturelle fondu donnant lieu à une dispersion solide. La matière (actif + support d'origine naturelle) se trouve finalement dans un « glassy state » ou « glassy structure » ou état vitreux et se comporte comme un solide friable / cassant, mais sans une structure totalement cristalline et ayant un faible arrangement.

Préférentiellement, il est donc prévu selon l'invention une composition obtenue par thermoformage à chaud sous forme d'un extrudat thermoformé, en particulier sous forme d'un extrudat thermoformé friable / cassant, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, obtenu par thermoformage à chaud, en particulier obtenu par extrusion à chaud, ladite composition comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges.

Un extrudat thermoformé selon l'invention, en particulier un extrudat thermoformé friable / cassant selon l'invention, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre

forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, peut donc être obtenu selon la technique d'extrusion à chaud qui permet de réaliser la dispersion moléculaire d'un actif (substance active) au sein d'un support, en particulier au sein d'une matrice polymérique (au sein d'un polymère), pour former des dispersions  
5 solides. Cette dispersion solide est possible grâce à un apport de chaleur et éventuellement grâce à la contrainte appliquée par le mouvement des vis sans fin sur la matière dans un extrudeur. En final, généralement, l'extrusion à chaud donne lieu, en sortie, à la formation d'un extrudat thermoformé friable / cassant sous forme d'un jonc qui peut alors notamment être pelletisé ou broyé.

10 La technique d'extrusion à chaud peut être réalisée sans apport d'une phase liquide mais repose sur un apport de chaleur (chauffage) pour assurer une transformation de la matière (changement d'état de la matière) par thermoformage. La technique d'extrusion à chaud donne lieu à une transformation de la matière (changement d'état de la matière), en particulier à une structure vitreuse (« glassy  
15 structure ») obtenue 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 mais ayant subis une transformation par thermoformage.

20 Selon l'invention, de préférence, ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active comprend au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline.

Par les termes « comprend au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline », il est entendu, au sens de la présente invention, que ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance  
25 active peut soit comprendre 100% en masse d'une phase amorphe, soit qu'il 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 ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance  
30 active (1) totalement sous forme amorphe ou (2) partiellement sous forme (phase) amorphe et partiellement sous forme (phase) cristalline.

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.

Dans le cadre de la présente invention, une analyse par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) qui est bien connue de l'homme de métier peut être utilisée afin de mesurer la différence d'échange de chaleur entre une référence et un produit étudié. Cette technique permet de déterminer les températures de fusion, les températures de cristallisation ou les températures de transitions de phase mais aussi les enthalpies de réaction. En particulier, une telle analyse permet d'obtenir des courbes où la présence d'un pic endothermique (absorption de la chaleur) montre la fusion de l'échantillon analysé. Un pic de fusion indique la présence d'une forme cristalline dans l'échantillon. Au contraire, lorsque le pic de fusion n'est pas présent, le matériel est à l'état amorphe.

La composition selon l'invention se présente donc de préférence sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, dans lequel ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active comprend au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline, laquelle ou lesquelles phases(s) est/sont dispersée(s) au sein d'au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrans, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamnose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges

Il a été déterminé, dans le cadre de la présente invention, qu'une telle composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute  
5 autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons  
10 pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la  
15 gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le  
20 mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges, présente une solubilité et/ou une dispersion en phase aqueuse (milieu aqueux) nettement supérieure dudit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance  
25 active. Par ailleurs, il a été montré qu'une telle composition selon l'invention présente une biodisponibilité / bioaccessibilité significativement augmentée dudit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active par rapport aux biodisponibilités / bioaccessibilités observées pour les compositions actuelles comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique.

30 Selon l'invention, le principe actif / la substance active, c'est-à-dire ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique est dispersé / réparti / distribué de manière homogène au sein d'au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates,  
35 les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou

insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme  
5 d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le  
10 rhamnose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges, le principe actif et/ou ledit au moins un support d'origine naturelle étant fondu(s) lors du procédé de fabrication par thermoformage mis en œuvre selon  
15 l'invention et décrit plus loin.

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 et/ou de dispersion en phase aqueuse (milieu aqueux) dudit au moins un N-  
20 alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et en termes de taux de relargage de ce composé au cours du temps au départ d'une composition / formulation selon l'invention, ceci en particulier en phase aqueuse.

Avantageusement, selon l'invention, ledit extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé  
25 effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprend un mélange thermoformé d'au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et d'au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des  
30 polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le  
35 pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de

guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le

5 kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges.

10 Alternativement, selon l'invention, ledit extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, est constitué d'un mélange thermoformé d'au moins

15 un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et d'au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons prégélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les

20 carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la

25 gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le

30 tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges.

Il est donc prévu selon l'invention un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel,

35 en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration

à un animal ou à un être humain, obtenu par thermoformage à chaud, en particulier obtenu par extrusion à chaud, ledit extrudat thermoformé comprenant un mélange thermoformé d'au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et d'au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des

5 acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine,

10 l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la

15 chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamnose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges.

20 Par les termes « mélange thermoformé », il est entendu, au sens de la présente invention, un mélange qui sort d'un appareillage, en particulier qui sort d'une extrudeuse, dans lequel il a subi une transformation par l'effet de la chaleur, éventuellement par l'effet combiné de la chaleur et de forces de cisaillement d'une vis sans fin. Une telle transformation par l'effet de la chaleur, éventuellement par l'effet

25 combiné de la chaleur et de forces de cisaillement d'une vis sans fin, peut être obtenue avec la technique de l'extrusion à chaud (HME).

En particulier, un mélange thermoformé selon l'invention est un mélange dans lequel le principe actif / la substance active (ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique) et/ou ledit au moins un support d'origine naturelle

30 est/sont fondu(s) / a été/ont été fondu(s).

Un mélange thermoformé selon l'invention peut donc être obtenu selon la technique d'extrusion à chaud qui permet de réaliser la dispersion moléculaire d'un actif (substance active) au sein d'un support d'origine naturelle, par exemple au sein d'une matrice polymérique (au sein d'un polymère) pour former des dispersions solides,

35 l'actif et/ou le support d'origine naturelle mis en œuvre subissant un changement d'état

de la matière. L'actif et/ou le support d'origine naturelle passe donc d'un premier état de la matière à un second état de la matière, lequel second état de la matière impliquant que ledit actif et/ou ledit support d'origine naturelle se présente au moins partiellement sous forme amorphe.

5                   Préférentiellement, selon l'invention, le dit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active comprend une première phase amorphe.

                    Avantageusement, selon l'invention, ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active comprend majoritairement au moins  
10                   une première phase amorphe.

                    De préférence, selon l'invention, ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active comprend entre 51 et 100% en masse d'une phase amorphe et entre 0 et 49% d'une phase cristalline.

                    Par les termes « majoritairement au moins une première phase  
15                   amorphe », il est donc entendu, au sens de la présente invention, que ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active comprend entre 50 et 100% en masse d'une phase amorphe et entre 0 et 50% d'une phase cristalline, plus particulièrement que ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active comprend entre 51 et 100% en masse d'une phase amorphe et entre  
20                   0 et 49% d'une phase cristalline.

                    De préférence, selon l'invention, ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active est choisi dans le groupe constitué des composés suivants : anandamide, affinine, aphélandrine, palmitoyléthanolamide, oléoyléthanolamide, N-lynoléyléthanolamine, oléamide, piperine, isopiperine,  
25                   piperlonguminine  $\alpha,\beta$ -dihydropiperine, dihydropiperlonguminine, déhydropiperonaline, retrofractamide A , capsaïcine, pipericide, pipérovatine, guinésine, pipernonaline, méthylambulline, méthylgerambulline, sakambulline, rétrofractamide C, fagaramide,  $\alpha,$   
 $\beta,$   $\epsilon,$   $\gamma$ -sanshool, spilanthol, semiplenamides A-G, sérinolamide A, anacycline, péllitorine, cinnamamide, hydroxycinnamanide, lignananmides, arboréumine, acide undéca-2E,4Z-  
30                   diène-8,10-diynoïque isobutylamide, acide undéca-2Z,4E-diène-8,10-diynoïque isobutylamide, acide undéca-2E-ène-8,10-diynoïque isobutylamide, acide undéca-2E,4Z-diène-8,10-diynoïque 2-méthylbutylamide, acide undéca-2Z,4E-diène-8,10-diynoïque 2-méthylbutylamide, acide dodéca-2Z,4E-diène-8,10-diynoïque isobutylamide, acide dodéca-2E,4Z-diène-8,10-diynoïque isobutylamide, acide dodéca-  
35                   2E,4E,10E-triène-8-ynoïque isobutylamide, acide dodéca-2E-ène-8,10-diynoïque

isobutylamide, acide dodéca-2E,4E,8Z,10E-tetraénoïque isobutylamide, acide dodéca-2E,4E, 8Z,10Z-tetraénoïque isobutylamide, acide dodéca-2E,4E, 8E,10Z-tetraénoïque isobutylamide, acide dodéca-2E,4E,8Z-triénoïque isobutylamide, acide dodéca-2E,4E-diénoïque isobutylamide, acide tridéca-2E,7Z-diène-8,10-diynoïque isobutylamide, 5 acide dodéca-2E,4Z-diène-8,10-diynoïque 2-méthylbutylamide, acide dodéca-2,4,8,10-tetraénoïque 2-méthylbutylamide, zanthosinamide, zanthosimuline, leurs dérivés et de leurs mélanges.

A titre d'exemple, lorsque ladite au moins une protéine est du collagène ou de la gélatine, il peut s'agir de collagène ou de gélatine d'origine animale (poisson, 10 porc, bœuf, ...).

En particulier et avantageusement selon l'invention, lesdits hydrolysats de collagène sont des hydrolysats de collagène n'ayant pas / ne présentant pas la capacité de gélifier, c'est-à-dire des hydrolysats de collagène non gélifiants.

Le terme « protéine » désigne une macromolécule constituée de 15 différents acides aminés qui sont liés entre eux. La protéine est l'élément le plus commun et l'unité moléculaire de base de tout être vivant. Les protéines sont caractérisées par la longueur de leur chaîne moléculaire.

Le terme « acide aminé » désigne un acide carboxylique qui possède également un groupe fonctionnel amine et le terme « peptide » désigne un polymère 20 d'acides-aminés.

Le terme « collagène » désigne une protéine composée de trois chaînes alpha polypeptidiques associées. Ces chaînes sont reliées par des liaisons hydrogène entre l'hydroxylysine et l'hydroxyproline et des liaisons covalentes.

Le terme « gélatine » désigne du collagène qui a été modifié, les 25 chaînes moléculaires restant de préférence suffisamment longues pour assurer les propriétés fonctionnelles recherchées avec la gélatine (viscosité, tenue de la gelée).

Les termes « peptides de collagène » désignent de petits groupements ordonnés d'acides aminés issus de la fragmentation de la molécule de collagène. En fonction de la technique d'hydrolyse utilisée, ces groupements sont 30 plus ou moins importants et plus ou moins actifs.

Les termes « collagène hydrolysé » indiquent que le collagène a été hydrolysé, notamment pour le rendre plus assimilable.

Préférentiellement, selon l'invention, lesdits collagènes et/ou lesdits hydrolysats de collagène et/ou lesdites gélatines présentent un poids moléculaire 35 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.

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

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.

5 Suivant un mode de réalisation selon l'invention, lorsque ladite au moins une protéine 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.

Suivant un mode de réalisation selon l'invention, lorsque ladite au moins une protéine 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.

10 Suivant un mode de réalisation selon l'invention, lorsque ladite au moins une protéine 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.

15 Suivant un mode de réalisation selon l'invention, lorsque ladite au moins une protéine 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.

20 Suivant un mode de réalisation selon l'invention, lorsque ladite au moins une protéine 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.

25 Suivant un mode de réalisation selon l'invention, lorsque ladite au moins une protéine 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.

30 Selon un mode de réalisation, la composition suivant l'invention comprend en outre au moins un support naturel ou synthétique additionnel, par exemple de l'acétate de polyvinyle, du polyvinylpyrrolidone (PVP), de l'acétate de polyvinylpyrrolidone-co-vinyle, de l'acétate de polyéthylène-co-vinyle, de l'acétate co-méthacrylique d'acide polyvinyle, du polyéthylène oxide, du polylactide-co-glycolide, de l'alcool polyvinylique, du polycarbophile, de la polycaprolactone, du copolymère d'éthylène-vinyle, leurs dérivés et leurs mélanges.

35 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 dudit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et du support d'origine naturelle peuvent être utilisées afin de garantir tout de même une fonte de ces deux composés et la dispersion / répartition / distribution dudit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active au sein du support d'origine naturelle.

5  
Préférentiellement, selon l'invention, ledit agent plastifiant est choisi dans le groupe constitué des polyols, des lipides, des lécithines, des esters de sucrose, de l'eau, du citrate de triéthyle, du polyéthylène glycol, du glycérol, du sébate de dibutyle, du stéarate de butyle, du monostéarate de glycérol, du sodium dodécylsulphate, du phtalate diéthyle, de leurs dérivés et de leurs mélanges.

10  
Selon l'invention, les agents plastifiants préférés sont le glycérol, l'eau, le polyéthylène glycol, le citrate de triéthyle, les lécithines, les polyols et les esters de sucrose

Avantageusement, selon l'invention, ledit au moins un N-alkylamide est présent à raison de 1% à 80% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence à raison de 10% à 60% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence à raison de 15% à 50% en poids par rapport au poids total de la composition, préférentiellement à raison de 20% à 40% en poids par rapport au poids total de la composition.

20  
Préférentiellement, selon l'invention, ledit au moins un N-alkylamide est présent à raison de 20% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 25% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 30% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 35% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 40% en poids par rapport au poids total de la composition.

25  
De préférence, selon l'invention, ledit au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, 30 l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la 35 gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou

anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le 5 saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges, est présent à raison de 5% à 90% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence à raison de 15% à 85% en poids par rapport au poids total de la composition, préférentiellement à raison de 20% 10 à 80% en poids par rapport au poids total de la composition, plus préférentiellement à raison de 50% à 75% en poids par rapport au poids total de la composition.

Avantageusement, selon l'invention, ledit au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des 15 saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de 20 guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le 25 kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges, est présent à raison de 5% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 10% en poids par rapport au 30 poids total de la composition, ou à raison de 15% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 20% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 25% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 30% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 35% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 40% en poids par 35 rapport au poids total de la composition, ou à raison de 45% en poids par rapport au

5 poids total de la composition, ou à raison de 50% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 55% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 60% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 65% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 70% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 75% en poids par rapport au poids total de la composition.

Lorsqu'il s'agit d'un mélange de deux supports selon l'invention, le ratio entre ces deux supports est préférentiellement de l'ordre de 10:90 ou de l'ordre de 20:80 ou de l'ordre de 30:70 ou de l'ordre de 40:60 ou de l'ordre de 50:50.

10 Avantageusement, selon l'invention, ledit au moins un agent plastifiant est présent à raison de 1% à 30% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence à raison de 10% à 25% en poids par rapport au poids total de la composition, préférentiellement à raison de 15% à 20% en poids par rapport au poids total de la composition.

15 Avantageusement, selon l'invention, ledit au moins un agent plastifiant est présent à raison de 5% en poids par rapport au poids total de la composition, ou à raison de 10% en poids par rapport au poids total de la composition, à raison de 15% en poids par rapport au poids total de la composition, à raison de 20% en poids par rapport au poids total de la composition, à raison de 25% en poids par rapport au poids total de la composition, à raison de 30% en poids par rapport au poids total de la composition.

20 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, de leurs dérivés et de leurs mélanges.

25 A titre d'exemple, peuvent être utilisés, seuls ou en mélange, en tant qu'agents lubrifiants dans une composition selon l'invention les composés suivants : le dibéhénate de glycérol, le talc, la silice, l'acide stéarique, l'acide borique, 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.

30 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.

A titre d'exemple, peuvent être utilisés, seuls ou en mélange, en tant qu'agents antioxydants et/ou agents chélatants dans une composition selon l'invention  
5 les composés suivants : l'hydroxytoluène butylé, l'hydroxyanisole butylé, l'EDTA, l'acide citrique, l'acide ascorbique et la vitamine E.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend en outre au moins un composé additionnel de type polyphénol choisi dans le groupe constitué des acides phénoliques, des stilbènes, des alcools phénoliques, des lignanes, des  
10 flavonoïdes, de leurs dérivés et de 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.

15 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 (curcumine, acide coumarique, acide caféique, acide férulique, ...).

A titre d'exemple, au sens de la présente invention, peuvent être cités  
20 en tant que stilbènes, le resvératrol, le sirtinol, le picéatannol ou encore la polydatine.

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, tangéretine, wogonine,  
25 aminogénistéine, ...), les flavanones (bavachine, 8-isopenténylnaringénine, isoxanthohumole, naringénine, eriodictyole, hespéretine, silybine, taxifoline, ...), les isoflavones (génistéine, daidzéine, daidzine, formonétine, génistine, néobavaisoflavone, puéranine, ...) et les flavanols (cathéchines, gallocatéchine, épigallocatechinégallate,  
30 ...).

Selon l'invention, ledit au moins un principe actif additionnel de type polyphénol constitue un inhibiteur/modulateur des pompes à efflux dont la P-gp.

Préférentiellement, la composition selon l'invention comprend en outre au moins un inhibiteur et/ou un modulateur de l'activité de la P-gp.

De préférence, la composition selon l'invention est conditionnée sous forme de pellets, de flakes, de granulés, 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.

D'autres formes de réalisation d'une composition suivant l'invention sont indiquées dans les revendications annexées.

L'invention a aussi pour objet un procédé de fabrication, en particulier un procédé de fabrication par thermoformage, d'une composition sous forme d'un extrudat thermoformé selon l'invention, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- a) une étape d'aménée simultanée ou différée dans le temps d'au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et d'au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons prégélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrans, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges, pour alimenter un extrudeur,
- b) une étape de mélange, dans ledit extrudeur, dudit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et dudit au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des

peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges, 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 thermoformé, en particulier pour obtenir un extrudat thermoformé consistant en une dispersion solide, plus particulièrement pour obtenir un extrudat thermoformé consistant en une dispersion solide consistant en une structure vitreuse comprenant un mélange moléculaire dudit au moins un N-alkylamide comme substance active et dudit au moins un support d'origine naturelle.

Un tel procédé selon l'invention donne lieu à une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, en particulier à une composition sous forme d'un extrudat thermoformé friable / cassant, c'est-à-dire obtenu par thermoformage et plus particulièrement par extrusion à chaud, dans lequel ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active comprend préférentiellement au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline dispersée(s) au sein dudit au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou

insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme  
5 d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le  
10 rhamnose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges.

Cette composition suivant l'invention présente une solubilité et/ou une  
15 dispersion en phase aqueuse (milieu aqueux) nettement supérieure dudit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et simultanément une biodisponibilité significativement augmentée dudit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active par rapport aux solubilités et/ou aux dispersions et aux biodisponibilités de ces composés pour les compositions actuelles. Il a été montré  
20 que la composition selon l'invention se présente sous forme d'un extrudat thermoformé, en particulier sous forme d'un extrudat thermoformé friable / cassant, dans lequel ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active (principe actif) comprenant préférentiellement au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline est dispersé au sein dudit au moins un  
25 support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane,  
30 l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de  
35 caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la

chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamnose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges.

5 Il a également été montré, dans le cadre de la présente invention, que ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active n'est pas dégradé même lors du procédé de fabrication par thermoformage de la composition sous forme d'un extrudat thermoformé, en particulier sous forme d'un extrudat thermoformé friable / cassant, qui implique pourtant la soumission dudit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active à de hautes températures (HME). Par ailleurs, il a également été mis en avant que ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active dans une composition sous forme d'un extrudat thermoformé suivant l'invention, en particulier sous forme d'un extrudat thermoformé friable / cassant suivant l'invention, y est réparti (distribué) de façon homogène.

10 Plus particulièrement, l'extrusion à chaud (Hot Melt Extrusion - HME) réalisée selon le procédé de fabrication par thermoformage suivant l'invention donne lieu à une fonte du principe actif / de la substance active (ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique) et/ou dudit au moins un support d'origine naturelle à une température supérieure ou égale à leur point de fusion.

20 Toutefois, selon certains modes de réalisation d'une composition selon l'invention, cette fonte du principe actif / de la substance active et du support d'origine naturelle 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 / la substance active lui-même présente des propriétés plastifiantes. Une telle fonte du principe actif / de la substance active et/ou du support d'origine naturelle donne lieu à une dispersion solide dans laquelle le principe actif / la substance active (ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique) comprenant préférentiellement au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline est dispersé / réparti / distribué de façon homogène au sein dudit au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les

carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabe, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges.

Avantageusement, selon le procédé suivant l'invention, l'étape c) d'extrusion à chaud est une étape selon laquelle ledit N-alkylamide et/ou ledit au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabe, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges, subisse/subissent un changement d'état de la matière, ledit au moins un N-alkylamide comme substance active et/ou ledit au moins un support d'origine naturelle passant d'un premier état de la matière à un second état de la matière, lequel second état de la matière impliquant en particulier que ledit au moins un N-alkylamide comme substance

active et/ou ledit au moins un support d'origine naturelle se présente/présentent au moins partiellement sous forme amorphe.

Avantageusement, le procédé suivant l'invention comprend une étape préalable de pré-mélange dudit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique  
5 comme substance active et dudit au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène,  
10 le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la  
15 gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamnose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le  
20 sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges, de telle sorte à former un pré-mélange destiné à alimenter l'extrudeur.

De façon préférée, selon le procédé suivant l'invention, ladite étape d'extrusion à chaud est réalisée à une température d'extrusion ou température de thermoformage comprise entre 10 et 180°C, de préférence à une température comprise  
25 entre 40 et 140°C, préférentiellement à une température comprise entre 80 et 120°C, de préférence à une température égale à 140°C, de préférence à une température égale à 130°C, de préférence à une température égale à 120°C, de préférence à une température égale à 100°C, de préférence à une température égale à 90°C, de préférence à une température égale à 80°C.

Avantageusement, 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 250 tours/min, préférentiellement égale à 200 tours/min, préférentiellement égale à 100  
35 tours/min.

Préférentiellement, le procédé selon l'invention comprend une étape additionnelle de refroidissement en sortie de l'extrudeur.

Avantageusement, le procédé selon l'invention comprend une étape additionnelle de traitement de l'extrudat thermoformé, en particulier de l'extrudat thermoformé friable / cassant, en sortie de l'extrudeur, par exemple une découpe au niveau d'un pelletiseur et/ou un broyage et/ou un concassage et/ou une réduction en poudre (sous forme de poudre) dudit extrudat thermoformé, en particulier dudit extrudat thermoformé friable / cassant.

D'autres formes de réalisation du procédé suivant l'invention sont indiquées dans les revendications annexées.

La présente invention porte également sur une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, en particulier sous forme d'un extrudat thermoformé friable / cassant, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, obtenu suivant le procédé selon l'invention, ladite composition comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme principe actif / substance active et au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges, ledit au moins un N-alkylamide naturel

ou synthétique comme substance active comprenant préférentiellement au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline.

En d'autres termes, la présente invention porte également sur une composition sous forme d'un extrudat thermoformé, en particulier sous forme d'un  
5 extrudat thermoformé friable / cassant, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, obtenu par extrusion à chaud (HME – Hot Melt Extrusion), ladite composition comprenant au moins  
10 un N-alkylamide naturel ou synthétique comme principe actif / substance active et au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les  
15 carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrans, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la  
20 gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamnose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le  
25 tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges, ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active comprenant préférentiellement au moins une première phase amorphe et éventuellement une deuxième phase cristalline.

30 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 et/ou en tant que composé administré via un dispositif médical, par exemple via un spray ou via un patch.

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 le système cardiovasculaire (ischémie, désordres métaboliques,...), de pathologies en lien avec le système gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhées, inflammations digestives, ...), de pathologies en lien avec le vieillissement prématuré des cellules, de pathologies en lien avec le système endocrinien (hyperglycémie, ...), de pathologies en lien avec le système immunitaire (maladies inflammatoires, arthrite rhumatoïde, sclérose en plaque, ostéoarthrite, fibromyalgie,...), de pathologies en lien avec le système nerveux central (douleur, migraine, épilepsie, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, anxiété, dépression,...), des troubles du sommeil, de maladies de la peau, de maladies dues à la présence de microorganismes, des cancers (anti-tumoral, ...), des maladies oculaires (glaucoma,...), des maladies du système respiratoire (asthme,...) et dans le traitement préventif et/ou curatif du diabète.

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 désordres neuropsychiatriques, de la douleur, des maladies neurodégénératives, des maladies inflammatoires, des dermatites et des maladies de la peau ou encore du côlon irritable (IBS).

Plus particulièrement, la présente invention porte sur une composition utilisée, chez l'être humain et/ou chez l'animal, en tant que modulateur du système endocannabinoïde.

Plus particulièrement, la présente invention porte sur une composition utilisée, chez l'être humain et/ou chez l'animal, en tant qu'antioxydant, qu'anti-inflammatoire, qu'anticonvulsif, qu'antiémétique, qu'anxiolytique, qu'hypnotique ou encore en tant qu'antipsychotique.

Une composition selon l'invention présente préférentiellement des propriétés analgésiques, relaxantes, anesthésiques, antithrombotiques, antivirales, antifongiques et antibactériennes, antimalariaires, insecticides, immunomodulatrices, androgéniques, spermatogéniques, antimutagéniques, antiépileptiques, anti-inflammatoires, neuroprotectrices, anticonvulsivantes, anxyolitiques, antidepressions, antipsychotiques, antithrombotiques, antitumorales, antidiabétiques et/ou immunorégulatrices.

D'autres formes d'utilisation d'une composition suivant l'invention sont indiquées dans les revendications annexées.

D'autres caractéristiques, détails et avantages de l'invention ressortiront des exemples donnés ci-après, à titre non limitatif et en faisant référence à la figure annexée.

5 La figure 1 est un graphique illustrant le taux de dispersion et de solubilisation d'un N-alkylamide, en l'occurrence le taux de dispersion et de solubilisation du palmitoyléthanolamide (PEA) au cours du temps, au départ d'exemples de compositions selon l'invention.

10

### Exemples

#### Exemple 1 : procédé de fabrication par thermoformage de compositions selon l'invention sous forme d'extrudats thermoformés

15

Des compositions thermoformées selon l'invention comprenant au moins un N-alkylamide, 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 :

20

- a) une étape de pré-mélange d'au moins un N-alkylamide à l'état natif sous forme de poudre et d'au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginate, les amidons, les amidons prégélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le

35

saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges;

- 5        b) une étape d'amenée dudit pré-mélange formé à l'étape a) pour alimenter un extrudeur de type Process 11 Hygienic de Thermo-Fischer® ;
- c) une étape de mélange, dans ledit extrudeur, dudit pré-mélange pour obtenir un mélange ;
- 10        d) une étape de thermoformage par extrusion à chaud dudit mélange obtenu à l'étape c) dans ledit extrudeur pour obtenir un extrudat thermoformé, en particulier un extrudat thermoformé friable / cassant, l'étape d'extrusion à chaud étant réalisée à une vitesse de rotation d'une vis d'extrusion de 100 tours/minute
- 15        et à une température comprise entre 20 et 130°C ;
- e) une étape de refroidissement en sortie de l'extrudeur dudit extrudat thermoformé, en particulier dudit extrudat thermoformé friable / cassant, obtenu à l'étape d) ;
- 20        et
- f) une étape de découpe / broyage, au niveau d'un broyeur, de l'extrudat thermoformé refroidi obtenu à l'étape e), en particulier de l'extrudat thermoformé friable / cassant refroidi obtenu à l'étape e), de telle sorte à obtenir une poudre homogène, c'est-à-dire un extrudat thermoformé conditionné en poudre (sous
- 25        forme de poudre).

          La température de thermoformage 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 support et/ou d'agent plastifiant mis en œuvre, ce que

30        l'homme de métier est à même de déterminer. Par ailleurs, un homme de métier, notamment selon le type d'extrudeur employé et conformément au principe général de l'extrusion à chaud (HME), est à même de définir d'éventuels paliers de températures en différentes zones le long de la ou des vis d'extrusion de telle sorte qu'ait lieu une

35        augmentation progressive de la température au sein de la matière transportée par la ou des vis d'extrusion, ceci dans un sens d'avancement de la matière au sein de

l'extrudeur. Typiquement, entre zones définies le long de la ou des vis d'extrusion, des différences de températures de l'ordre de 0 à 40°C sont observées. Par exemple, dans le cadre de la présente invention, les compositions testées ci-après ont été obtenues dans un extrudeur de type Process 11 Hygienic de Thermo-Fischer® présentant 8  
5 zones de températures qui sont les suivantes dans un sens d'avancée de la matière évoluant à une vitesse de 100 tours/minute : 30°C - 50°C - 60°C - 80°C - 100°C - 110°C - 120°C et 130°C.

10 **Exemple 2 : test de dispersion et de solubilité de compositions thermoformées selon l'invention**

Des compositions thermoformées, obtenues selon le procédé de fabrication décrit à l'exemple 1, ont été testées en termes de dispersion et de solubilité du palmitoyléthanolamide (PEA). Cette dispersion et cette solubilité ont été mesurées  
15 au cours du temps au départ d'extrudats thermoformés obtenus selon l'invention. Comme indiqué ci-dessus, les extrudats thermoformés se présentent sous la forme d'une poudre homogène (broyat) dans laquelle le palmitoyléthanolamide (PEA) comprend préférentiellement au moins une phase amorphe.

Le test de dispersion et de solubilité a été réalisé avec un appareil à  
20 dissolution à palettes au départ d'environ 900 mg d'extrudat thermoformé (environ 180 mg de PEA), à une température de 37°C sous agitation à 50 tours/minute dans 900 ml d'un milieu de dissolution HCl 0,1N. Ce test de dispersion et de solubilité a été mené selon les recommandations de la pharmacopée Ph.Eur.9.0 (Recommandations on Dissolution Testing). A des temps déterminés (après 15 min, après 30 min, après 1h et  
25 après 2h), un échantillon de 1 ml est prélevé pour réaliser le test de dispersion et de solubilité.

Afin de réaliser le test de dispersion et de solubilité, l'échantillon est dilué dans un solvant approprié (phase mobile (mélange acétonitrile (80%) - Eau - 0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (20%) puis filtré au travers d'un filtre (PET, taille des pores de 0,45 µm, Macherey  
30 Nagel) avant analyse HPLC (colonne Nucleodur 100-5 EC C18 125/4 (Macherey-Nagel) ; phase mobile : 80% A (acétonitrile) et 20% B (Eau - 0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) ; débit : 0,8 ml/min ; loop : 20 µl, t° = 40°C ; 210 nm).

Les compositions thermoformées selon l'invention reprises au Tableau 1 ont été formulées suivant le procédé de l'invention et testées en termes de dispersion  
35 et de solubilité au cours du temps selon le principe indiqué ci-dessus. Du

palmitoyléthanolamide (PEA) sous forme native cristalline et sous forme de poudre (PEA natif) 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.

5

Tableau 1

	PEA (1)	Protéine	Saccharide	Glycérol (6)
Compo 1	20	65 (2)	0	15
Compo 2	20	65 (3)	0	15
Compo 3	20	0	70 (5)	10
Compo 4	20	70 (4)	0	10

(1) PEA (LeSen)

(2) Protéine de noisette (Qingdao Sincess Intl Co)

10 (3) Protéine de pois (Qingdao Sincess Intl Co)

(4) Peptides de collagène (Peptan B) (Rousselot)

(5) Hydroxypropylcellulose SSL (Nisso)

(6) Glycérol (Brenntag)

15 Les résultats des tests de dispersion et de solubilité obtenus sont présentés à la figure 1. Comme on peut le constater, la dispersion + la solubilité mesurées pour le PEA au départ de compositions sous forme d'extrudats thermoformés suivant l'invention (Compo1, Compo 2, Compo3 et Compo 4) est nettement supérieure par rapport au contrôle (PEA natif).

20

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.

25

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.

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.

## REVENDEICATIONS

1. Composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, comprenant au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit extrudat thermoformé comprend un mélange thermoformé d'au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et d'au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose,

le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active est choisi dans le groupe constitué des composés suivants : anandamide, 5 affinine, aphélandrine, palmitoyléthanolamide, oléoyléthanolamide, N-lynoyléthanolamine, oléamide, piperine, isopiperine, piperlonguminine  $\alpha,\beta$ -dihydropiperine, dihydropiperlonguminine, déhydropipemonaline, retrofractamide A, capsaïcine, pipericide, pipérovatine, guinésine, pipernonaline, 10 méthildambulline, méthylgerambulline, sakambulline, rétrofractamide C, fagaramide,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ -sanshool, spilanthol, semiplenamides A-G, sérinolamide A, anacycline, péllitorine, cinnamamide, hydroxycinnamanide, lignananmides, arboréumine, acide undéca-2E,4Z-diène-8,10-diynoïque isobutylamide, acide undéca-2Z,4E-diène-8,10-diynoïque isobutylamide, acide undéca-2E-ène-8,10- 15 diynoïque isobutylamide, acide undéca-2E,4Z-diène-8,10-diynoïque 2-méthylbutylamide, acide undéca-2Z,4E-diène-8,10-diynoïque 2-méthylbutylamide, acide dodéca-2Z,4E-diène-8,10-diynoïque isobutylamide, acide dodéca-2E,4Z-diène-8,10-diynoïque isobutylamide, acide dodéca-2E,4E,10E-triène-8-yoïque isobutylamide, acide dodéca-2E-ène-8,10- 20 diynoïque isobutylamide, acide dodéca-2E,4E,8Z,10E-tetraénoïque isobutylamide, acide dodéca-2E,4E, 8Z,10Z-tetraénoïque isobutylamide, acide dodéca-2E,4E, 8E,10Z-tetraénoïque isobutylamide, acide dodéca-2E,4E,8Z-triénoïque isobutylamide, acide dodéca-2E,4E-diénoïque isobutylamide, acide tridéca-2E,7Z-diène-8,10-diynoïque isobutylamide, acide dodéca-2E,4Z-diène- 8,10-diynoïque 2-méthylbutylamide, acide dodéca-2,4,8,10-tetraénoïque 2- 25 méthylbutylamide, zanthosinamide, zanthosimuline, leurs dérivés et de leurs mélanges.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un agent 30 plastifiant.

5. 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, de leurs dérivés et de leurs 35 mélanges.

6. 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 40 flavonoïdes, de leurs dérivés et de leurs mélanges.

7. Procédé de fabrication, en particulier procédé de fabrication par thermoformage, d'une composition sous forme d'un extrudat thermoformé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 5 a) une étape d'aménée simultanée ou différée dans le temps d'au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et d'au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des
- 10 5 les alginates, les amidons, les amidons prégélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrans, les cyclodextrines, la
- 15 10 maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabe, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube,
- 20 15 la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le
- 25 20 lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges, pour alimenter un extrudeur,
- 30 b) une étape de mélange, dans ledit extrudeur, dudit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et dudit au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des
- 35 25 saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons prégélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrans, les cyclodextrines, la
- 40 30 maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabe, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges, pour former un mélange, et

5 c) une étape d'extrusion à chaud dudit mélange obtenu à l'étape b) dans ledit extrudeur pour obtenir un extrudat thermoformé, en particulier pour obtenir un extrudat thermoformé consistant en une dispersion solide, plus particulièrement pour obtenir un extrudat thermoformé consistant en une dispersion solide consistant en une structure vitreuse comprenant un mélange moléculaire dudit au moins un N-alkylamide comme substance active et dudit au moins un support d'origine naturelle.

10 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend une étape préalable de pré-mélange dudit au moins un N-alkylamide naturel ou synthétique comme substance active et dudit au moins un support d'origine naturelle choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides, des polypeptides, des protéines, des saccharides choisis dans le groupe constitué des saccharides suivants : les alginates, les amidons, les amidons pré-gélatinisés, les amidons modifiés, les fibres solubles ou insolubles, 15 les carraghénanes, la pectine, l'hydroxypropylcellulose (HPC), le glycogène, le  $\beta$ -glucane, l'amylopectine, l'amylose, les dextrines, les cyclodextrines, la maltodextrine, l'isomaltose, l'isomalt, le xylane, le pullulan, l'agar-agar, les mannanes, le fucoïdane, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme d'acacia, la gomme adragante, la gomme ghatti, la gomme de karaya, la gomme de Konjac, la gomme de fenugrec, la gomme d'acajou ou anacarde, la gomme tara, la gomme de caroube, la gomme de cassia, la gomme de benjoin, la gomme gaïac, le chitosan, la chitine, la lévane, la néoserine, l'acide hyaluronique, les hyaluronates, le sulfate de chondroïtine, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, le raffinose, le rhamminose, le mannose, le glucose, le 20 rhamnose, le saccharose, le stachyose, le verbascose, le tréhalose, le lactose, le lactulose, le maltose, l'érythritol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, leurs dérivés et leurs mélanges, des lipides, de leurs dérivés et leurs mélanges, de telle sorte à former un pré-mélange destiné à alimenter l'extrudeur.

30 9. Procédé selon la revendication 7 ou 8, caractérisé en ce que ladite étape d'extrusion à chaud est réalisée à une température d'extrusion comprise entre 10 et 180°C, de préférence à une température comprise entre 40 et 140°C, préférentiellement à une température comprise entre 80 et 120°C, de préférence à une température égale à 140°C, de préférence à une température égale à 130°C, de préférence à une température égale à 120°C, de préférence 35 à une température égale à 100°C, de préférence à une température égale à 90°C, de préférence à une température égale à 80°C.

40 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, 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 250 tours/min, préférentiellement égale à 200 tours/min, préférentiellement égale à 100 tours/min.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend une étape additionnelle de refroidissement en sortie de l'extrudeur.

5 12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, caractérisé en ce qu'il comprend une étape additionnelle de traitement de l'extrudat thermoformé en sortie de l'extrudeur, par exemple une découpe au niveau d'un pelletiseur et/ou un broyage et/ou un concassage et/ou une réduction en poudre dudit extrudat thermoformé.

10 13. Composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, selon l'une  
15 quelconque des revendications 1 à 6 pour utilisation dans le traitement préventif et/ou curatif, chez l'être humain et/ou chez l'animal, de pathologies en lien avec le système cardiovasculaire (ischémie, désordres métaboliques,...), de pathologies en lien avec le système gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhées, inflammations digestives, ...), de pathologies en lien avec le vieillissement prématuré des cellules, de pathologies en lien avec le système  
20 endocrinien (hyperglycémie, ...), de pathologies en lien avec le système immunitaire (maladies inflammatoires, arthrite rhumatoïde, sclérose en plaque, ostéoarthrite, fibromyalgie,...), de pathologies en lien avec le système nerveux central (douleur, migraine, épilepsie, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, anxiété, dépression,...), des troubles du sommeil, de maladies de la peau, de  
25 maladies dues à la présence de microorganismes, des cancers (anti-tumoral, ...), des maladies oculaires (glaucoma,...), des maladies du système respiratoire (asthme,...) et dans le traitement préventif et/ou curatif du diabète.

30 14. Composition sous forme d'un extrudat thermoformé, éventuellement conditionné en pellet, en flake, en granulé, en poudre, en comprimé effervescent ou non, en solution injectable ou non, en boisson, en suspension, en gel, en pommade ou encore sous toute autre forme adéquate permettant une administration à un animal ou à un être humain, obtenu suivant le procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 12.

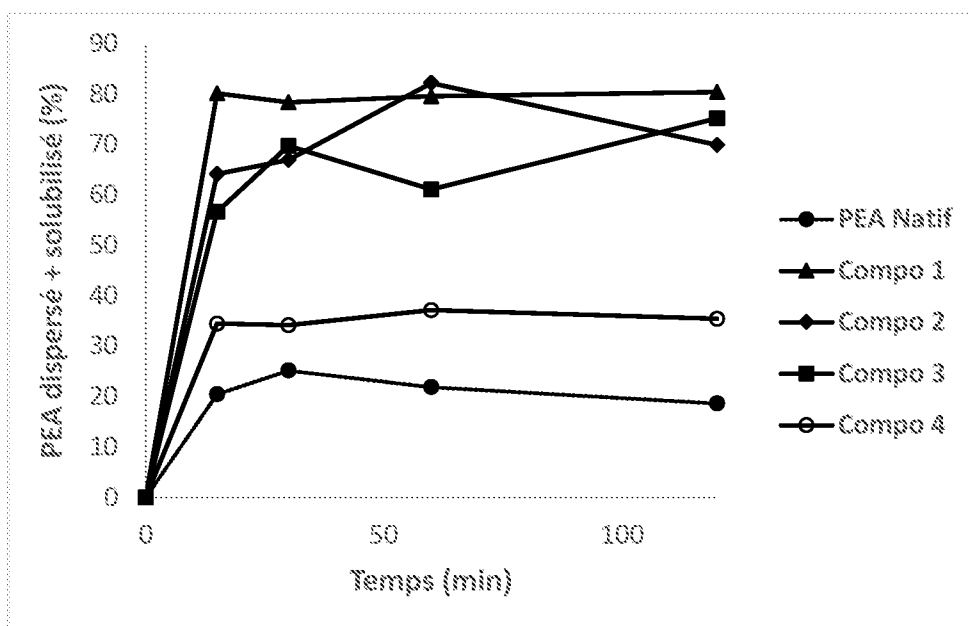


FIG. 1

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL ÉTABLI EN VERTU DE L'ARTICLE XI.23., §10 DU CODE DE DROIT ÉCONOMIQUE BELGE

IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE	REFERENCE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE <b>PAT2613797BE00</b>
Demande nationale belge n° <b>202206030</b>	Date du dépôt <b>16-12-2022</b>
	Date de priorité revendiquée
Déposant (Nom) <b>ELEONOR, et al</b>	
Date de la requête d'une recherche de type international <b>10-01-2023</b>	Numéro attribué par l'administration chargée de la recherche internationale à la requête d'une recherche de type international <b>SN82892</b>
<b>I. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> (en cas de plusieurs symboles de la classification, les indiquer tous)	
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB <b>Voir rapport de recherche</b>	
<b>II. DOMAINES RECHERCHES</b>	
Documentation minimale consultée	
Système de classification	Symboles de la classification
<b>IPC</b>	<b>Voir rapport de recherche</b>
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents font partie des domaines consultés	
<b>III.</b> <input type="checkbox"/> <b>IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDECTIONS NE POUVAIENT FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE</b> (Observations sur la feuille supplémentaire)	
<b>IV.</b> <input type="checkbox"/> <b>ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION ET/OU CONSTATATION RELATIVE À L'ÉTENDUE DE LA RECHERCHE</b> (Observations sur la feuille supplémentaire)	

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
**INV. A61K31/164 A61K9/16**  
**ADD.**

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**  
 Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
**A61K**

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
**EPO-Internal**

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
<b>X</b>	<b>WO 2012/024469 A1 (KRAFT FOODS GLOBAL BRANDS LLC [US] ET AL.)</b> <b>23 février 2012 (2012-02-23)</b> * revendications * * alinéa [0026] – alinéa [0027] * * alinéa [0031] * * alinéa [0116] – alinéa [0123] * -----	<b>1-14</b>
<b>Y</b>	<b>WO 2005/044778 A1 (SYMRISE GMBH &amp; CO KG [DE]; LEY JAKOB [DE] ET AL.)</b> <b>19 mai 2005 (2005-05-19)</b> * revendications * * exemples * * page 16, ligne 15 * -----	<b>1-14</b>
<b>Y</b>	<b>WO 2022/079090 A1 (TILMAN SA [BE]; ELEONOR SPRL [BE])</b> 21 avril 2022 (2022-04-21) * revendications * * exemples * -----	<b>1-14</b>

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents  Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

- ° Catégories spéciales de documents cités:
- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
  - "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
  - "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
  - "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
  - "P" document publié avant la date de dépôt, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée
  - "T" document ultérieur publié après la date de dépôt ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
  - "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
  - "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
  - "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche de type international a été effectivement achevée <b>9 mai 2023</b>	Date d'expédition du rapport de recherche de type international
---	---

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé <b>S. von Eggelkraut-G.</b>
--	---

# RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande de recherche n

**BE 202206030**

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
<b>WO 2012024469</b>	<b>A1</b>	<b>23-02-2012</b>	
		<b>AU 2011291960 A1</b>	<b>07-02-2013</b>
		<b>BR 112013003755 A2</b>	<b>24-09-2019</b>
		<b>CA 2806731 A1</b>	<b>23-02-2012</b>
		<b>CN 103153081 A</b>	<b>12-06-2013</b>
		<b>EP 2605665 A1</b>	<b>26-06-2013</b>
		<b>ES 2656187 T3</b>	<b>26-02-2018</b>
		<b>JP 2013534146 A</b>	<b>02-09-2013</b>
		<b>MX 351037 B</b>	<b>28-09-2017</b>
		<b>PL 2605665 T3</b>	<b>30-04-2018</b>
		<b>RU 2013111808 A</b>	<b>27-09-2014</b>
		<b>US 2013216649 A1</b>	<b>22-08-2013</b>
		<b>WO 2012024469 A1</b>	<b>23-02-2012</b>
-----			
<b>WO 2005044778</b>	<b>A1</b>	<b>19-05-2005</b>	
		<b>CN 1878745 A</b>	<b>13-12-2006</b>
		<b>DE 10351422 A1</b>	<b>16-06-2005</b>
		<b>EP 1682489 A1</b>	<b>26-07-2006</b>
		<b>JP 2007510634 A</b>	<b>26-04-2007</b>
		<b>US 2007202188 A1</b>	<b>30-08-2007</b>
		<b>WO 2005044778 A1</b>	<b>19-05-2005</b>
-----			
<b>WO 2022079090</b>	<b>A1</b>	<b>21-04-2022</b>	
		<b>BE 1028699 A1</b>	<b>10-05-2022</b>
		<b>WO 2022079090 A1</b>	<b>21-04-2022</b>
-----			



## OPINION ÉCRITE

Dossier N° SN82892	Date du dépôt(jour/mois/année) 16.12.2022	Date de priorité (jour/mois/année)	Demande n° BE202206030
Classification internationale des brevets (CIB) INV. A61K31/164 A61K9/16			
Déposant ELEONOR, et al			

La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- Cadre n° I Base de l'opinion
- Cadre n° II Priorité
- Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- Cadre n° V Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- Cadre n° VI Certains documents cités
- Cadre n° VII Irrégularités dans la demande
- Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

Formulaire BE237A (feuille de couverture) (Juillet 2022)	Examineur S. von Eggelkraut-G.
--	-----------------------------------

**Cadre n° I Base de l'opinion**

1. Cette opinion a été établie sur la base des revendications déposées avant le commencement de la recherche.
2. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande, la présente opinion a été effectuée sur la base d'un listage des séquences
  - a.  faisant partie de la demande telle que déposée.
  - b.  remis postérieurement à la date du dépôt aux fins de la recherche,
    - accompagné d'une déclaration selon laquelle le listage des séquences ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée.
3.  En ce qui concerne la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande, la présente opinion a été effectuée dans la mesure où une opinion valable pouvait être formulée en l'absence d'un listage des séquences conforme à la norme ST.26 de l'OMPI.
4. Commentaires complémentaires :

**Cadre n° V Opinion motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications	
	Non : Revendications	1-14
Activité inventive	Oui : Revendications	
	Non : Revendications	1-14
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications	1-14
	Non : Revendications	

2. Citations et explications

**voir feuille séparée**

**Ad point V**

**Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Il est fait référence aux documents suivants :

- D1 WO 2012/024469 A1 (KRAFT FOODS GLOBAL BRANDS LLC [US] ET AL.) 23 février 2012 (2012-02-23)
- D2 WO 2005/044778 A1 (SYMRISE GMBH & CO KG [DE]; LEY JAKOB [DE] ET AL.) 19 mai 2005 (2005-05-19)
- D3 WO 2022/079090 A1 (TILMAN SA [BE]; ELEONOR SPRL [BE]) 21 avril 2022 (2022-04-21)

- 1 La présente demande ne remplit pas les conditions de brevetabilité, l'objet de la revendication 1 n'étant pas nouveau.
- 1.1 D1 divulgue (D1, revendications; alinéa [0026] - alinéa [0027]; alinéa [0031]; alinéa [0116] - alinéa [0123]) un extrudat thermoformé comprenant des saccharides, du spilanthol et des excipients comme des polyphénols. Le traitement de xerostomia est divulgué.
- 2 Le même raisonnement s'applique mutatis mutandis à l'objet des revendications indépendantes correspondantes 7 et 13 qui n'est donc pas considéré comme nouveau.
- 3 Les revendications dépendantes 2-6, 8-12 and 14 ne contiennent pas de caractéristiques qui satisfassent aux exigences de nouveauté et d'activité inventive en étant combinées aux caractéristiques de l'une quelconque des revendications auxquelles lesdites revendications dépendantes sont liées, en vu de D1.
- 4 En plus, les revendications 1-14 ne satisfassent aux exigences d'activité inventive en vu de D2 et D3.

- 4.1 D2, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1, divulgue (D2, revendications; exemples; page 16, ligne 15) des formulations comprenant du N-alkylamide avec la forme extrudée divulguée.
- 4.2 Par conséquent, l'objet de la revendication 1 diffère de cette formulation connue en ce que le support est d'origine naturelle tel que revendiqué. ; il est donc nouveau.
- 4.3 Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la mise en place d'une formulation alternative du N-alkylamide.
- 4.4 La solution proposée dans la revendication 1 de la présente demande ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive pour les motifs suivants : D3 divulgue (D3, revendications; exemples) des compositions sous forme d'un extrudat thermoformé comprenant au moins un diterpène labdanique et au moins un polymère naturel ou synthétique choisi dans le groupe constitué des acides aminés, des peptides et des polypeptides naturels ou synthétiques, des protéines naturelles ou synthétiques, des oligosaccharides naturels ou synthétiques, des polysaccharides non cellulosiques naturels ou synthétiques, de leurs dérivés et leurs mélanges.
- 4.5 La formulation des principes actifs selon D2 dans des formulations de D3 serait considérée par l'homme du métier comme une solution ordinaire pour résoudre le problème posé.
- 4.6 Pour la même raison, le sujet des revendications 2-14 n'est pas inventif en vue de D2 en combinaison avec D3.